



CELESTONE[®]
(betametasona)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido 0,5mg e 2mg

Elixir 0,1mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Celestone®
betametasona

APRESENTAÇÕES

Comprimido.

Embalagens contendo 10 ou 20 comprimidos de 0,5mg.

Embalagem contendo 10 comprimidos de 2mg.

Elixir.

Embalagem contendo 1 frasco com 120mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 0,5mg contém:

betametasona.....0,5mg
excipientes q.s.p.1comprimido
(lactose monoidratada, amido, gelatina, estearato de magnésio e corante FDC azul n° 1).

Cada comprimido de 2mg contém:

betametasona.....2mg
excipientes q.s.p.1comprimido
(povidona, lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina e estearato de magnésio).

Cada mL do elixir contém:

betametasona.....0,1mg
veículo q.s.p.1mL
(propilenoglicol, cloreto de sódio, benzoato de sódio, sorbitol, ácido cítrico, corante FDC amarelo n° 6, álcool etílico, aroma artificial de laranja, aroma artificial de cereja, sacarose e água).

Teor alcóolico: 0,390%

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Celestone® serve para várias doenças das glândulas; dos ossos e músculos; do colágeno; da pele; alérgicas; dos olhos; respiratórias; do sangue; em mucosas e outras doenças sensíveis ao tratamento com corticoides (substâncias usadas como anti-inflamatórios). Você deve usar Celestone® juntamente com os outros medicamentos prescritos pelo seu médico, e não em substituição a eles.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cohen publicou um estudo aberto sobre a eficácia da betametasona no tratamento de 141 pacientes com doenças respiratórias e dermatológicas de origem alérgica (rinite alérgica, 48; dermatite, 32; asma, 31; sinusite, 11; inflamação tubo-timpânica, 10; pólipos nasais, 12; edema angioneurótico, 40). O tempo médio de tratamento foi de 14 dias, e a dose inicial foi de 2 a 2,5mg/dia nos adultos e aproximadamente 0,5mg/dia nas crianças (dose ajustada por peso). A taxa de resposta foi considerada ótima, com 97% dos pacientes apresentando melhora dentro de 1 semana de tratamento, e destes, 16% em 3 dias ou menos. Apenas 3% dos pacientes apresentaram eventos adversos (desconforto gástrico, edema facial e edema de mãos).¹

Frankel e cols. trataram 107 adultos e crianças com doenças alérgicas cutâneas e respiratórias (rinite atópica sazonal, 14; asma intermitente, 34; rinite alérgica perene, 4; asma persistente, 30; asma com enfisema 12; dermatite atópica, 8; urticária e/ou angioedema, 5) com betametasona. A dose inicial foi de 2,4-3,6mg/dia, a qual foi reduzida rapidamente até a dose de manutenção. Respostas excelentes foram observadas em 100% dos casos de rinites sazonais e perenes, tanto em adultos quanto em crianças. A resposta nos pacientes asmáticos também foi excelente ou satisfatória em todos os pacientes, exceto o subgrupo de adultos com asma e enfisema, na qual a resposta foi razoável em 89% e ruim em 11%. As taxas de resposta excelente nos pacientes com dermatite atópica e urticária/angioedema foram de 87,5% e 100%, respectivamente. A incidência de eventos adversos (aumento de apetite, ganho de peso, edema, alterações psiquiátricas) foi baixa (3,7%).²

Rubin e cols. realizaram um estudo aberto no qual 89 pacientes (incluindo 14 crianças com idade entre 20 meses e 12 anos) com doenças alérgicas foram tratados com betametasona. As indicações para o tratamento incluíam doenças respiratórias (asma, 25; rinite alérgica, 19) e dermatológicas (dermatite atópica, 14; pólipos nasal, 8; urticária/angioedema, 5). A dose inicial foi determinada pela gravidade da doença, e para as crianças, pelo peso e idade. Em geral, os adultos começaram com 2,4mg/dia por dois dias, reduzindo para 1,8mg por mais dois dias e depois por 0,6mg por mais dois dias. A taxa de resposta foi considerada excelente em 66,3% dos casos, moderada em 30,3% e regular em 3,4%; não houve ausência de resposta em nenhum caso. Não se observaram eventos adversos ou alteração de exames laboratoriais nestes pacientes.³

Referências Bibliográficas:

1. Cohen AI. La betametasona en el tratamiento de 141 pacientes alergicos. *Antibiotics and Chemotherapy*. 1962;12:91-6.
2. Frankel DB, Aaronson AL, Ehrlich, NJ. Treatment of allergic patients with betamethasone. *Annals of Allergy*. 1962; 20:649-56.
3. Rubin SS. Treatment of allergic diseases with betamethasone. *J Ind State Med Assoc*. 1964; 57(11):1241-3.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Enquanto os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides são bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos ainda não estão perfeitamente estabelecidos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, tais como a betametasona, são usados principalmente por seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.

A betametasona não tem atividade mineralocorticoide significativa, e é, portanto, inadequada como único agente para o tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal primária.

Os análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a betametasona, são efetivos quando ingeridos por via oral. As concentrações plasmáticas de betametasona atingem pico plasmático em 2 horas após

administração oral, diminuindo gradualmente as concentrações durante 24 horas. Níveis plasmáticos de betametasona foram registrados após 20 minutos da administração. A meia vida de eliminação plasmática da betametasona após uma única dose oral varia de 180 a 220 minutos até mais de 300 minutos.

Os glicocorticoides naturais e sintéticos, incluindo a betametasona, são metabolizados no fígado. Em pacientes com doença hepática, a eliminação da betametasona é mais lenta do que em pacientes saudáveis.

Aparentemente, os níveis biologicamente efetivos dos corticosteroides têm mais relação com o corticosteroide livre do que com a concentração plasmática total dos corticosteroides.

Nenhuma relação específica foi demonstrada entre as concentrações plasmáticas de corticosteroide (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, já que os efeitos farmacodinâmicos dos corticosteroides geralmente persistem além do período onde há concentrações plasmáticas mensuráveis. Enquanto a meia vida plasmática da betametasona é maior ou igual a 300 minutos, a meia vida biológica é de 36 a 54 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticosteroides têm sido determinadas por ensaios essencialmente empíricos.

