

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Flosteron – Флостерон суспензија за инјектирање 7 mg/1 ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој ml од суспензијата за инјектирање (1 ампула) содржи 2 mg бетаметазон во облик на 2,63 mg натриум бетаметазон фосфат и 5 mg бетаметазон во облик на 6,43 mg бетаметазон дипропионат.

Екципиенси:

бензил алкохол	пропил парахидроксибензоат (E216)	метил парахидроксибензоат (E218)	натриум
9 mg/ml	0,2 mg/ml	1,3 mg/ml	0,1385 – 0,14788 mmol/ml

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање.

Суспензијата за инјектирање е безбојна и малку вискозна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Флостерон се употребува за третман на заболувања при кои е потребна примарно локална и само во исклучителни случаи системска терапија со кортикостероиди.

Може да се употребува како интра-артикуларна, периартикуларна, интралезиска, интрадермална и во исклучителни случаи како интрамускулна инјекција.

Ревматски заболувања:

- инфламаторни ревматски заболувања: ревматоиден артритис, спондилоартритис,
- артритис при системски заболувања на сврзното ткиво,
- пост-трауматски артритис,
- дегенеративен ревматизам-остеоартритис, особено при синовитис (Флостерон не треба да се дава при артроза на зглобот на колкот),
- екстра-артикуларен ревматизам: плантарен фасциитис и тендинитис, акутен и субакутен бурзитис, епикондилитис, акутен неспецифичен тендосиновитис,
- ревматска полимиалгија.

Индикации за интра-артикуларна администрација на Флостерон се:

- ревматоиден артритис – тешко воспаление на поединечен зглоб,
- анкилозирачки спондилитис – кога на воспалениот зглоб повеќе не делува вообичаената терапија,
- псоријатичен артритис – олигоартикуларно вклучување и тендосиновитис.



24

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- заболување со депонирање на калциум пирофосфат дихидрат или артритиди предизвикани од таложење на кристали во зглобовите,
- моноартритис (по аспирација на течност од зглобот),
- дегенеративни заболувања на зглобот (само при синовитис и ефузија),
- воспаление на бурзата (бурзитис) по аспирација.

Локална администрација на интралезионални инјекции е индицирана при склерозирачки фоликулитис, келоиди; гранулома ануларе; саркоидоза на кожата; локализирани хипертрофични инфилтрирани инфламаторни лезии кај: *lichen planus*, псоријатични плаки, гранулома ануларе, *lichen simplex chronicus* (невродерматитис), дискоиден лупус еритематозус; липоидна некробиоза кај дијабетичари и алопеција ареата.

Флостерон може да биде корисен и при цистични тумори на апоневрози или тетиви (ганглии). Системска терапија (интрамускулна администрација) е соодветна и кај некои видови на алергиски заболувања (сезонски или хроничен ринитис, хиперсензитивни реакции).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето треба да се одредува индивидуално според големината на зглобот, состојбата на болеста и одговорот на пациентот. Протресете ја ампулата пред употреба.

Интра-артикуларни/периартикуларни/интрасиновиијални инјекции:

Дозирањето варира во зависност од степенот на воспалението и од големината и локацијата на засегнатата регија.

Интра-артикуларната инјекција треба секогаш да се дава во строги асептични услови и е контраиндицирана доколку постои било каков доказ за инфекција во или околу зглобот. На пациентот треба да му се даде совет веднаш да побара помош ако состојбата на зглобот се влоши поради можноста за инфекција.

Инјекции во големите зглобови не треба да се даваат во еден зглоб повеќе од 3 до 4 пати годишно. Ако пациентот почесто има потреба за инјекции, ова е индикација за која треба да се преземат други мерки за контрола на болеста.

За многу големи зглобови, на пр. колк, може да се употребуваат 1 до 2 ml.

За големи зглобови (колело, рамо, глужд) се употребува 1 ml, за помали зглобови (лакт, рачен зглоб) 0,5 до 1 ml и за мали зглобови (стерноклавикуларни, метакарпофалангеални зглобови) се употребуваат 0,25 до 0,5 ml. При акутен гихт, се администрира доза од 0,5 до 1 ml.

Дози од 0,25 до 1 ml (во акутната фаза до 2 ml) се употребуваат за локална инфилтрација при бурзитис, 0,5 ml при тендосиновитис или тендинитис, како и 0,5 до 1 ml при фиброзитис.

