

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BENTELAN 1,5 mg/ 2 ml soluzione iniettabile

BENTELAN 4 mg/ 2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BENTELAN 1,5 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala da 1,5 mg contiene:

Betametasone disodio fosfato 1,975 mg

pari a Betametasone 1,5 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio 5,1 mg, sodio metabisolfito (E223) 2 mg

BENTELAN 4 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala da 4 mg contiene:

Betametasone disodio fosfato 5,263 mg

pari a Betametasone 4 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio 5,4 mg, sodio metabisolfito (E223) 2 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Il BENTELAN 1,5 mg/2 ml soluzione iniettabile ed il BENTELAN 4 mg/2 ml soluzione iniettabile non sostituiscono le altre forme di terapia dello shock e dello stato di male asmatico, ma possono notevolmente incrementarne l'efficacia.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia corticosteroidica iniettiva per via generale va effettuata a dosaggi adeguati alla gravità del quadro morboso e alla risposta individuale dei pazienti. La dose usuale varia da mg 1,5 a mg 4 per volta e va ripetuta, secondo necessità, fino ad ottenere la risposta desiderata. Le dosi possono, in determinati casi, raggiungere 10-15 mg o più, in un'unica iniezione: tale dosaggio può essere ripetuto per 3-4 volte nelle 24 ore.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai corticosteroidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il BENTELAN soluzione iniettabile contiene sodio metabisolfito (0,1% p/v) come conservante e pertanto non deve essere usato per trattare pazienti con ipersensibilità nota a bisolfiti e metabisolfiti.

Infezioni sistemiche, qualora non venga attuata specifica terapia antiinfettiva.

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

Il BENTELAN soluzione iniettabile non va iniettato direttamente nei tendini.

L'iniezione intra-articolare in articolazioni precedentemente infette deve essere evitata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Suscettibilità alle infezioni:

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

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

L'uso nella tubercolosi attiva va limitato ai casi di malattia fulminante o disseminata, nei quali il glicocorticoide va usato con appropriata terapia antitubercolare.

Se i glicocorticoidi vengono somministrati nei pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza in quanto si può verificare una riattivazione della malattia.

Nella terapia prolungata questi soggetti devono ricevere una chemioprolifassi.

Alterazioni del bilancio elettrolitico:

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

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

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

Condizioni di stress:

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

Effetti sulla psiche:

Durante la terapia possono manifestarsi alterazioni psichiche di vario genere: euforia, insonnia, mutamenti dell'umore o della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi.
Una preesistente instabilità emotiva o tendenze psicotiche possono essere aggravate dal glicocorticoide.

Disturbi visivi:

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

Popolazione pediatrica:

I bambini e gli adolescenti sottoposti a prolungata terapia devono essere strettamente sorvegliati dal punto di vista della crescita e dello sviluppo.

Il trattamento dovrebbe essere limitato alle dosi minime ed al periodo di tempo più breve possibile. Al fine di ridurre al minimo la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed i ritardi della crescita dovrebbe essere valutata la possibilità di effettuare una somministrazione singola a giorni alterni.

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

Pazienti anziani:

Nei pazienti anziani la terapia, in particolare se prolungata, deve essere pianificata in considerazione della maggiore incidenza degli effetti collaterali quali osteoporosi, peggioramento del diabete, dell'ipertensione, maggiore suscettibilità alle infezioni, assottigliamento cutaneo.

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

Altre popolazioni a rischio:

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

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

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

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

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

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

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

Sospensione della terapia corticosteroidica:

L'insufficienza surrenalica secondaria indotta da glucocorticoidi può essere minimizzata da una riduzione graduale della dose. Nel sospendere la terapia con corticosteroidi, l'ampiezza e la velocità di riduzione della dose dovrebbero essere determinati caso per caso prendendo in considerazione la condizione di base che viene trattata e fattori individuali del paziente, come la probabilità di recidiva e la durata del trattamento con corticosteroidi.

Questo tipo di insufficienza relativa può durare fino a un anno dopo l'interruzione della terapia. Pertanto, in caso di qualsiasi condizione di stress durante questo periodo, la terapia ormonale deve essere ripresa.

Per chi svolge attività sportiva:

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

BENTELAN contiene sodio metabisolfito e sodio:

Sodio metabisolfito raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli steroidi possono ridurre gli effetti delle anticolinesterasi nella miastenia grave, dei mezzi di contrasto radiografici nella colicistografia e dei salicilati e degli antiinfiammatori non steroidei. Nei pazienti con ipoprotrombinemia, si consiglia prudenza nell'associare l'acido acetilsalicilico ai glicocorticoidi.