Estudos no homem mostram que a atividade glicocorticoide da betametasona é de dez a quinze vezes maior do que a da prednisona. Vantagens significativas sobre outros corticosteroides são obtidas pelas atividades anti-inflamatória, antialérgica e antirreumática aumentadas da betametasona. Em crianças, obtém-se controle surpreendente da asma severa e intratável. Em afecções dermatológicas agudas, e exacerbações agudas de afecções dermatológicas crônicas, uma melhora rápida é frequentemente observada após o início do tratamento com betametasona. Previamente, um alívio equivalente requeria altas doses intravenosas de corticosteroides. Na artrite reumatoide e afecções musculoesqueléticas associadas, o alívio das dores articulares, rigidez, inchaço e amolecimento são normalmente evidentes dentro de 24 a 48 horas após o início do tratamento. Isto é normalmente acompanhado por uma sensação de bem-estar e aumento do apetite.

A diminuição da elevada taxa de sedimentação e temperatura e o abrandamento das manifestações articulares e na pele são notados após o tratamento com betametasona em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Nas doses terapêuticas usuais de betametasona raramente ocorre retenção de sódio ou água ou perda excessiva de potássio. Assim, pode normalmente ser administrado sem a restrição de sódio ou suplementação de potássio na dieta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Celestone® é contraindicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, em pacientes com hipersensibilidade a betametasona, a outros corticosteroides ou qualquer componente deste produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem ocorrer durante seu uso. Quando os corticosteroides são usados, pode ocorrer diminuição da resistência e incapacidade em localizar a infecção.

O efeito corticosteroide encontra-se potencializado nos pacientes com hipotireoidismo ou cirrose.

Problemas psicológicos podem aparecer na terapia com corticosteroides e pode agravar quadros prévios de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade iminente de perfuração, abscessos ou outra infecção piogênica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão arterial; osteoporose e *miastenia gravis*.

O uso prolongado de corticosteroides pode causar catarata subcapsular posterior (principalmente em crianças), glaucoma com possibilidade de dano no nervo óptico e ativação de infecções oculares secundárias por fungos e vírus.

Doses médias e elevadas de corticosteroides podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água; e aumento da excreção de potássio. Estes efeitos são observados com menor frequência com derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses. Deve-se considerar uma dieta de restrição de sódio e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

A corticoterapia na tuberculose ativa deve ser restrita aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais corticosteroide é associado a esquema antituberculoso adequado. Se houver prescrição de corticosteroides para pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-

se necessária observação criteriosa para o risco de reativação da doença. Em tratamentos prolongados com corticosteroides, os pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for usada na terapia quimioprofilática, seu efeito de aumento da depuração hepática dos corticosteroides deve ser considerado. Pode ser necessário ajuste de dose do corticosteroide.

Deve-se utilizar a menor dose possível de corticosteroide para controlar a doença sob tratamento. Quando for possível uma diminuição da dose, esta deverá ser gradual.

O tratamento com corticosteroides pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.

Poderá ocorrer insuficiência adrenal secundária, de origem medicamentosa, quando houver retirada rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante a redução gradativa da dose. Esta insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação da terapia. Portanto, caso ocorra estresse durante este período, a corticoterapia deve ser reinstituída. Se o paciente já se encontra sob este tratamento, pode haver necessidade de elevação da dose.

Recomenda-se precaução no uso de corticosteroides em pacientes com herpes simples ocular, devido ao risco de perfuração de córnea.

Durante a corticoterapia, os pacientes não deverão ser vacinados contra varicela. Outras formas de imunização também não deverão ser realizadas, especialmente quando em uso de altas doses de corticosteroides, devido ao risco de complicações neurológicas e deficiência na resposta imunológica. Entretanto, os processos de imunização podem ser realizados nos pacientes que estão fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo, na doença de Addison.

Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser alertados para evitar exposição à varicela ou sarampo e, se expostos, devem procurar atendimento médico; aspecto de particular importância em crianças.

Como as complicações das terapias glicocorticoides dependem da dose, do tipo e da duração do tratamento, a relação risco/benefício deverá ser analisada para cada paciente.

A administração de corticosteroides pode prejudicar a média de crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides em bebês e crianças. Portanto o crescimento e o desenvolvimento desses pacientes sob terapia corticosteroide prolongada devem ser monitorados.

Deve-se aconselhar pacientes em terapia prolongada a evitar imunização devido à potencial imunossupressão associada ao uso do medicamento.

Deve-se instruir os pacientes a relatar sinais/sintomas de hiperglicemia. A glicemia deve ser monitorada atentamente.

Exames oftalmológicos devem ser realizados durante terapia prolongada. Os pacientes devem relatar alterações de visão.

Uso em crianças: as crianças que utilizam Celestone® ou outros corticosteroides por longo tempo devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas como: obesidade, retardo no crescimento, redução da massa óssea e insuficiência adrenocortical secundária. As crianças tratadas com corticosteroides são mais suscetíveis às infecções do que as crianças saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem apresentar consequências mais graves ou até mesmo fatais em crianças recebendo tratamento com corticosteroides. Nestas crianças, ou em adultos que não tenham contraído estas doenças, deve-se ter atenção especial para evitar essa exposição. Se ocorrer contato, o tratamento adequado deve ser iniciado de imediato.

Uso durante a gravidez e lactação: não foram realizados estudos controlados sobre a reprodução humana com corticosteroides. O uso destes fármacos durante a gravidez ou por mulheres em idade fértil requer a análise dos benefícios para a mãe e o feto. Crianças nascidas de mães que receberam doses elevadas de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo.

O uso profilático de corticosteroides após a 32ª semana de gestação ainda é discutível, devendo haver criterioso julgamento médico quanto aos benefícios e riscos potenciais para a mãe e o feto. As crianças, cujas mães receberam betametasona durante a gravidez, tiveram uma inibição transitória do hormônio de crescimento fetal e provavelmente dos hormônios pituitários que regulam a produção de corticosteroides pelas zonas definitiva e fetal da glândula adrenal fetal.

As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas durante e após o parto para algum sinal de insuficiência adrenal devido ao estresse do parto.

Recém-nascidos e crianças de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade rara de ocorrência de catarata congênita.

Categoria de risco no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gravidez – 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.

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

Devido ao potencial de efeitos adversos indesejáveis de Celestone® em lactentes, deve-se considerar a descontinuação da amamentação ou do fármaco, levando em conta a importância do fármaco para a mãe.

Uso em idosos: é recomendada cautela em pacientes idosos, pois eles são mais suscetíveis para apresentar reações adversas.

