

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Flosteron 7 mg/ml suspenzija za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml suspenzije za injiciranje (1 ampula) vsebuje 2 mg betametazona v obliki 2,63 mg natrijevega betametazonfosfata in 5 mg betametazona v obliki 6,43 mg betametazondipropionata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

benzilalkohol (E1519)	propilparahidroksibenzoat (E216)	metilparahidroksibenzoat (E218)	natrij
9 mg/ml	0,2 mg/ml	1,3 mg/ml	0,1385–0,14788 mmol/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)

Suspenzija za injiciranje je brezbarvna, rahlo viskozna tekočina z belimi delci, ki se hitro resuspendirajo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flosteron uporabljamo pri boleznih, pri katerih je potrebno predvsem lokalno, izjemoma sistemsko kortikosteroidno zdravljenje.

Lahko ga uporabljamo v obliki intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, izjemoma intramuskularne injekcije.

Revmatske bolezni:

- vnetne revmatske bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritis,
- artritis pri sistemskih boleznih vezivnega tkiva,
- potravmatski artritis,
- degenerativni revmatizem-osteoartritoza, zlasti pri sinovitisu (zdravila Flosteron ne smemo dajati pri artrozi kolka),
- zunajsklepni revmatizem: plantarni fasciitis in tendinitis, akutni in subakutni burzitis, epikondilitis, akutni nespecifični tendosinovitis,
- revmatska polimialgija.

Indikacija za dajanje zdravila Flosteron v sklep pri revmatoidnem artritisu je močno vnetje posameznega sklepa, pri ankilozirajočem spondilitisu, ko se vneti sklep ne odziva več na običajno zdravljenje; pri psoriatičnem artritisu oligoartikularna prizadetost in tendosinovitis; pri bolezni odlaganja kalcijevega pirofosfat dihidrata ali drugih, sklepnih vnetjih, ki jih povzročajo kristali; monoartritis (po izpraznitvi sklepa); pri degenerativnih boleznih sklepov (samo pri sinovitisu in izlivu); pri vnetju sluzne vrečke (burzitis) po izpraznitvi vrečke.

Lokalno dajanje injekcij v lezijo je indicirano pri sklerozirajočem folikulitisu, keloidih; anularnem granulomu; kožni sarkoidozi; lokaliziranih hipertrofičnih, infiltriranih, vnetnih lezijah pri *lichen planusu*, psoriatičnih plakih, anularnem granulomu, *lichen simplex chronicusu* (nevrodermitis), diskoidnem eritematoznem lupusu; pri lipoidni diabetični nekrobiozi ter pri alopeciji areati.

PI_Text044582_2	- Updated:	Page 1 of 13
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Flosteron je lahko koristno tudi pri cističnih tumorjih aponevroze ali tetiv (ganglijev). *Sistemska* zdravljenje (intramuskularno dajanje) je primerno tudi pri nekaterih oblikah alergijskih bolezni (sezonski ali kronični rinitis, hipersenzitivne reakcije).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerke določamo individualno, glede na velikost sklepa, bolezensko stanje in bolnikovo odzivnost. *Intraartikularne/periartikularne/intrasinovialne injekcije:*

Velikost odmerka je odvisna od stopnje vnetja ter od velikosti in mesta prizadetega področja.

Intraartikularno injekcijo je treba vedno dajati v strogih aseptičnih pogojih in je kontraindicirana ob najmanjših znakih okužbe sklepa ali njegove okolice. Bolnika moramo opozoriti, naj se takoj vrne, če se stanje sklepa poslabša, ker obstaja možnost okužbe.

Injekcijo v velike sklepe lahko damo v posamezen sklep največ 3- do 4-krat na leto; če so potrebne pogostejše, pomeni, da moramo uvesti druge ukrepe za obvladovanje bolezni.

Za zelo velike sklepe, npr. kolk, lahko uporabimo od 1 do 2 ml.

Za velike sklepe (koleno, rama, gleženj) dajemo 1 ml, za manjše sklepe (komolec, zapestje) od 0,5 do 1 ml, za majhne sklepe (sternoklavikularni, metakarpofalangealni) od 0,25 do 0,5 ml. Pri akutnem uričnem artritisu dajemo od 0,5 do 1 ml odmerka.