Со интралезиска администрација (интрадермална, не субкутана) при псоријаза, алопеција ареата, нумуларен егзем, *lichen ruber planus*, невродерматитис и дискоиден лупус еритематозус, беа администрирани 0,2 ml на cm² со туберкулински шприц на неделни интервали во третманот на подложните дерматолошки состојби. Со интрадермална администрација, треба да се внимава да се депонира иста количина од лекот. Една доза не смее да надмине 1 ml.

За интралезиска инјекции, се употребува истата доза на бетаметазон како за интрадермална администрација. Лекот не треба да се инфилтрира во повеќе од две лезии во исто време.

Флостерон може да се меша со локален анестетик во истиот шприц, ако е потребно.

Флостерон може да се администрира *интрамускулно* во доза од 1 до 2 ml.

Деца:

Не се препорачува употреба на Флостерон кај деца поради ограничените податоци за неговата безбедност и ефикасност.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пациенти со нарушувања на реналната функција:

Не е потребно прилагодување на дозирањето. Потребна е претпазливост при употреба кај пациенти со ренални нарушувања (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со нарушувања на хепаталната функција:

Бетаметазонот се метаболизира во хепарот, па затоа кај пациенти со хепатални нарушувања се препорачува прилагодување на дозирањето.

Постари пациенти:

Честите несакани дејства на кортикостероидите за системска употреба може да бидат поврзани со потешки последици кај постарите пациенти, особено оние со остеопороза, хипертензија, хипокалемија, дијабетес, подложност на инфекции и истенчување на кожата. Потребно е внимателно следење на пациентите со цел да се спречат животозагрозувачки реакции.

Доза од 0,6 mg БЕТАМЕТАЗОН е еквивалентна на доза од 0,75 mg дексаметазон, 4 mg триамцинолон, 4 mg метилпреднизолон и 20 mg хидрокортизон (АМА 1994).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиенсите.

Не се препорачува употреба на кортикостероиди кај пациенти со:

- пептичен улкус (перорална терапија),
- остеопороза,
- сериозни миопатии (освен миастенија гравис),
- туберкулоза,
- лимфаденитис по вакцинација со BCG,
- свежи интестинални анастомози и дивертикулитис,
- глауком,
- дијабетес,
- тромбофлебитис,
- акутни вирусни, бактериски и системски фунгални инфекции (кога не е дадена соодветна терапија),
- инфекции на местото на апликација,
- Кушингов синдром,
- и кај мајки кои дојат.

Интрамускулната администрација е контраиндицирана кај пациенти со идиопатска тромбозитопенична пурпура.

Истовремената употреба на ритодрин и кортикостероиди е контраиндицирана затоа што може да предизвика пулмонален едем.

Бетаметазон не треба да се дава 8 недели пред и најмалку 2 недели по вакцинацијата.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Флостерон суспензијата за инјектирање не треба да се администрира интравенски.

Суспензијата Флостерон содржи две бетаметазонски компоненти, од кои едната, бетаметазон натриум фосфат, се елиминира брзо од местото на инјектирање.

Во секој случај мора да се процени соодносот на ризикот во однос на очекуваниот терапевтски бенефит и да се контролира постоечкото заболување.

Кај пациенти кои се на парентерална терапија со кортикостероиди се појавија ретки случаи на анафилактични/анафилактички реакции кои потенцијално може да резултираат со шок. Кај



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

пациенти со историја на алергиски реакции на кортикостероиди треба да се превземат соодветни мерки на претпазливост.

Лекарот кој го препишува, треба да внимава на потенцијалот на лекот за системско дејство. Локалната (интра-артикуларна) инјекција на кортикостероид може да предизвика и системско и локално дејство.

Несаканите дејства и контраиндикации при системска терапија со глукокортикоиди мора исто така да се земат во предвид кога се употребува локално, особено при високи дози, повторена употреба и кога се употребува во големите зглобови.

Интра-артикуларна инјекција не треба да се употребува при периартикуларна калцификација и зглоб со Шаркот-артропатија.

Пред да започнете со терапија со глукокортикоиди, потребно е детално испитување, особено гастричните и дуоденалните улцери доколку се присутни мора да се утврдат. За профилакса од улцери во дигестивниот тракт, индицирана е администрација на лекови кои инхибираат синтеза на желудечна киселина и внимателно следење.