Celestone® comprimido de 0,5mg e elixir contêm corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Celestone® comprimido - Este medicamento contém LACTOSE.

Celestone® elixir - Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Esse medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interação medicamento-medicamento:

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

Efeitos corticosteroides excessivos podem ocorrer em pacientes em tratamento concomitante com estrogênios.

O uso de corticosteroide associado a diuréticos depletos de potássio pode intensificar a hipocalcemia. O uso de corticosteroides associado a glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitalica associada à hipocalcemia.

Os corticosteroides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os pacientes sob terapia com alguma dessas associações medicamentosas, a concentração de eletrólitos plasmáticos, principalmente potássio, deve ser cuidadosamente monitorada.

O uso concomitante de corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou reduzir os efeitos anticoagulantes, necessitando de ajuste posológico.

Os efeitos combinados de anti-inflamatórios não hormonais ou álcool com glicocorticoides podem resultar em maior ocorrência ou aumento da gravidade da ulceração gastrointestinal.

Os corticosteroides podem reduzir as concentrações sanguíneas de salicilados. O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cuidado em associação com corticosteroides em paciente com hipoprotrombinemia.

Quando os corticosteroides são administrados a diabéticos, podem ser necessários ajustes posológicos dos medicamentos hipoglicemiantes orais e/ou insulina.

O tratamento glicocorticoide concomitante pode inibir a resposta à somatotropina. Doses de betametasona em excesso de 300 a 450mcg (0,3mg a 0,45mg) por metro quadrado de superfície corpórea por dia devem ser evitadas durante a administração de somatotropina.

O uso concomitante de corticosteroide e vacina pode ocasionar resposta inadequada à vacina.

Uso concomitante de corticosteroide e vacina contra rotavírus aumenta o risco de infecção pela vacina de vírus vivo.

O uso concomitante com fluoroquinolonas pode aumentar o risco de ruptura de tendão.

O uso concomitante com carbamazepina ou primumidona pode reduzir a eficácia da betametasona. O uso concomitante com contraceptivos pode aumentar o efeito dos corticoides.

O uso concomitante com alocurônio, atracúrio, cisatracúrio, mívacúrio, pancurônio, pipecurônio, rucorônio ou vecurônio pode reduzir a eficácia desses medicamentos além de ocasionar fraqueza muscular prolongada em miopatia.

- Interação medicamento - exame laboratorial:

Os corticosteroides podem alterar o teste do *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas, produzindo resultados falso-negativos. Além disso, podem inibir a reatividade dos testes cutâneos e alterar as provas de função hepática.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Celestone® comprimido de 0,5mg: Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 18 meses.

Celestone® comprimido de 2mg: Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 24 meses.

Celestone® elixir: Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz. Prazo de validade: 24 meses.

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.

Celestone® comprimido de 0,5mg apresenta-se como comprimido redondo, plano, com um sulco em uma das faces, com a gravação CLO na outra de cor azul e livre de partículas estranhas.

Celestone® comprimido de 2mg apresenta-se como comprimido redondo, com um sulco em uma das faces, com a gravação CLO na outra de cor branco a praticamente branco e livre de partículas estranhas.

Celestone® elixir apresenta-se como xarope límpido, laranja-avermelhado e livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas com base na doença específica, na gravidade e na resposta do paciente.

Adulto: a dose inicial de Celestone® pode variar de 0,25mg a 8mg por dia, dependendo da doença específica em tratamento. Caso a doença não melhore após certo tempo, procure seu médico (Dose Máxima Diária é de 8mg/dia).

Crianças: a dose inicial varia de 0,017mg a 0,25mg por kg de peso por dia ou 0,5mg a 7,5mg por metro quadrado de superfície corporal. Dose Máxima Diária em uma criança de 20kg, por exemplo, é de 5mg/dia.

Após a obtenção de uma resposta satisfatória, seu médico irá gradativamente reduzir a dosagem até atingir a dose de manutenção, que é a menor dose com resposta clínica adequada.

A dose diária total de manutenção deverá ser ingerida em uma única tomada, preferencialmente de manhã.

Nunca pare subitamente o tratamento, a não ser que seu médico recomende. Se sua dose necessária for reajustada, seu médico dará as instruções específicas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de Celestone® têm sido as mesmas relatadas para outros corticosteroides, relacionadas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente essas reações podem ser revertidas ou minimizadas por uma redução da dose, conduta esta geralmente melhor do que a interrupção do tratamento com o fármaco. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

As reações adversas de Celestone®, de acordo com a frequência de ocorrência e o local de acometimento, são:

Reações comuns:

Sistema Nervoso Central: insônia; ansiedade.

Sistema gastrointestinal: dispepsia; aumento de apetite.

Organismo como um todo: aumento da incidência de infecções.

Reações incomuns:

Pele: dificuldade de cicatrização.

Sistema endócrino: *diabetes mellitus*; síndrome de Cushing exógena.

Sistema musculoesquelético: osteoporose.

Sistema gastrointestinal: sangramento gastrointestinal.

Sistema geniturinário: hipocalemia; retenção de sódio e água; irregularidade menstrual.

Reações raras:

Pele: hematomas; reação de hipersensibilidade; acne; estrias; 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; pseudotumor cerebral; delírios; alucinações.

Sistema gastrointestinal: úlcera péptica gástrica ou esofágica; pancreatite aguda; hepatomegalia; distensão abdominal; soluços.

Sistema geniturinário: oligospermia; glicosúria.

Sistema musculoesquelético: miopatia por corticosteroide; fraqueza muscular; mialgias; ruptura de tendão; fratura óssea.

Olhos: aumento de pressão intraocular; catarata.

Sistema cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica; arritmias cardíacas; Insuficiência Cardíaca Congestiva; edema agudo de pulmão; trombose venosa profunda; vasculite.

Organismo como um todo: ganho de peso; infecção fúngica.

Reações cuja incidência não está determinada

Sistema geniturinário: alcalose metabólica hipocalêmica.

Sistema musculoesquelético: perda de massa muscular, agravamento dos sintomas miastênicos na *miastenia gravis*, necrose asséptica da cabeça do fêmur e úmero; instabilidade articular (por repetidas injeções intra-articulares).

Pele: atrofia cutânea; pele sensível; petéquias e equimose, eritema facial, dermatite alérgica, edema angioneurótico.

Sistema nervoso: manifestações psicóticas, hiperirritabilidade e insônia.