Za lokalno infiltracijo pri burzitisu uporabljamo odmerke od 0,25 do 1 ml (v akutni fazi do 2 ml), pri tendosinovitisu ali tendinitisu 0,5 ml ter pri fibrozitisu od 0,5 do 1 ml.

Pri intralezijskem dajanju (intradermalnem, ne subkutanem) pri psoriasi, alopeciji areati, numularnem ekcemu, lichen ruber planusu, nevrodermitisu in diskoidnem lupusu eritematozusu so za zdravljenje odzivajočih se dermatoloških stanj s tuberkulinsko injekcijo dajali 0,2 ml na cm² v tedenskih intervalih. Pri intradermalnem dajanju moramo paziti, da vnesemo enakomerno količino zdravila.

Posamezni odmerek ne sme presegati 1 ml.

V lezije vbrizgamo betametazon v enakih odmerkih kot pri intradermalnem zdravljenju. Sočasno smemo infiltrirati zdravilo v največ dve leziji.

Če je treba, lahko zdravilo Flosteron v brizgi pomešamo z lokalnim anestetikom.

Intramuskularno lahko dajemo zdravilo Flosteron v odmerkih od 1 do 2 ml.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Flosteron pri otrocih ni priporočljiva.

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z motnjami v delovanju jeter

Betametazon se presnavlja v jetrih, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebno prilagoditi odmerek.

Starejši bolniki

Pogosti neželeni učinki sistemskih kortikosteroidov so lahko povezani s hujšimi posledicami v starosti, zlasti z osteoporozo, s hipertenzijo, hipokaliemijo, sladkorno boleznijo, z dovzetnostjo za okužbe in s tanjšanjem kože. Bolnike je treba skrbno spremljati, da ne pride do življenjsko nevarnih reakcij.

Odmerek 0,6 mg BETAMETAZONA je ekvivalenten odmerkom po 0,75 mg deksametazona, po 4 mg triamcinolona, po 4 mg metilprednizolona in po 20 mg hidrokortizona (AMA 1994).
--

Način uporabe

Zdravilo Flosteron uporabljamo pri boleznih, pri katerih je potrebno predvsem lokalno, izjemoma sistemsko kortikosteroidno zdravljenje.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Lahko ga uporabljamo v obliki intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, izjemoma intramuskularne injekcije.

Pred uporabo ampulo pretresite.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kortikosteroidov ne smemo uporabljati pri bolnikih:

- s peptično razjedo (peroralno zdravljenje),
- z osteoporozo,
- s hudimi miopatijami (razen miastenije gravis),
- s tuberkulozo,
- z limfadenitisom po cepljenju proti tuberkulozi,
- s svežimi intestinalnimi anastomozami in divertikulitisom,
- s tromboflebitisom,
- z akutnimi virusnimi, bakterijskimi in sistemskimi glivičnimi okužbami, ki niso ustrezno zdravljene,
- z okužbo na mestu dajanja in
- pri Cushingovem sindromu.

Intramuskularno dajanje je kontraindicirano pri bolnikih z idiopatsko trombocitopenično purpuro. Sočasna uporaba ritodrina in kortikosteroidov je kontraindicirana, ker lahko povzroči pljučni edem. Betametazona ne dajemo 8 tednov pred cepljenjem z živimi cepivi in najmanj 2 tedna po njem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Suspenzije za injiciranje zdravila Flosteron ne smemo dajati intravensko.

Zdravnik mora vedno pretehtati tveganja in pričakovane koristi zdravljenja in si prizadevati za obvladovanje osnovne bolezni.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s parenteralnimi kortikosteroidi, so se redko pojavile anafilaktoidne/anafilaktične reakcije, ki se potencialno lahko končajo s šokom. Pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na kortikosteroide v anamnezi so potrebni ustrezni previdnostni ukrepi.