За било која долготрајна терапија со глукокортикоиди, потребни се редовни проверки на нивото на шеќер во крвта и нивото на коагулација на крвта, исто мора да се извршат и радиогрфски испитувања на рбетот и офталмолошки проверки.

Во случај на долготрајна терапија, потребно е да се вршат следења на несаканите дејства на одредени интервали, независно од контролите поврзани со болеста, во зависност од дозирањето и индивидуалната почетна позиција на пациентот.

Треба да се избегнува локално инјектирање на кортикостероид во претходно инфициран зглоб. Кортикостероидите не треба да се инјектираат во нестабилни зглобови.

Долготрајна и повторена употреба на глукокортикоиди кај зглобови под висок напор, може да ги влоши промените на зглобот поврзани со истрошување на зглобот. Важно е да се укаже прецизно на пациентот, да не ги оптоварува зглобовите кај кои симптомите се подобруваат додека воспалителниот процес сеуште е во тек.

Флостеронот не треба да се инјектира во пределот на Ахиловата тетива поради ризик за руптура на оваа тетива.

Кога локална или системска инфекција (бактериска, вирусна, габична) се присутни, лекот Флостерон како единствена терапија не е индициран, но може да се употребува со доволни мерки на претпазливост како дополнување со антимикробна терапија.

Соодветно испитување на течност во било кој зглоб е неопходно за да се исклучи септичен процес.

Видно зголемување на болката пропратено со локално отекување, дополнителни рестрикции на движење на зглобот, треска, и слабост, сугерираат на септичен артритис. Доколку оваа компликација настане и дијагнозата за сепса е потврдена, треба да се воведат соодветна антимикробна терапија.

За време на терапијата со кортикостероиди, контраиндицирана е вакцинација со живи вирусни вакцини.

Имунизацијата со инактивирани вирусни или бактериски вакцини не го создава очекуваниот раст на антитела и го нема очекуваното заштитно дејство. Кортикостероидот вообичаено не се дава 8 недели пред и 2 недели по вакцинацијата.

Пациентите кои немаат прележано сипаници и се на терапија со кортикостероиди имаат зголемен ризик за варичела или херпес инфекција. Тие треба да избегнуваат контакт со инфицирани пациенти; при случаен контакт, се препорачува пасивна имунизација.

Бидејќи администрацијата на кортикостероиди може да го наруши степенот на раст и да го инхибира ендогеното создавање на кортикостероиди кај новороденчиња и кај деца, затоа кај овие пациенти кои се на продолжена терапија треба внимателно да се следат растот и развојот. Се препорачува препазливост кај пациенти кои се опоравуваат од операција и фрактури затоа што кортикостероидот може да го одложи заздравувањето на раните и фрактурите.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Дејството на кортикостероидите е потенцирано кај пациенти со цироза на хепарот или хипотироидизам.

Потребна е претпазливост при долготрајна употреба на високи дози; администрацијата на кортикостероиди не треба нагло да се прекинува со цел да се избегне синдром на повлекување на глукокортикоиди. Потребно е постепено дозирање..

Кортикалната супресија може да опстојува неколку години по повлекувањето на кортикостероидите од терапија.

Потребна е претпазливост кај пациенти со хипертензија, срцева слабост, дијабетес, епилепсија, тромбоемболизам, миастенија гравис, глауком, тежок хипотироидизам и тешки нарушувања на хепарот. Ризикот за хипокалемија е зголемен.

Стриктна индикација со истовремена терапија за постоечката болест за дијабетес мелитус, туберкулоза, акутна и хронична бактериска инфекција и инфекција со амеби, хипертензија, тромбоемболични процеси, срцева и бубрежна слабост, акутен гломерулонефритис и хроничен нефритис.

Терапија со глукокортикоиди треба само да се спроведува под строги мерки на претпазливост доколку е можно се дава истовремена терапија која ја контролира постоечката болест (лекови за дијабетес, за туберкулоза, антибиотици, антикоагуланси.

Кортикостероидите може да го нарушат мотилитетот и бројот на сперматозоиди кај некои пациенти.

Употребата на бетаметазон може да има влијание врз тестовите за хиперсензитивност.

Релативни контраиндикации се хронична слабост на бубрезите, цироза на хепарот или хроничен хепатитис, хипотироидизам, психоза или психоневроза, постари пациенти.