Sistema endócrino: inibição do crescimento fetal intrauterino e infantil, diminuição da resposta adrenal e pituitária principalmente em períodos de estresse, como no trauma, na cirurgia ou em enfermidade associada, diminuição da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes) e manifestação de *diabetes mellitus* latente.

Olhos: glaucoma e exoftálmica.

Organismo como um todo: anafilaxia, balanço nitrogenado negativo causado por catabolismo proteico; lipomatose, incluindo lipomatose mediastinal e epidural que pode causar complicações neurológicas; reação do tipo choque ou hipotensão arterial.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdose com glicocorticoides, inclusive com a betametasona, em geral não envolve risco de morte. Com exceção de doses extremas, alguns dias de dose excessiva de glicocorticoides parecem não causar

resultados prejudiciais na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes medicados com digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio.

Tratamento

Considerar as medidas-padrão para remover qualquer quantidade de fármaco não absorvida, por exemplo, lavagem gástrica. Outras complicações resultantes de efeitos metabólicos dos corticosteroides ou de efeitos deletérios de doenças básicas ou concomitantes ou ainda resultantes de interação medicamentosa devem ser conduzidas adequadamente.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0785

Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO nº 2.757

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 – Bloco 12 - Alphaville Empresarial – Barueri –SP – CEP 06465-134

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2015	0377339/15-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2015	0377339/15-6	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	10/08/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido, Solução Gotas e Elixir
26/03/2019	0269291/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	0269291/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido e Elixir
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III – DIZERES LEGAIS	VPS	
12/09/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Elixir
							III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido



CELESTONE[®]

(fosfato dissódico de betametasona)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Solução injetável

4,0mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Celestone®

fosfato dissódico de betametasona

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Embalagem contendo 1 ampola com 1mL.

USO INJETÁVEL (INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU TECIDOS MOLES).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

fosfato dissódico de betametasona (equivalente a 4 mg de betametasona).....5,3mg

veículo q.s.p1mL

(edetato dissódico, fosfato de sódio dibásico, metabissulfito de sódio, fenol e água).

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Celestone® injetável é indicado em vários distúrbios endócrinos, osteomusculares, do colágeno, dermatológicos, alérgicos, oftálmicos, respiratórios, hematológicos, neoplásicos e outras doenças sensíveis à corticoterapia. É também indicado em situações onde se exige efeito corticosteroide rápido e intenso, sendo medicação adjuvante e não substitutiva à convencional.

Distúrbios endócrinos: insuficiência suprarrenal primária ou secundária; insuficiência suprarrenal aguda; trauma grave ou procedimento cirúrgico em paciente com insuficiência suprarrenal conhecida ou com reserva cortical suprarrenal duvidosa; casos de choque em pacientes que não respondem ao tratamento convencional devido à insuficiência suprarrenal suspeita ou confirmada; adrenalectomia bilateral; hiperplasia suprarrenal congênita; tireoidite subaguda (de Quervain); hipercalcemia associada ao câncer.

Distúrbios neurológicos: os benefícios do uso coadjuvante de corticosteroides no tratamento de edema cerebral provavelmente se devem ao controle da inflamação do tecido do Sistema Nervoso Central. Os corticosteroides não devem ser considerados como substitutos de procedimentos neurocirúrgicos. São úteis como terapia coadjuvante na redução ou prevenção do edema cerebral associado à cirurgia e a outros traumas cerebrais, acidentes cerebrovasculares e tumores cerebrais malignos, tanto primários quanto metastáticos.

Prevenção de rejeição em transplantes de rim: no tratamento de rejeição primária aguda e tardia, administrado concomitantemente ao tratamento convencional para a prevenção de rejeição do transplante de rim.

Prevenção da síndrome da membrana hialina: Celestone® injetável pode ser usado como medida profilática para o surgimento de síndrome da membrana hialina, sendo administrado à mulher grávida (antes da 32ª semana de gestação), quando o risco de parto pré-maturo é alto.

Distúrbios osteomusculares: como auxiliar no tratamento em curto prazo (em período de agudização ou exacerbação) da artropatia psoriásica; artrite reumatoide (alguns casos podem necessitar de tratamento com dose de manutenção reduzida); espondilite anquilosante; bursopatias não especificadas; tenossinovites não especificadas; gota; febre reumática aguda; osteoartrose primária generalizada (pós-traumática ou com sinovite); fibrosite; epicondilite; miosite; calosidade.

Celestone® injetável também pode ser útil no tratamento de tumores císticos na aponeurose ou em tendões.

Doenças do colágeno: durante exacerbação ou como medicamento de manutenção em certos casos de lúpus eritematoso sistêmico; cardite reumática aguda; esclerodermia; dermatopolimiosite não especificada.

Afecções dermatológicas: pênfigo, dermatite herpetiforme; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase; dermatite atópica; dermatite de contato; dermatite seborreica; urticária. A administração intralesional de Celestone® injetável é indicada no tratamento de queloides; hipertrofia localizada; lesões inflamatórias infiltradas de líquen plano; psoríase em placa; granuloma anular; líquen simples crônico (neurodermatite); lúpus eritematoso discoide; necrobiose lipídica dos diabéticos; alopecia areata.

Estados alérgicos: no controle de estados alérgicos graves ou incapacitantes sem resposta aos tratamentos convencionais, como rinite alérgica sazonal (polinose e outras rinites alérgicas sazonais); rinite alérgica perene; pólipos nasal; asma brônquica (inclusive estado de mal asmático); dermatite devida à substâncias de uso interno, doenças do soro e edema de laringe não infeccioso.

Doenças oftálmicas: processos alérgicos e inflamatórios graves agudos e crônicos envolvendo os olhos e anexos, como conjuntivite aguda atópica; ceratite; úlcera marginal de córnea; herpes-zoster oftálmico; irite; iridociclite; coriorretinite; uveíte; coroidite; ciclite posterior; neurite óptica; uveíte simpática; retinite central; neurite retrobulbar.

Afeções respiratórias: sarcoidose pulmonar; pneumonia de Loeffler não controlada por outros meio; berliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando associada à quimioterapia antituberculosa adequada; enfisema pulmonar; fibrose pulmonar; e pneumonite devida à sólidos e líquidos (pneumonia aspirativa).

Distúrbios hematológicos: púrpura trombocitopênica idiopática; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); aplasia pura de células vermelhas adquirida; aplasia pura de células vermelhas, congênita; reações à transfusões sem outras especificações.