Suspenzija zdravila Flosteron vsebuje dve komponenti betametazona, od katerih ena, natrijev betametazonfosfat, hitro izgine z mesta injiciranja.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora upoštevati možnost sistemskega učinkovanja zdravila. Lokalno (intraartikularno) injiciranje kortikosteroida lahko povzroči sistemski in lokalni učinek. Tudi pri lokalni uporabi zdravila je treba upoštevati neželene učinke sistemskega zdravljenja z glukokortikoidi in kontraindikacije za sistemsko zdravljenje, predvsem pri dajanju velikih ali večkratnih odmerkov in pri injiciranju v velike sklepe.

Pred začetkom zdravljenja z glukokortikoidi je potreben natančen pregled; predvsem je treba izključiti prisotnost razjed na želodcu ali dvanajstniku. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k pojavu razjed v prebavilih, so za preprečevanje le-teh indicirana zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, in natančno opazovanje (vključno z rentgenom/gastroskopijo).

Med dolgotrajnim zdravljenjem z glukokortikoidi je treba redno spremljati krvni sladkor in strjevanje krvi ter opravljati rentgensko slikanje hrbtenice in oftalmološke preglede.

Kortikosteroidov ne smemo vbrizgati v nestabilne sklepe.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dolgotrajna in večkratna uporaba glukokortikoidov na zelo obremenjenih sklepih lahko poslabša z obrabo povezane spremembe v sklepu. Pomembno je, da damo bolniku čim natančnejša navodila, naj tudi v primeru izboljšanja simptomov ne preobremenjuje zdravljenih sklepov, medtem ko vnetni procesi še trajajo.

Zdravila Flosteron ne smemo vbrizgati v področje Ahilove tetive, ker se ta lahko pretrga.

Vsako sklepno tekočino je treba ustrezno pregledati, da bi izključili septični proces. Znatno povečanje bolečine, ki ga spremljajo lokalna oteklina, nadaljnje zmanjšanje gibljivosti sklepa, vročina in slabost, kaže na možnost septičnega artritisa. Če se pojavi ta zaplet in je diagnoza potrjena, je treba uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje.

Intraartikularne injekcije se ne smejo uporabljati v primeru periartikularne kalcifikacije in Charcotovega sklepa.

Tveganje okužbe z virusom noric ali herpesa je povečano pri bolnikih, ki se zdravijo s kortikosteroidom in še niso preboleli noric. Ti bolniki naj se izogibajo okuženih bolnikov; če do stika vseeno pride, priporočamo pasivno imunizacijo.

Ker lahko dajanje kortikosteroidov ovira hitrost rasti in zavira endogeno proizvodnjo kortikosteroidov pri dojenčkih in otrocih, je treba skrbno spremljati rast in razvoj teh bolnikov, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje.

Previdnost je potrebna pri bolnikih po operacijah in zlomih, ker kortikosteroid lahko upočasni celjenje ran in zlomov.

Pri bolnikih z jetrno cirozo, kroničnim hepatitisom ali hipotirozo je učinek kortikosteroidov okrepljen.

Ker lahko pri bolnikih, ki prejemajo betametazon, pride do zadrževanja natrija s posledičnim edemom in izgube kalija, je potrebno to zdravilo pri bolnikih z okvaro ledvic uporabljati previdno.

Pri bolnikih s psihozo ali psihonevrozo je potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih je tveganje za razvoj psihiatričnih simptomov povečano, uporaba kortikosteroidov pa lahko poslabša že obstoječa psihiatrična stanja.

Previdnost je potrebna pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov; dajanja kortikosteroidov ne smemo naglo prekiniti, da se tako izognemo pojavu odtegnitvenega sindroma. Zdravljenje je treba prekiniti postopoma.

Kortikalna supresija lahko traja tudi več let po prekinitvi jemanja kortikosteroidov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo, epilepsijo, tromboembolijami, miastenijo gravis, glavkomom, hudo hipotirozo, hudo jetrno okvaro. Zveča se tveganje nastanka hipokaliemije.

Uporaba betametazona lahko moti teste preobčutljivosti.

Po uporabi sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Bolnikom s sumom na ali ugotovljenim feokromocitomom se sme kortikosteroide dati samo po ustreznih ocenah razmerja med tveganjem in koristjo.