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

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

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

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

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

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

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

L'effetto degli steroidi può essere ridotto da fenitoina, fenobarbitone, efedrina e rifampicina. Può rendersi necessaria una modifica, usualmente in diminuzione, del dosaggio degli anticoagulanti somministrati in concomitanza.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

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

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

Una revisione dei dati sulla sicurezza dei corticosteroidi sistemici usati in gravidanza e nell'allattamento, condotta dal Comitato per la sicurezza sui medicinali in UK, ha concluso che non vi era alcuna prova convincente che i corticosteroidi abbiano causato un aumento dell'incidenza di anomalie congenite. L'uso prolungato o ripetuto durante la gravidanza ha aumentato il rischio di ritardo della crescita intra-uterina, ma questo non sembra rappresentare un rischio nel trattamento a breve termine. È stato anche osservato che i corticosteroidi variano nella loro capacità di attraversare la placenta; betametasone e desametasone attraversano rapidamente la placenta, mentre l'88% del prednisolone è inattivato mentre attraversa la placenta.

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

Allattamento

La necessità di allattamento al seno da parte di pazienti trattate con alte dosi di corticosteroidi deve essere valutata in quanto i corticosteroidi sono escreti nel latte materno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita come segue:

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

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

Poiché non è possibile stimare la vera frequenza delle reazioni avverse conseguenti ad esposizione al betametasone, la loro incidenza è stata indicata come "non nota".

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

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

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse |
|---|--|
| Patologie cardiache | |
| <i>Non nota</i> | Insufficienza cardiaca congestizia * |
| Patologie endocrine | |
| <i>Non nota</i> | Soppressione surrenale, Atrofia surrenale, Iperadrenocorticocismo, Sindrome di Cushing, Diabete mellito, Iperglicemia, Irsutismo |
| Patologie dell'occhio | |
| <i>Non nota</i> | Glaucoma, Cataratta sottocapsulare, ipertono Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) |
| Patologie gastrointestinali | |
| <i>Non nota</i> | Ulcera gastrica con perforazione**, Ulcera peptica, Pancreatite acuta, Esofagite, Nausea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| <i>Non nota</i> | Guarigione incompleta |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| <i>Non nota</i> | Reazione anafilattica, Orticaria, Dermatite allergica |
| Infezioni ed infestazioni | |
| <i>Non nota</i> | Tubercolosi***, Micosi, Infezione virale |
| Esami diagnostici | |
| <i>Non nota</i> | Potassio ematico diminuito, Bilancio azotato negativo, Proteine totali diminuite, Conta linfocitaria diminuita, Tolleranza al glucosio ridotta, Peso aumentato, Peso diminuito |
| Patologie del metabolismo e della nutrizione | |
| <i>Non nota</i> | Osteoporosi, Edema, Appetito aumentato |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| <i>Non nota</i> | Osteonecrosi, Ritardo di crescita, Miopatia, Malattia del collagene, Frattura, Rottura di tendine |
| Patologie del sistema nervoso | |
| <i>Non nota</i> | Pressione endocranica aumentata, Papilledema, Ipertensione endocranica benigna, Vertigine, Cefalea. |
| Disturbi psichiatrici | |
| <i>Non nota</i> | Disturbo psicotico, Ansia, Irritabilità |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | |
| <i>Non nota</i> | Disturbo mestruale |

| | |
|---|---|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| <i>Non nota</i> | Atrofia della cute, Acne, Ecchimosi, Eritema, Iperidrosi, alterazioni cutanee quali ritardi nei processi di cicatrizzazione |
| Patologie vascolari | |
| <i>Non nota</i> | Ipertensione**** |
| Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche | |
| <i>Non nota</i> | Singhiozzo |

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

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

*** riattivazione (vedi 4.4)

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Corticosteroidi sistemici: glicocorticoidi, codice ATC:H02AB01
 Il betametasona è un originale corticosteroide di sintesi dotato di una intensa attività antiinfiammatoria ed antireattiva, pari a circa 8-10 volte quella del prednisolone peso per peso. Ha scarsa tendenza a provocare gli effetti collaterali caratteristici dei corticosteroidi. Non ha apprezzabile attività mineralcorticoide e non può essere, pertanto, utilizzato da solo nel trattamento dell'insufficienza surrenalica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

L'emivita plasmatica sia dopo somministrazione orale che parenterale è ≥ 300 minuti.

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

Il BENTELAN 1,5 mg/2 ml soluzione iniettabile ed il BENTELAN 4 mg/2 ml soluzione iniettabile contengono betametasone disodio fosfato già in soluzione ed in dosi adatte all'iniezione intramuscolare ed endovenosa per quei casi in cui si richieda una risposta rapida ed intensa.

Inoltre possono trovare utile impiego in rapporto a particolari esigenze terapeutiche, per somministrazione intralesionale, intraarticolare, endopleurica, sottoconguntivale, aerosolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel ratto e nel topo, dopo somministrazione IM-EV e intraperitoneale, è risultata sostanzialmente simile (900 mg/kg).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo, sodio cloruro, sodio metabisolfito, sodio edetato, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

Vedere paragrafo 4.4.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro incolore, tipo I, racchiuse in astucci di cartone;

BENTELAN 1,5 mg/2 ml soluzione iniettabile, 6 fiale

BENTELAN 4 mg/2 ml soluzione iniettabile, 3 fiale

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BENTELAN 1,5 mg/2 ml soluzione iniettabile
6 fiale AIC n. 019655315
BENTELAN 4 mg/2 ml soluzione iniettabile
3 fiale AIC n. 019655152

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 marzo 1965
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 ottobre 2022