Afecções gastrintestinais: para auxiliar o paciente durante um período crítico de colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Neoplasias: para o tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.

Estados edematosos: para indução da diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática não-urêmica ou na síndrome nefrótica causada pelo Lúpus Eritematoso Sistêmico; edema angioneurótico.

Outras: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente, quando acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada; paralisia facial; triquinose associada à distúrbios neurológicos e miocárdicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indução de maturação pulmonar em prematuros

Liggins e Howie publicaram em 1972 o primeiro estudo aleatorizado que mostrou benefício do uso da betametasona para induzir maturação pulmonar em prematuros. 282 gestantes nas quais havia ameaça ou programação de parto antes de 37 semanas de idade gestacional foram distribuídas aleatoriamente para receber betametasona ou placebo na admissão hospitalar motivada pelo parto prematuro. Não foi observado nenhum caso de óbito por doença da membrana hialina ou hemorragia intraventricular nos recém-nascidos das mães que haviam recebido betametasona pelo menos 24 horas antes do parto, enquanto no grupo controle houve 6 óbitos perinatais por doença da membrana hialina e 4 por hemorragia intraventricular. A síndrome de angústia respiratória do recém-nascido acometeu 9% dos recém-nascidos de mães do grupo betametasona e 25,8% dos recém-nascidos de mães do grupo controle ($p=0,003$). Analisando os subgrupos, os autores concluíram que esta diferença advinha dos bebês com menos de 32 semanas de idade gestacional que tinham recebido betametasona pelo menos 24h antes do parto (11,8% dos recém-nascidos do grupo betametasona contra 69,9% do grupo controle ($p=0,02$)).¹

Roberts e Dalzier publicaram uma extensa revisão no *Cochrane Database of Systematic Reviews* em 2006, sobre o tema "corticosteroides ante natais para acelerar a maturação fetal em mulheres com risco de parto prematuro". A meta-análise incluiu 3.885 gestantes e 4.269 recém-nascidos, sendo que 2.476 gestantes e 2.737 recém-nascidos foram expostos à betametasona. Os autores concluíram que o tratamento ante natal com corticosteroides não aumentou a mortalidade materna ou o risco de corioamnionite ou sepse puerperal e que se acompanhou de redução de mortalidade neonatal (risco-relativo [RR] 0,69; intervalo de confiança [IC] 95% 0,58 - 0,81, 18 estudos, 3.956 bebês), síndrome da angústia respiratória do recém-nascido (RR 0,66; IC95% 0,59-0,73, 21 estudos, 4.038 bebês), hemorragia intraventricular (RR 0,54; IC95% 0,43-0,69, 13 estudos, 2.872 bebês), enterocolite necrotizante (RR 0,46; IC95% 0,29-0,74, oito estudos, 1.675 bebês), necessidade de assistência ventilatória e admissões em UTI (RR 0,80; IC95% 0,65 0,99, dois estudos, 277 bebês) e infecções sistêmicas nas primeiras 48 horas de vida (RR 0,56; IC95% 0,38-0,85, cinco estudos; 1.319 bebês). Os autores concluíram que um curso ante natal de corticosteroide para acelerar a maturação pulmonar do recém-nascido é seguro e eficaz e deveria ser considerado como rotina para o manejo do parto prematuro, com poucas exceções aplicáveis.²

Inflamação de tecidos moles e dor inflamatória aguda

Shbeeb e cols. realizaram um estudo aberto para avaliar a eficácia da betametasona em única aplicação na bursa intratocantérica em 75 pacientes com diagnóstico de bursite. Os pacientes foram divididos em grupos, e cada grupo recebeu uma dose de betametasona (6, 12 ou 24 mg) junto com 4 mL de lidocaína 1%. A reavaliação através de questionários padronizados nas semanas 1, 6 e 24 após o procedimento evidenciou presença de resposta clínica em 77,1%, 68,8% e 61,3% dos pacientes, respectivamente. A análise dos grupos mostrou que

aqueles que receberam doses maiores tinham maior alívio da dor ($p = 0,0123$). Os autores concluíram que a injeção local de betametasona permite alívio prolongado de dor em pacientes com bursite trocantérica.³

Referências bibliográficas:

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50(4):515-25.
2. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev* 2006; 3:CD004454.
3. Shbeeb MI, O'Duffy JD, Michet CJ, Jr., et al. Evaluation of glucocorticosteroid injection for the treatment of trochanteric bursitis. *J Rheumatol*. 1996; 23(12):2104-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Enquanto os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides são bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticosteroides e/ou mineralocorticosteroides. Em doses farmacológicas, os glicocorticosteroides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, tais como a betametasona, são usados principalmente por seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.

A betametasona não tem atividade mineralocorticoide significativa, é, portanto, inadequada como único agente para o tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal primária.

Os análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo Celestone® injetável, são absorvidos nos locais de aplicação e produzem efeitos terapêuticos locais e sistêmicos, além de outros efeitos farmacológicos. O fosfato dissódico de betametasona é hidrolisado no organismo para betametasona, o corticosteroide biologicamente ativo. Utilizando-se fosfato dissódico de betametasona marcado radioativamente em injeções intramusculares, constatou-se que o nível plasmático máximo foi alcançado em 60 minutos e o corticosteroide foi excretado quase completamente durante o primeiro dia, muito pouca radioatividade foi excretada no segundo dia.

Os glicocorticoides naturais e sintéticos, incluindo a betametasona, são metabolizados no fígado. Em pacientes com doença hepática, a eliminação da betametasona é mais lenta do que em pacientes saudáveis.

Aparentemente os níveis biologicamente efetivos dos corticosteroides têm mais relação com o corticosteroide livre do que com a concentração plasmática total dos corticosteroides.

Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível plasmático de corticosteroide (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, já que os efeitos farmacodinâmicos dos corticosteroides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Enquanto a meia vida plasmática da betametasona é maior ou igual a 300 minutos, a meia vida biológica é de 36 a 54 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticosteroides têm sido determinadas por ensaios essencialmente empíricos.

Estudos no homem mostram que a atividade glicocorticoide da betametasona é de dez a quinze vezes maior do que a da prednisona.

Quimicamente, a betametasona possui diferença significativa dos corticoides naturais suficiente para não afetar seu metabolismo. A meia-vida plasmática da betametasona administrada oralmente ou parenteralmente é ≥ 300 minutos, ao contrário da hidrocortisona, que é de aproximadamente 90 minutos.