Нарушувања на видот

Нарушувањата на видот може да бидат пријавени при системска и топикална употреба на кортикостероиди. Доколку кај пациент се појават симптоми како што се заматен вид или други нарушувања на видот, пациентот треба да се препрати на офталмолог за евалуација на можни причини кои може да вклучат: катаракта, глауком или ретки болести како што се централна сериозна хориоретинопатија (CSCR) кои биле пријавени по употреба на системски и топикални кортикостероиди.

Криза со феохромоцитом, која што може да биде фатална, е пријавена по администрација на системски кортикостероиди. Кортикостероидите треба само да се адмиистрираат кај пациенти сомнителни или со потврден феохромоцитом само по соодветна евалуација на односот ризик /корист.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Флостеронот содржи бензил алкохол. Не смее да се дава кај предвременно родени бебиња или новороденчиња. Може да предизвика токсични реакции и анафилактоидни реакции кај бебиња и деца до 3 годишна возраст.

Парахидроксибензоатите E216 и E218 можат да предизвикаат алергиски реакции (може и одложени), а во исклучителни случаи и бронхоспазам.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, односно е “без натриум”.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дејството на бетаметазон се намалува при истовремена администрација на:

- карбамазепин,
- примидон и,
- аминоклутетимид.



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кортикостероидите го намалуваат терапевското дејство на:

- антихипертензивни и,
- натриуретици,

но го потенцираат дејството на:

- хепарин и,
- албендазол

Кардијални гликозиди

Недостатокот на калиум го зголемува гликозидното дејство.

Хипокалемија

Истовремената употреба на високи дози на кортикостероиди и β 2-рецепторни антагонисти го зголемува ризикот за хипокалемија.

Салуретици, амфотерицин В

Дополнително излучување на калиум.

Перорални антидијабетици

Намалено е дејството на намалување на шеќерот во крвта.

Кумарински деривати

Ослабено е дејството на антикоагулансите.

Барбитурати, хидантоини, рифампицин, ефедрин

Намалено е дејството на кортикостероидите.

Перорални контрацептиви

Истовремена администрација на перорални контрацептиви може да го пролонгира полуживотот на кортикостероидите, што го зголемува нивното биолошко дејство и фреквенцијата на несакани дејства.

Салицилати

- а) Аспирирот е познато дека делува штетно на стомакот и глукокортикоидите можат да ги маскираат овие несакани дејства. Механизмот е непознат.
- б) Кортикостероидите го зголемуваат реналниот клиренс на салицилатите и според тоа понекогаш е тешко да се достигнат терапевски концентрации на салицилатите во серумот. Потребна е претпазливост кај пациенти кај кои дозата на кортикостероиди постепено се намалува, затоа што може да настане зголемување на концентрациите на салицилати во серумот и интоксикација со салицилати.

Постои зголемен ризик за гастроинтестинално крварење и улцерација (а) и ризик за намалување на дејството на аспирин (б).

Нестероидни против-воспалителни лекови

Истовремена употреба на бетаметазон и нестероидни против-воспалителни лекови го зголемува ризикот за гастроинтестинално крварење и создавање на улцери.

Хлорокин, хидрохлорокин, мефлокин

Зголемен ризик за миопатии и кардиомиопатии.



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Изониазид

Глукокортикоидите ја зголемуваат елиминацијата на изониазид и ја намалуваат неговата концентрацијата во серумот.

Хормони на раст

Дејството на хормоните на раст може да биде ослабено или да биде спречено.

Бупропион

Истовремена администрација со системски глукокортикоиди може да го зголеми ризикот за напади.

Антибиотици

Пријавено е дека макролидните антибиотици значително го редуцираат елиминирањето на кортикостероиди.

Локални анестетици

Компатибилноста на дадениот (локален) анестетик треба секогаш да се провери кога се употребува заедно со локална употреба на бетаметазон.

Истовремената употреба на ритодрин и кортикостероиди е контраиндицирана затоа што може да предизвика пулмонален едем.

СУРЗА инхибитори (вклучително и производи кои содржат кобицистат)

Истовремена употреба со СУРЗА инхибитори, вклучително производи кои содржат кобицистат, се очекува да го зголеми ризикот за системски несакани дејства. Комбинацијата треба да се избегнува освен доколку бенефитот е поголем отколку зголемениот ризик за системски несакани дејства со кортикостероиди, во кој случај пациентите треба да се следат за системски несакани дејства со кортикостероиди.

Живи бактериски или вирусни вакцини:

Доколку терапијата со глукокортикоиди се изведе 8 недели пред до 2 недели по активна имунизација, може да се очекува намалување или отсуство на ефектот на имунизација.