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Benzilalkohol

Zdravilo Flosteron vsebuje benzilalkohol (E1519). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba uporabljati previdno med nosečnostjo in dojenjem ter pri bolnikih z boleznimi jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v bolnikovem telesu in povzročajo metabolično acidozo.

Propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218)

Propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Karbamazepin, primidon

Zmanjša se učinek betametazona.

Aminoglutetimid

Zmanjša se učinek betametazona.

Antihipertenzivi in natriuretiki

Kortikosteroidi oslabijo terapevtski učinek antihipertenzivov in natriuretikov.

Heparin

Kortikosteroidi okrepijo delovanje heparina.

Srčni glikozidi

Povečanje učinka glikozidov zaradi pomanjkanja kalija.

Agonisti receptorjev β_2

Sočasna uporaba velikih odmerkov kortikosteroidov in agonistov receptorjev β_2 poveča tveganje hipokaliemije.

Saluretiki, amfotericin B

Dodatno izločanje kalija.

Peroralni antidiabetiki

Zmanjša se hipoglikemični učinek.

Kumarinski derivati

Zmanjša se antikoagulacijski učinek.

Barbiturati, hidantoin, rifampicin, efedrin

Zmanjša se učinek kortikosteroida.

Peroralni kontraceptivi

Pri sočasnem dajanju peroralnih kontraceptivov se lahko podaljša razpolovna doba kortikosteroidov, kar okrepi njihov biološki učinek in poveča pogostost neželenih učinkov.

Salicilati

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- a) Znano je, da ima acetilsalicilna kislina neželene učinke na želodec, glukokortikoidi pa lahko prikrijejo te učinke. Mehanizem ni znan.
- b) Kortikosteroidi povečujejo ledvični očistek salicilatov, zato je včasih težko doseči terapevtsko serumsko koncentracijo salicilatov. Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih postopno zmanjšujemo odmerke kortikosteroidov, ker se lahko zvečajo serumske koncentracije salicilatov in pojavi intoksikacija s salicilati.
- Obstaja povečano tveganje za pojav krvavitev in razjed v prebavilih (a) in tveganje za zmanjšano učinkovitost salicilne kisline (b).

Nesteroidna protivnetna zdravila

Sočasna uporaba betametazona in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje krvavitev iz prebavil in nastanka razjed.

Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin

Povečano tveganje za pojav miopatij in kardiomiopatij.

Izoniazid

Glukokortikoidi povečajo očistek izoniazida in zmanjšajo njegovo serumsko koncentracijo.

Rastni hormoni

Učinek rastnih hormonov je lahko zmanjšan ali izničen.

Bupropion

Sočasno dajanje s sistemskimi glukokortikoidi lahko poveča tveganje za pojav konvulzij.

Antibiotiki

Poročali so, da makrolidni antibiotiki znatno zmanjšajo očistek kortikosteroidov.

Albendazol

Kortikosteroidi okrepijo delovanje albendazola.

Lokalni anestetiki

Pri lokalni uporabi je treba vedno preveriti kompatibilnost dodanih (lokalnih) anestetikov.

Ritodrin

Sočasna uporaba ritodrina in kortikosteroidov je kontraindicirana, ker lahko povzroči pljučni edem.

Zaviralci encimov CYP3A (vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat)

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Živa bakterijska ali virusna cepiva

Cepljenje z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem s kortikosteroidi je kontraindicirano. Pri zdravljenju z glukokortikoidi 8 tednov pred aktivno imunizacijo do 2 tedna po njej je pričakovati zmanjšanje ali odsotnost imunizirajočega učinka (glejte poglavje 4.3).