Nas doses terapêuticas usuais de betametasona raramente ocorre retenção de sódio ou água ou perda excessiva de potássio. Assim, pode normalmente ser administrado sem a restrição de sódio ou suplementação de potássio na dieta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Celestone® injetável é contraindicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, em pacientes com hipersensibilidade ao acetato de betametasona e ao fosfato dissódico de betametasona, outros corticosteroides ou qualquer componente deste produto.

No tratamento profilático da síndrome da membrana hialina em prematuros, os corticosteroides não devem ser administrados à grávidas com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou sinais de lesão placentária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É obrigatório o uso de técnicas assépticas para a aplicação de Celestone® injetável.

Celestone® injetável contém bissulfito de sódio, que pode causar reações alérgicas, entre as quais sintomas anafiláticos que ameacem a vida ou crises asmáticas em indivíduos suscetíveis.

A administração de corticosteroides por via intramuscular deve ser profunda e em músculos grandes para evitar atrofia local do tecido.

A administração intra-articular, intralesional e em tecidos moles pode produzir efeitos tanto locais quanto sistêmicos.

Celestone® injetável deve ser administrado por via intramuscular e com cautela em pacientes com púrpura trombocitopenia idiopática.

Em administração intra-articular, é necessário realizar previamente exame de líquido sinovial para excluir artrite infecciosa. A injeção local em uma articulação infectada deve ser evitada. Um marcado aumento da dor e inchaço local, restrição de movimento articular, febre e mal-estar sugerem a presença de artrite infecciosa. Caso a infecção se confirme, um tratamento antimicrobiano adequado deverá ser instituído.

Não se deve injetar corticosteroides em articulações instáveis, regiões infectadas e espaços intervertebrais.

Injeções repetidas em articulações com osteoartrite podem aumentar a destruição articular. Deve-se evitar as injeções com corticosteroides diretamente nas substâncias dos tendões devido a relatos de rupturas tardias do tendão. Após terapia corticosteroide intra-articular, cuidados devem ser tomados pelo paciente para evitar o uso excessivo da articulação no qual o efeito benéfico tenha sido obtido.

Em raras ocasiões têm ocorrido reações anafiláticas em pacientes recebendo corticoterapia parenteral. Medidas de precauções adequadas devem ser adotadas antes da administração, especialmente quando o paciente apresentar histórico de alergia à qualquer outro fármaco.

Em casos de corticoterapia prolongada, a transferência da terapêutica parenteral para oral deve ser considerada depois de se avaliar os possíveis benefícios contra os riscos potenciais do fármaco.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem ocorrer durante seu uso.

Quando os corticosteroides são usados, pode ocorrer diminuição da resistência e incapacidade em localizar a infecção.

O efeito corticosteroide acha-se potencializado nos pacientes com hipotireoidismo ou cirrose.

Problemas psicológicos podem aparecer com terapia corticosteroide que podem agravar quadros prévios de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade iminente de perfuração, abscessos ou outra infecção piogênica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão arterial; osteoporose e *miastenia gravis*.

O uso prolongado de corticosteroides pode causar catarata subcapsular posterior (principalmente em crianças), glaucoma com possibilidade de dano no nervo óptico e ativação de infecções oculares secundárias por fungos e vírus. Deve-se realizar testes oftalmológicos periodicamente, especialmente em pacientes sob tratamento de longo prazo (mais de 6 semanas).

Doses médias e elevadas de corticosteroides podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água; e aumento da excreção de potássio. Estes efeitos são observados com menor frequência com derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses. Deve-se considerar uma dieta de restrição de sódio e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

A corticoterapia na tuberculose ativa deve ser restrita aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais corticosteroide é associado à esquema antituberculoso adequado.

Se houver prescrição de corticosteroides para pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-se necessária observação criteriosa para o risco de reativação da doença. Durante tratamentos prolongados com corticosteroides, os pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for usada na terapia quimioprofilática, seu efeito de aumento da depuração hepática dos corticosteroides deve ser considerado. Pode ser necessário ajuste de dose do corticosteroide.

O tratamento com corticosteroides pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.

Poderá ocorrer insuficiência adrenal secundária, de origem medicamentosa, quando houver retirada rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante a redução gradativa da posologia. Esta insuficiência relativa pode persistir por meses após descontinuação da terapia. Portanto, caso ocorra estresse durante este período, a corticoterapia deve ser reinstituída. Se o paciente já se encontra sob este tratamento, pode haver necessidade de elevação da dose.

Recomenda-se precaução no uso de corticosteroides em pacientes com herpes simples ocular, devido ao risco de perfuração de córnea.

Durante a corticoterapia, os pacientes não deverão ser vacinados contra varicela. Outras formas de imunização também não deverão ser realizadas, especialmente quando em uso de altas doses de corticosteroides, devido ao risco de complicações neurológicas e deficiência na resposta imunológica. Entretanto, os processos de imunização podem ser realizados nos pacientes que estão fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo na doença de Addison.

Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser alertados para evitar exposição a varicela ou sarampo e, se expostos, devem procurar atendimento médico; aspecto de particular importância em crianças.

Ajustes posológicos poderão ser necessários com a remissão ou exacerbação da doença, a resposta individual do paciente ao tratamento e exposição a estresse emocional e/ou físico, como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Acompanhamento médico poderá ser necessário por até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses elevadas.

Deve-se utilizar a menor dose possível de corticosteroide para controlar a doença sob tratamento. Quando for possível uma diminuição da dose, esta deverá ser gradual.

Como as complicações das terapias glicocorticoides dependem da dose, do tipo e da duração do tratamento, a relação risco/benefício deverá ser analisada para cada paciente.

A administração de corticosteroides pode prejudicar a média de crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides em bebês e crianças. Portanto o crescimento e o desenvolvimento desses pacientes sob terapia corticosteroide prolongada devem ser monitorados.

Deve-se aconselhar pacientes em terapia prolongada a evitar imunização devido à potencial imunossupressão associada ao uso do medicamento.

Deve-se instruir os pacientes a relatar sinais/sintomas de hiperglicemia. A glicemia deve ser monitorada mais atentamente.

Uso em crianças – as crianças que utilizam Celestone® injetável ou outros corticosteroides por longo tempo devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas como: obesidade, retardo no crescimento, redução da massa óssea e insuficiência adrenocortical secundária.