Умртвени и токсодни вакцини:

Можно е да дојде до несоодветна заштита од вакцината. Имунолошкиот одговор на вакцината со умртвени или токсодни вакцини може да биде отсутен или намален со симултана терапија на системски глукокортикоиди. Системската апликација на глукокортикоиди при фармаколошки дози може да ја супресира реакцијата на имунитетот кога се во контакт со патогените. Ова може да превенира формација на доволна количина на антитела (имуноглобулини). Примарниот имунолошки одговор е претежно засегнат, но секундарниот имунолошки одговор исто така може да биде засегнат.

4.6 Бременост и лактација

Кортикостероидите треба да се употребуваат за време на бременоста само кога користа за мајката или фетусот го надминува можниот ризик. Вообичаено, за време на бременоста се препорачува употреба на најниската ефикасна доза со која се уште може да се контролира постоечкото заболување. Децата родени од мајки кои примале кортикостероиди за време на бременоста треба да се следат заради можна адренална слабост.

Кортикостероидите минуваат низ плацентата во фетусот во кој може да достигнат висока концентрација. Нема докази кои потврдуваат на тератогено дејство на кортикостероидите.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Мали количини на кортикостероиди се излучуваат во мајчиното млеко. Затоа, не се препорачува доене за време на терапијата со кортикостероиди (особено кога се употребуваат супрафизиолошки дози) затоа што може да предизвика застој во растот на бебето и намалена секреција на ендогени кортикостероиди (погледнете во точка 4.3).

Студиите покажаа дека постои зголемен ризик за неонатална хипогликемија последователно на краток тек на антенатална администрација на бетаметазон кај жени кои се со ризик за предвремено породување.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Флостерон нема влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Интра-артикуларните кортикостероидни инјекции можат да предизвикаат системски несакани дејства дополнително на локалните дејства.

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Флостерон се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведена по поединечни системи на органи:

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта лимфниот систем			леукоцитоза, еозинофилија		
Нарушувања на нервниот систем		главоболка, бенигна интракранијална хипертензија (псевдотумор церебри)			конвулзии, вертиго
Нарушувања на очите		диплопија (поврзано со псевдотумор церебри), катаракта, глауком			егзофталмус, зголемен интраокуларен притисок, заматен вид (погледнете во точка 4.4)
Гастро-интестинални нарушувања		гастричен улкус (исто и гастро-интестинална			Икање, панкреатитис, абдоминална

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

		хеморагија), абдоминална болка			дистензија, улцеративен езофагитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	исип сличен на акни, исип, атрофија, хирзугизам, потешко заздравување на рани, стрии				петехии, ехимози, еритема на лицето, зголемено потење, супресирани реакции на тестовите на кожа, пурпура, хиперпигмента ција, стероидни акни, алергиски дерматитис, уртикарија, ангиоедем
Мускулно- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	слабост на проксималните мускули, особено на рацете и нозете, руптури на тетивите, остеопороза; вертебрални фрактури или фрактури на колкот				Кортикостерои дна миопатија, губење на мускулна маса, влошување на симптомите на миастенија гравис, асептична некроза на главата на фемурот и хумерусот, патолошка фрактура на долгите коски
Ендокрини нарушувања	ретенција на натриум и течности, хипокалемија, Кушингов синдром, застој во растот кај деца, дијабетес				Секундарно немање одговор на надбубрежната жлезда и хипофизата, особено во време на стрес, како при траума, операција или болест; намалена толеранција на јаглехидрати, манифестација на латентен

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

					дијабетес мелитус, влошување на постоечки дијабетес мелитус, зголемена потреба за инсулин или перорални антидијабетици кај дијабетичари
Нарушувања на метаболизмот и исхраната					Зголемено излучување на калиум, хипокалемична алкалоза, конгестивна срцева слабост, катаболизам на протеини, (негативен азотен баланс)
Инфекции и инфестации		орофарингеална кандидијаза, невообичаени опортунистички инфекции			Зголемена осетливост и сериозност на инфекции со супресија на клинички симптоми и знаци
Васкуларни нарушувања		флеботромбоза, хипертензија			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација				аваскуларна некроза, зголемување на телесната тежина	Анафилактични и анафилактоидни реакции, хиперсензитивни реакции (состојби слични на шок, намален крвен притисок)
Нарушувања на репродуктивни от систем и градите		менструални неправилности			
Психијатриски нарушувања		депресија			еуфорија, промена на расположението, промени на



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

					личноста, несоница
--	--	--	--	--	-----------------------

Дополнителни несакани реакции поврзани со парентерална терапија со кортикостероиди вклучуваат ретки инстанци на слепило асоцирано со интралезиона терапија околу устата и главата, хиперпигментација или хипопигментација, субкутана или кутана атрофија на ткивото, стерилни абцеси, влошување на состојбата после инјекција (по интраартикуларна употреба), и артропатија слична на Шаркот.