Mrtva in toksoidna cepiva

Zaščita s cepivom je lahko nezadostna. Med sočasnim sistemskim zdravljenjem z glukokortikoidi je lahko imunski odziv na cepljenje z mrtvimi ali toksoidnimi cepivi odsoten ali zmanjšan. Sistemska uporaba glukokortikoidov v farmakoloških odmerkih lahko zatre imunsko reakcijo pri stiku s patogeni. To lahko prepreči nastanek zadostne količine protiteles (imunoglobulinov). Prizadet je

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

predvsem primarni imunski odziv, lahko pa tudi sekundarni. Če je možno, naj se cepljenje z inaktiviranimi cepivi izvede vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja s Flosteronom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnicam predpišemo kortikosteroide le, če je za mater ali plod korist večja od tveganja. Za zdravljenje med nosečnostjo na splošno svetujejo najmanjši učinkoviti odmerek, s katerim je še možno nadzorovati osnovno bolezen. Otroke žensk, ki so se med nosečnostjo zdravile s kortikosteroidi, je treba spremljati zaradi morebitne odpovedi nadledvičnih žlez.

Kortikosteroidi prehajajo skozi posteljico v plod in so v njem lahko v veliki koncentraciji. Teratogeni učinki kortikosteroidov niso potrjeni.

Študije so pokazale povečano tveganje za neonatalno hipoglikemijo po kratkotrajnem prenatalnem dajanju betametazona ženskam, pri katerih obstaja tveganje za pozni prezgodnji porod.

Dojenje

Kortikosteroidi se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Zato materam, ki se zdravijo s kortikosteroidi (zlasti s suprafiziološkimi odmerki), odsvetujemo dojenje, ker to lahko povzroči upočasnjeno rast otroka in zmanjšano izločanje endogenih kortikosteroidov.

Plodnost

Kortikosteroidi lahko zmanjšajo gibljivost in število spermijev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Flosteron nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Intraartikularne kortikosteroidne injekcije lahko poleg lokalnih povzročijo tudi sistemske neželene učinke.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Flosteron, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkocitoza, eozinofilija		
Bolezni imunskega sistema					povečana dovzetnost in resnost okužb s prikrivanjem

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

					kliničnih simptomov in znakov, anafilaktične in anafilaktoidne reakcije, preobčutljivostne reakcije (stanja, podobna šoku, padec krvnega tlaka)
Bolezni živčevja		glavobol, benigna intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri)			konvulzije, omočica.
Očesne bolezni		diplopija (v povezavi s pseudotumorjem cerebri), katarakta, glavkom			eksoftalmos, povišan očesni tlak, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4), primeri slepote, povezani z intralezijskim zdravljenjem okoli ust in na glavi
Bolezni prebavil		razjeda na želodcu (tudi gastrointestinalne krvavitve), bolečine v trebuhu			kolcanje, pankreatitis, napihnjen trebuh, ulcerozni ezofagitis
Bolezni kože in podkožja	aknasti izpuščaji, atrofija, hirsutizem, počasnejše celjenje ran, strije				petehije, ekhimoze, eritem na obrazu, povečano znojenje, zmanjšane reakcije na kožne teste, purpura, hiperpigmentacija, hipopigmentacija, atrofija podkožnega ali kožnega tkiva, steroidne akne, alergijski dermatitis, urtikarija, angioedem
Bolezni	oslabelost				steroidna

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	proksimalnih mišic, posebno na rokah in nogah, rupturo tetiv, osteoporoza; zlomi vretenc ali kolkov				miopatija, izguba mišične mase, poslabšanje simptomov miastenije gravis, aseptična nekroza kosti (glave stegenice in nadlahtnice), patološki zlomi dolgih kosti, artropatija, podobna Charcotovi artropatiji
Bolezni endokrinega sistema	zadrževanje natrija in tekočin, hipokaliemija, Cushingov sindrom, ovirana rast otrok, sladkorna bolezen				sekundarna neodzivnost skorje nadledvične žleze in hipofize, zlasti v primeru stresa ter pri poškodbah, kirurških posegih ali boleznih; zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate, manifestacija latentne sladkorne bolezni, povečana potreba po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih pri sladkornih bolnikih
Presnovne in prehranske motnje					povečano izločanje kalija, hipokalemična alkalozna, kongestivno srčno popuščanje pri občutljivih bolnikih, katabolni učinek na presnovo beljakovin (negativno ravnovesje dušika)
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidiaza orofarinksa, nenavadne oportunistične			

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		okužbe			
Žilne bolezni		flebotromboza, hipertenzija			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				avaskularna nekroza, povečanje telesne mase	sterilni absces, vnetje po injiciranju (po intraartikularni uporabi)
Motnje reprodukcije in dojk		menstrualne motnje			
Psihiatrične motnje		depresija	hipomanija, psihoza		evforija, nihanje razpoloženja, spremembe osebnosti, nespečnost

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o akutnem prevelikem odmerjanju ali smrti zaradi akutnega prevelikega odmerjanja, posebno pri lokalnem dajanju, so redka.