As crianças tratadas com corticosteroides são mais suscetíveis à infecções do que as crianças saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem apresentar consequências mais graves ou até mesmo fatais em crianças

recebendo tratamento com corticosteroides. Nestas crianças, ou em adultos que não tenham contraído estas doenças, deve-se ter atenção especial para evitar essa exposição. Se ocorrer contato, deve-se instituir imediatamente tratamento adequado.

Uso durante a gravidez e lactação – não foram realizados estudos controlados sobre a reprodução humana com corticosteroides. O uso destes fármacos durante a gravidez ou por mulheres em idade fértil requer a análise dos benefícios para a mãe e o feto. Crianças nascidas de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observadas para sinais de hipoadrenalismo. O uso profilático de corticosteroides após a 32ª semana de gestação ainda é discutível, devendo haver criterioso julgamento médico quanto aos benefícios e riscos potenciais para a mãe e o feto.

Os corticosteroides não são indicados no tratamento da síndrome da membrana hialina após o nascimento.

As crianças, cujas mães receberam betametasona durante a gravidez, tiveram uma inibição transitória do hormônio de crescimento fetal e provavelmente dos hormônios pituitários que regulam a produção de corticosteroides pelas zonas definitiva e fetal da glândula adrenal fetal. Entretanto a supressão não interfere com a resposta pituitária adrenocortical ao estresse após o nascimento.

As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas durante e após o parto para algum sinal de insuficiência adrenal devido ao estresse do parto.

Recém-nascidos e crianças de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade rara de ocorrência de catarata congênita.

Categoria de risco para o primeiro, segundo e terceiro trimestres da gravidez - 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.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e aparecem no leite materno.

Devido ao potencial de efeitos adversos indesejáveis de Celestone® injetável em lactentes, deve-se considerar a descontinuação da amamentação ou do fármaco, levando em conta a importância do fármaco para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Uso em idosos – é recomendado cautela em pacientes idosos, pois eles são mais suscetíveis para apresentar reações adversas.

Esse medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interação medicamento-medicamento:

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

Efeitos corticosteroides excessivos podem ocorrer em pacientes em tratamento concomitante com estrogênios.

O uso de corticosteroide associado à diuréticos depletos de potássio pode intensificar a hipocalcemia. O uso de corticosteroides associado a glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitalica associada à hipocalcemia.

Os corticosteroides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os pacientes sob terapia com alguma dessas associações medicamentosas, a concentração de eletrólitos plasmáticos, principalmente potássio, deve ser cuidadosamente monitorada.

O uso concomitante de corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou reduzir os efeitos anticoagulantes, necessitando de ajuste posológico.

Os efeitos combinados de anti-inflamatórios não hormonais ou álcool com glicocorticoides podem resultar em maior ocorrência ou aumento da gravidade da ulceração gastrointestinal.

Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilados. O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cuidado em associação com corticosteroides em pacientes com hipoprotrombinemia.

Quando os corticosteroides são administrados à diabéticos, podem ser necessários ajustes posológicos do medicamento antidiabético.

O tratamento glicocorticoide concomitante pode inibir a resposta à somatotropina. Doses de betametasona em excesso de 300 a 450mcg (0,3mg a 0,45mg) por metro quadrado de superfície corpórea por dia deve ser evitada durante a administração de somatotropina.

O uso concomitante de corticosteroide e vacinas pode ocasionar resposta inadequada à vacina.

Uso concomitante de corticosteroide e vacina de rotavírus aumenta o risco de infecção pela vacina de vírus vivo.

O uso concomitante com fluoroquinolonas pode aumentar o risco de ruptura de tendão.

O uso concomitante com carbamazepina ou priomidona pode reduzir a eficácia da betametasona. O uso concomitante com contraceptivos pode aumentar o efeito dos corticoides.

O uso concomitante com alocurônio, atracúrio, cisatracúrio, mivacúrio, pancurônio, pipecurônio, rucurônio ou vecurônio pode reduzir a eficácia desses medicamentos além de ocasionar fraqueza muscular prolongada em miopatias.

- Interação medicamento – exame laboratorial:

Os corticosteroides podem alterar o teste do *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas, produzindo resultados falso-negativos. Além disso, podem inibir a reatividade dos testes cutâneos e alterar as provas de função hepática.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses.

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.

Celestone® apresenta-se como líquido límpido, incolor e livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO INJETÁVEL (INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU TECIDOS MOLES).

As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas segundo a doença específica, sua gravidade e resposta do paciente ao tratamento.

Adultos - a dose inicial de Celestone® para adultos pode variar de 0,25mg a 8mg por dia, dependendo da doença específica em tratamento. Em casos de menor gravidade, em geral, doses baixas serão suficientes, enquanto que, em alguns pacientes poderão ser necessárias doses iniciais mais elevadas.

A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe uma resposta favorável. Se depois de determinado período de tempo não ocorrer resposta clínica satisfatória, Celestone® deverá ser descontinuado e o paciente deverá receber outra medicação.

Crianças – a dose intramuscular pediátrica inicial normal diária varia de 0,02mg a 0,125mg por kg de peso corporal. Assim como em adultos, as doses não devem ser restritas às indicadas por kg de peso, mas conforme determinantes clínicos.

Embora Celestone® injetável possa ser administrado por várias vias, recomenda-se seu uso por via intravenosa em casos de emergência.

Celestone® injetável também pode ser administrado de forma diluída em solução salina ou glicosada, para gotejamento intravenoso. Celestone® injetável deverá ser acrescentado à solução no momento da administração. Soluções não utilizadas deverão ser refrigeradas imediatamente e usadas dentro das 24 horas seguintes.

A exposição do paciente a situações de estresse não relacionado à doença em tratamento poderá fazer necessário um acréscimo da dose de Celestone® injetável. Caso o medicamento tenha que ser descontinuado após tratamento prolongado, a dose deverá ser reduzida gradativamente.

Após a obtenção de resposta favorável, seu médico irá reduzir a dosagem pouco a pouco até atingir a dose de manutenção, que é a menor dose com resposta clínica adequada.

As doses recomendadas de Celestone® injetável de acordo com as doenças são as seguintes:

Edema cerebral

Evidência objetiva e subjetiva da melhora do quadro clínico pode ocorrer poucas horas após a administração de 2 a 4mg de betametasona. Pacientes em coma podem receber doses convencionais, que variam de 2 a 4mg, 4 vezes por dia (Dose Máxima Diária 16mg/dia).