Во случај на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Постојат ретки извештаи за акутно предозирање или смрт како резултат на акутно предозирање, особено при локална администрација.

Предозирањето може да ги предизвика, вообичаено само по неколку недели од администрацијата на прекумерни дози, повеќето од наведените несакани дејства, особено Кушингов синдром. Не е достапен специфичен антидот. Третманот е супортивен и симптоматски.

Хемодијализата не е ефикасна во забрзување на отстранувањето на кортикостероидите од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: гликокортикоиди, АТС код: N02AB01

Бетаметазон е синтетски кортикостероид со анти-инфламаторно и имunosупресивно дејство. Исто така, дејствува на енергетскиот метаболизам, глукозната хомеостаза и (преку негативна повратна спрега) врз секрецијата на активирачки фактор од хипоталамусот и тироидниот хормон на антериорната хипофиза. Стероидите со 1, 2 врска во прстен А и другите супституции на С16 на прстен D, 9 алфа-флуоро дериватите, имаат силно кортикостероидно дејство. Овие супституции на С16 приближно ја елиминираат минералокортикоидната активност.

Дејството на кортикостероидите сеуште не е целосно разјаснето. До сега, постојат доволно докази кои укажуваат на тоа дека основниот механизам на нивното дејство е на клеточно ниво. Постојат два добро дефинирани рецепторни системи во клеточната цитоплазма. Преку гликокортикоидните рецептори, кортикостероидите предизвикуваат анти-инфламаторни и имunosупресивни дејства и ја регулираат хомеостазата на глукоза, а преку минералокортикоидните рецептори го регулираат метаболизмот на натриум и калиум и рамнотежата на вода и електролити.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кортикостероидите се липосолубилни и лесно пенетрираат низ клеточната мембрана во целната клетка. Врзувањето на хормонот за рецепторот предизвикува промена на конформацијата на рецепторот, што резултира со зголемување на неговиот афинитет за ДНК. Хормон-рецептор комплексот влегува во клеточното јадро и се врзува со регулациската регија на ДНК молекулата, познато и како glucocorticoid response element (GRE). Активираниот рецептор, кој е врзан за GRE или специфични гени, ја регулира транскрипцијата на mRNA. Може да ја зголеми или да ја намали. Ново формираната mRNA се траспортира до рибозомот, што е проследено со формирањето на нови протеини. Во зависност од целните клетки и клеточните процеси, формирањето на нови протеини може исто така да се зголеми (на пр. тирозин трансминаза во клетките на црниот дроб) или да се намали (на пр. IL-2 во лимфоцитите). Гликокортикоидните рецептори се наоѓаат во сите ткива, затоа се претпоставува дека тие дејствуваат на поголемиот дел од клетките во телото.

Анти-инфламаторното и имunosупресивното дејство на кортикостероидите се базира на молекуларни и биохемиски дејства. Молекуларните анти-инфламаторни дејства се последица на врзувањето на кортикостероидите со гликокортикоидните рецептори и на промената на експресијата на бројни гени кои го регулираат создавањето на различни информативни молекули, протеини и ензими вклучени во инфламаторниот одговор. Биохемиските анти-инфламаторни дејства на кортикостероидите се последица на превенцијата на формирањето и функцијата на хуморалните инфламаторни медијатори: простагландини, тромбокساني, цитокини и леукотриени. Бетаметазонот го намалува формирањето на леукотриени преку намалување на ослободувањето на арахидонската киселина од клеточните фосфолипиди, што се постигнува со инхибирање на активноста на фосфолипаза A₂. Дејството на фосфолипаза не е директно, туку преку зголемување на концентрацијата на липокортин (макрокортин), кој е инхибитор на фосфолипаза A₂. Инхибиторното дејство на бетаметазонот врз формирањето на простагландин и тромбоксан е резултат на неговото дејство за намалување на формирањето на специфичниот mRNA и на тој начин и степенот на формирање на циклооксигеназа. Дополнително на тоа, преку зголемување на концентрацијата на липокортин, бетаметазонот го намалува формирањето на PAF. Други биохемиски анти-инфламаторни дејства вклучуваат намалување на формирањето на TNF и IL-1.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција и дистрибуција

По интра-артикуларна администрација, максимални концентрации на комбинацијата од бетаметазон во плазмата се постигнуваат за 30 минути.

Откако ќе се апсорбираат, топикалните кортикостероиди подлежат на фармакокинетски патишта слични на оние карактеристични за системската администрација на кортикостероиди. Кортикостероидите се врзани за плазма протеините во различни степени.

Метаболизам и елиминација

Претежно се метаболизира во хепарот и се излачува во урината. Некои топикални кортикостероиди и нивните метаболити исто така се излачуваат во жолчката: 0,05% од лекот се излачува непроменет.

По хепаталниот метаболизам, метаболитите се излачуваат примарно преку бубрежите и само во помал степен во жолчката.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Токсичноста на бетаметазон е релативно ниска: LD₅₀ по интрамускулна администрација на глувци, стаорци и зајаци го надмина 5 mg/kg (приближно 50 пати над тераписката доза за луѓето). По субкутана администрација, LD₅₀ кај стаорците беше 140 mg/kg. Еднократната



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

интрамускулна доза од 10 mg/kg не предизвика смрт, но предизвика намалување на телесната тежина. Дозата од 40 mg/kg предизвика смрт со знаци на општо заболување поради генерална инхибиција на механизмот на имунолошкиот одговор. На местото на интрамускулната инјекција, настана алопеција и абсцеси.

Долготрајната интрамускулна администрација на бетаметазон натриум фосфат и бетаметазон ацетат (1:1) кај стаорци во дози 10 до 50 пати поголеми од терапевската доза кај луѓето (0,96 – 4,8 mg/kg) еднаш неделно предизвика намалено покачување на телесна тежина, атрофија на тимусот и адренкортикална хиперплазија. Кога лекот беше даван почесто (на секој трет ден или секој ден), споменатите дози беа многу опасни или дури и фатални поради акумулацијата што доведе до забележителни катаболни дејства, како и до намалена имунолошка отпорност. Кога бетаметазонот беше испрсан на пелети од храна во доза од 0,3 mg/kg и беше даден кај гвинејски прасиња, беа забележани оштетувања на гастроинтестиналниот тракт, бубрезите и црниот дроб. Овие дејства беа поблаги кога бетаметазонот беше комбиниран со администрација на олигоминерална вода наместо обична вода.

Бетаметазонот ја минува плаценталната бариера. Кај фетусите од стаорците и зајците предизвика намалување на телесната тежина, расцеп на непцето, зголемена Na⁺-, K⁺-АТФ-азна активност и предизвика варијабилен одговор на односот ДНК/протеин во неколку органи. Беше утврдено дека бетаметазонот го стимулира оформувањето на белите дробови кај фетусот кога ќе се администрира кај бремени животни неколку дена пред породувањето. FDA го класифицира бетаметазонот како категорија С на тератогена супстанција. Не беа забележани мутагени и канцерогени дејства на бетаметазон.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

динатриум фосфат дихидрат
натриум хлорид
натриум едетат
полисорбат 80
бензил алкохол
метил парахидроксибензоат (E218)
пропил парахидроксибензоат (E216)
кроскармелоза натриум
макрогол
концентрирана хлороводородна киселина
вода за инјектирање

6.2 Инкомпатибилности

Не се препорачува мешање на овој лек со други лекови освен со оние споменати во точка 6.6.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина

6.5 Пакување

Ампула (чисто хидролитично стакло, Ph. Eur. Тип I): 5 ампули од 1 ml од суспензијата за инјектирање, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Инструкции за употреба и ракување

Суспензијата за инјекции може да се администрира во облик на интра-артикуларна инјекција, периартикуларна инјекција, интрадермално во кожните лезии или како инфилтрација во меките ткива. Суспензијата Флостерон може да се администрира и како интрамускулна инјекција.

Суспензијата Флостерон може да се меша со локален анестетик во истиот шприц; сепак, секогаш мора да се провери компатибилноста.

Флостерон суспензијата за инјекции не треба да се администрира интравенски.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-10545/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 29.12.1995

Датум на последната обнова: 28.04.2015



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