Pri prevelikem odmerjanju se lahko, običajno šele po večtedenskem dajanju prevelikih odmerkov, pojavi večina naštetih škodljivih učinkov, zlasti Cushingov sindrom.

Specifičnega protistrupa ne poznamo. Zdravljenje je vzdrževalno in simptomatsko.

Hemodializa ni učinkovita metoda za pospešeno izločanje kortikosteroidov iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB01.

Mehanizem delovanja

Betametazon je sintetični kortikosteroid, ki deluje protivnetno in imunosupresivno. Deluje tudi na energetsko presnovo in glukozno homeostazo ter (prek negativne povratne zanke) na izločanje hipotalamičnega sprožilnega dejavnika in tropnega hormona iz adenohipofize.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Steroidi z vezavo 1,2 v obroču A in z drugimi zamenjavami na C16 na obroču D, 9-alfa-fluoro derivati, imajo močno kortikosteroidno aktivnost. Te zamenjave na C16 praktično odstranijo mineralokortikoidno aktivnost.

Delovanje kortikosteroidov še ni dokončno raziskano. Danes je dovolj dokazov, da osnovni mehanizem njihovega delovanja poteka na celični ravni. Obstajata dva dobro definirana receptorska sistema, ki sta v celični citoplazmi. Kortikosteroidi prek glukokortikoidnih receptorjev delujejo protivnetno in imunosupresivno ter uravnavajo glukozno homeostazo, prek mineralokortikoidnih pa presnovo natrija in kalija ter ravnovesje elektrolitov in vode.

Kortikosteroidi so liposolubilni in brez težav prehajajo skozi celično membrano v tarčno celico. Vezava hormona na receptor povzroči spremembo konformacije receptorja, kar poveča njegovo afiniteto do DNK. Kompleks hormon-receptor preide v celično jedro in se veže na regulacijski del molekule DNK. Ta je znan tudi kot del, ki se odziva na glukokortikoide (glucocorticoid response element – GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ali specifične gene, uravnava transkripcijo mRNK. Lahko jo poveča ali zmanjša. Nova mRNK potuje do ribosoma, čemur sledi tvorba novih beljakovin. Odvisno od tarčnih celic in celičnih procesov je tudi tvorba novih beljakovin lahko povečana (npr. tirozinska transaminaza v jetrnih celicah) ali zmanjšana (npr. IL-2 v limfocitih). Ker so glukokortikoidni receptorji v vseh tkivih, lahko pričakujemo, da bodo delovali na večino telesnih celic. *Protivnetno in imunosupresivno delovanje* kortikosteroidov temelji na molekularnih in biokemičnih učinkih. Molekulni protivnetni učinki so posledica vezave kortikosteroidov na glukokortikoidne receptorje in spreminjanja izraznosti številnih genov, ki uravnavajo tvorbo različnih informacijskih molekul, beljakovin in encimov, vpletenih v vnetni odziv. Biokemični protivnetni učinki kortikosteroidov so posledica preprečevanja tvorbe in delovanja humoralnih vnetnih mediatorjev: prostaglandinov, tromboksanov, citokinov in levkotrienov. Betametazon zmanjšuje tvorbo levkotrienov z zmanjšanjem sproščanja arahidonske kisline iz celičnih fosfolipidov, kar je posledica zaviranja učinka fosfolipaze A2. Na fosfolipazo ne deluje neposredno, temveč s povečanjem koncentracije lipokortina (makrokortina), ki zavira fosfolipazo A2. Tvorbo prostaglandinov in tromboksanov zavira z zmanjšanjem tvorbe specifične mRNK in s tem tudi obsega tvorbe ciklooksigenaze. Poleg tega s povečanjem koncentracije lipokortina zmanjšuje tudi nastajanje PAF. Drugi biokemični protivnetni učinki so zmanjšanje tvorbe TNF in IL-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po intraartikularnem dajanju doseže betametazonska kombinacija največjo plazemsko koncentracijo v 30 minutah.

Po resorpciji potujejo lokalno aplicirani kortikosteroidi po farmakokinetičnih poteh, podobnim tistim, ki so značilne za sistemski način dajanja kortikosteroidov. Kortikosteroidi se v različnih stopnjah vežejo na plazemske beljakovine.

Biotransformacija in izločanje

Presnavlja se predvsem v jetrih in izloča s sečem. Nekateri lokalni kortikosteroidi in njihovi presnovki se izločajo tudi z žolčem. V nespremenjeni obliki se izloči 0,05 % zdravila.

Po presnovi v jetrih se presnovki izločajo predvsem prek ledvic in le majhen delež z žolčem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Betametazon je relativno malo toksičen: vrednosti LD₅₀ pri miših, podganah in zajcih so po intramuskularnem odmerku znašale več kot 5 mg/kg (približno 50-krat večje od humanih terapevtskih odmerkov). Po subkutanem dajanju je bila vrednost LD₅₀ za podgane 140 mg/kg. Enkratno intramuskularno odmerko 10 mg/kg ni povzročil smrti, povzročil pa je manjšanje telesne mase. Odmerko 40 mg/kg je povzročil smrt z znaki splošne obolenosti zaradi splošne inhibicije imunskega obrambnega mehanizma. Na mestu intramuskularnega injiciranja so se pojavili alopecija in abscesi. Dolgotrajno intramuskularno dajanje dinatrijevega fosfata betametazona in betametazonovega acetata (1:1) podganam v odmerkih, ki so bili 10- do 50-krat večji od humanih terapevtskih odmerkov

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(0,96–4,8 mg/kg), enkrat na teden, je povzročilo zmanjšanje prirasta telesne mase, atrofijo timusa in adrenokortikalno hiperplazijo. Če so zdravilo dajali pogosteje (vsak 3. dan ali vsak dan), so bili omenjeni odmerki zelo nevarni ali celo smrtni zaradi akumulacije, ki je imela izrazite katabolične učinke, povzročila pa je tudi zmanjšanje imunoloških obrambnih mehanizmov. Če so betametazon razpršili po peletirani hrani v odmerku 0,3 mg/kg in hrano dali morskim prašičkom, so opazili poškodbe prebavil, ledvic in jeter. Ti učinki so se pokazali v blažji obliki, če so betametazon kombinirali z dajanjem oligomineralne vode namesto izvorne vode.

Betametazon zlahka prehaja skozi placentno pregrado. Pri plodih podgan in kuncev je povzročil zmanjšanje telesne mase, razcepljeno nebo, povečano aktivnost Na⁺, K⁺- ATPaze ter spreminjajoč se odziv na razmerje med DNK in beljakovinami v številnih organih. Ugotovili so, da je betametazon pospešil zorenje plodovih pljuč, če so ga dajali brejim živalim nekaj dni pred porodom. Po klasifikaciji FDA se betametazon uvršča v kategorijo C teratogenih snovi.

Ni poročil o mutagenih in karcinogenih učinkih betametazona.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
dinatrijev edetat
polisorbat 80 (E433)
benzilalkohol (E1519)
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
makrogol
koncentrirana klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ampula (prosojno hidrolitsko steklo, Ph. Eur. tip I): 5 ampul po 1 ml suspenzije za injiciranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za pripravo zdravila in rokovanje z njim.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Suspencijo za injiciranje dajemo kot intraartikularno injekcijo, periartikularno injekcijo, intradermalno v kožne lezije ali kot infiltracijo mehkih tkiv. Zdravilo Flosteron suspenzija lahko dajemo tudi kot intramuskularno injekcijo.

Zdravilo Flosteron suspenzija lahko mešamo z lokalnim anestetikom v brizgi, vendar je vedno potrebno preveriti kompatibilnost.

Zdravilo Flosteron suspenzija za injekcije ne smemo dati intravensko.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00624/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 3. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 1. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 3. 2023