Rejeição de transplante de rim

Na primeira evidência e diagnóstico de rejeição aguda ou tardia, deverá ser administrado por via intravenosa, mediante gotejamento contínuo. A dose inicial de betametasona será de 60mg durante as primeiras 24 horas. Circunstâncias individuais podem requerer variações mínimas da dose.

Uso na síndrome da membrana hialina em prematuros

Quando o parto prematuro for inevitável antes da 32ª semana de gestação ou quando for necessário induzir o parto antes da 32ª semana de gestação, recomenda-se a administração intramuscular na dose de 4 a 6mg de betametasona a cada 12 horas durante 24 a 48 horas (2 a 4 doses), antes da hora esperada do parto. O tratamento deverá ser iniciado, no mínimo, 24 horas antes do parto (preferivelmente de 48 a 72 horas) para que o composto produza sua ação clínica (Dose Máxima Diária 16mg/dia).

Celestone® injetável deverá ser considerado como tratamento preventivo se o feto apresentar baixo índice de lecitina/esfingomielinina ou baixos níveis de espuma nas provas de estabilidade do líquido amniótico. Nestes casos, use a mesma dose recomendada anteriormente.

Doenças dos ossos e músculos

As doses recomendadas dependem do tamanho da articulação ou do local a ser tratado.

Local afetado	betametasona (mg)
Grandes articulações	2,0 a 4,0
Pequenas articulações	0,8 a 2,0
Bursas	2,0 a 3,0
Bainhas dos tendões	0,4 a 1,0
Calosidades	0,4 a 1,0
Tecidos moles	2,0 a 6,0
Gânglios	1,0 a 2,0

Reações transfusionais de sangue

Para a prevenção de reações que ocorrer após transfusão de sangue, deve-se administrar Celestone® injetável (4 ou 8mg de betametasona) por via intravenosa imediatamente antes da transfusão de sangue. Celestone® injetável não deverá ser misturado com o sangue. Se a transfusão se repetir, use a mesma dose até um total de 4 vezes em 24 horas, se necessário (Dose Máxima Diária 32mg/dia).

Administração subconjuntival

Corticosteroides solúveis são administrados com frequência por injeção subconjuntival no tratamento de afecções oftálmicas que respondem ao tratamento com corticosteroides. A dose habitual é de 0,5mL (2mg de betametasona).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de Celestone® injetável têm sido as mesmas relatadas para outros corticosteroides, relacionadas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente essas reações podem ser revertidas ou

minimizadas por uma redução da dose, conduta esta geralmente melhor do que a interrupção do tratamento com a droga. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

As reações adversas de Celestone® injetável, de acordo com a frequência de ocorrência e o local de acometimento, são:

Reações comuns:

Sistema Nervoso Central: insônia; ansiedade.

Sistema gastrointestinal: dispepsia; aumento de apetite.

Organismo como um todo: aumento da incidência de infecções.

Reações incomuns:

Pele: dificuldade de cicatrização.

Sistema endócrino: *diabetes mellitus*; síndrome de Cushing exógena.

Sistema musculoesquelético: osteoporose.

Sistema gastrointestinal: sangramento gastrointestinal.

Sistema geniturinário: hipocalemia; retenção de sódio e água; irregularidade menstrual.

Reações raras:

Pele: hematomas; reação de hipersensibilidade; acne; estrias; 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; pseudotumor cerebral; delírios; alucinações.

Sistema gastrointestinal: úlcera péptica gástrica ou esofágica; pancreatite aguda; hepatomegalia; distensão abdominal; soluços.

Sistema geniturinário: oligospermia; glicosúria.

Sistema musculoesquelético: miopatia por corticosteroide e; fraqueza muscular; mialgias; ruptura de tendão; fratura óssea.

Olhos: aumento de pressão intraocular; catarata.

Sistema cardiovascular: hipertensão arterial; arritmias cardíacas; Insuficiência Cardíaca Congestiva; edema agudo de pulmão; trombose venosa profunda; vasculite.

Organismo como um todo: ganho de peso; infecção fúngica.

Reações cuja incidência não está determinada:

Sistema geniturinário: alcalose metabólica hipocalêmica

Sistema musculoesquelético: perda de massa muscular, agravamento dos sintomas miastênicos na *miastenia gravis*, necrose asséptica da cabeça do fêmur e úmero; instabilidade articular (por repetidas injeções intra-articulares).

Pele: atrofia cutânea, pele sensível, petéquias e equimose, eritema facial, dermatite alérgica, edema angioneurótico.

Sistema Nervoso Central: manifestações psicóticas, hiperirritabilidade e insônia.

Sistema endócrino: inibição do crescimento fetal intrauterino e infantil, diminuição da resposta adrenal e pituitária principalmente em períodos de estresse, como no trauma, na cirurgia ou em enfermidade associada, diminuição da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes) e manifestação de *diabetes mellitus* latente.

Olhos: glaucoma e exoftalmia.

Organismo como um todo: anafilaxia, balanço nitrogenado negativo causado por catabolismo proteico; lipomatose, incluindo lipomatose mediastinal e epidural que pode causar complicações neurológicas; reação do tipo choque ou hipotensão.

Reações adversas adicionais associadas à corticoterapia parenteral: raros instantes de cegueira,

relacionada com o tratamento intralesional na face e na cabeça, hiperpigmentação ou hipopigmentação cutâneas, atrofia cutânea e subcutânea; abscesso estéril, artralgia (após injeção intra-articular) e artropatia de Charcot.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com glicocorticoides, inclusive com a betametasona, em geral não envolve risco de morte. Com exceção de doses extremas, alguns dias de dose excessiva de glicocorticoides parecem não causar resultados prejudiciais na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes medicados com digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio.

Tratamento: complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides ou dos efeitos deletérios da doença básica ou concomitante ou resultante da interação medicamentosa devem ser conduzidas apropriadamente.

Deve-se manter o adequado consumo de líquidos e monitorar os eletrólitos no soro e urina, com atenção especial ao balanço de sódio e potássio. Deve-se tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0785

Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO nº 2.757

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 – Bloco 12 - Alphaville Empresarial – Barueri –SP – CEP 06465-134

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2015	0377339/15-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2015	0377339/15-6	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	10/08/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Solução Injetável
21/03/2019	0256724/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2019	0256724/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2019	Descrição da concentração no texto de bula	VP/VPS	Solução Injetável
26/03/2019	0269291/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	0269291/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Solução Injetável
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	
12/09/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável