

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - 20010621

Към Рег. № B61M7MB-57646

Разрешение № 02.02.2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флостерон 7 mg/ml инжекционна суспензия
Flosteron 7 mg/ml suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от инжекционната суспензия (1 ампула) съдържа 2 mg бетаметазон (*betamethasone*) като 2,63 mg бетаметазонов натриев фосфат (*betamethasone disodium phosphate*) и 5 mg бетаметазон (*betamethasone*) като 6,43 mg бетаметазонов дипропионат (*betamethasone dipropionate*).

Помощни вещества с известно действие:

Бензилов алкохол	Пропилов парахидроксибензоат (E216)	Метилов парахидроксибензоат (E218)	Натрий
9 mg/ml	0,2 mg/ml	1,3 mg/ml	0,1385–0,14788 mmol/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

Инжекционната суспензия е безцветна и леко вискозна, с бели частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

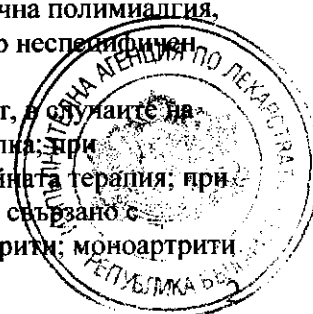
Флостерон се използва за лечение на заболявания, при които е показана преди всичко локална и само по изключение системна терапия с кортикостероиди.

Той може да се използва вътреставно, околоставно, интралезийно, интрадермално и по изключение мускулно.

Ревматични заболявания: като допълнителна краткотрайна терапия за поддържане състоянието на пациента при остри епизоди или изостряне на заболяването, при които основните лекарствени продукти още не са дали ефект и при пациенти, при които аналгетичният и противовъзпалителен ефект на нестероидните противовъзпалителни средства са незадоволителни:

- възпалителни ревматични заболявания като ревматоиден артрит, серонегативен спондилартрит, артрит при системни заболявания на съединителната тъкан, пост-травматичен артрит,
- дегенеративни ревматични заболявания, особено при наличие на синовит (Флостерон не трябва да се предписва при артроза на тазобедрената става).
- извънставен ревматизъм: възпаление на фасциите и тендинит, ревматична полимиалгия, синовит при остеоартрит, остър и подостър бурсит, епикондилит, остър неспецифичен тендосиновит.

Вътреставното приложение на Флостерон е показано при ревматоиден артрит, в случаите на тежко възпаление в определена става с вече обездвижване дължащо се на болка; при анкилозиращ спондилит, когато възпалената става не се повлиява при обичайната терапия; при псориатичен артрит с артритни усложнения и тендосиновит; при заболяване, свързано с нарушение в калциево-фосфорната обмяна или при кристал-индуциращи артрити; моноартрити



(след аспирация на синовиална течност); при дегенеративни заболявания на ставите (само в случаите на синовит и излив); при възпаление на бурсата (бурсит) с последваща аспирация.

Локално приложение (интралезийно инжектиране) е показано при: склерозиращ фоликулит, келонди, *granuloma annulare*, саркоидоза на кожата; локализирани, хипертрофични, инфилтрирани, възпалителни лезии при: *lichen ruber planus*, псориаатични плаки, *granuloma annulare*, *lichen simplex chronicus* (невродермит), дискоиден лупус еритематозус, липоидна некробиоза при диабетици и *alopescia areata*.

Прилагането на Флостерон може да бъде от полза при кистозни тумори на апоневрозата или сухожилието (ганглия).

Системно лечение (интрамускулно приложение) е подходящо при някои видове алергични заболявания (сезонни или хронични ринити, реакции на свръхчувствителност).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да се определя индивидуално, в зависимост от големината на ставата, болестното състояние и терапевтичния отговор на пациента.

Вътреставно/околоставно/интрасиновиално:

Дозировката варира в зависимост от степента на възпалението и големината и локализацията на засегнатия участък.

Вътреставната апликация на кортикостероидна инжекция трябва винаги да се осъществява при строги асептични условия и е противопоказана, ако съществува някаква вероятност от инфекции в или около ставите.

Пациентът трябва да бъде предупреден незабавно да уведоми лекаря, поставил инжекцията в случай, че състоянието на ставата се влоши, поради възможността от появата на инфекции. Инжектирането в големи носещи стави не трябва да се извършва повече от 3 до 4 пъти годишно в една и съща става, а в случай, че пациентът се нуждае от по-чести апликации, това е признак, че трябва да се предприемат други мерки за контрол върху болестта.

За много големи стави, като тазо-бедрената, може да се използват 1 ml до 2 ml.

За големи стави (коленни, раменни или глезенни) - се използва 1 ml, за по-малки (лакътни, гривнени) - 0,5 ml до 1 ml, за малки стави (стерно-клавикуларни, метакарпофалангеални стави) - 0,25 ml до 0,5 ml. При остър подагрозен артрит се прилагат от 0,5 ml до 1,0 ml.

За локална инфилтрация при бурсит, се използва доза от 0,25 ml до 1 ml (в остър стадий до 2 ml), при тендосиновит или тендинит се прилага 0,5 ml, а при фиброзит 0,5 ml до 1 ml.

За интралезийно приложение (интрадермално, не подкожно) при псориазис, *alopescia areata*, нумуларна екзема, *lichen ruber planus*, невродермит и дискоиден лупус еритематозус, с туберкулинова спринцовка се инжектират 0,2 ml на квадратен сантиметър при едноседмичен интервал между апликациите и лечение при подходящи дерматологични състояния. При вътрекожно приложение трябва да се внимава за аплициране на еднакво количество от медикамента. Единичната доза не трябва да надвишава 1 ml.

При интралезийно приложение се използва същото количество бетаметазон както при интрадермално инжектиране. Лекарственият продукт може да се аплицира най-много в две лезии едновременно.

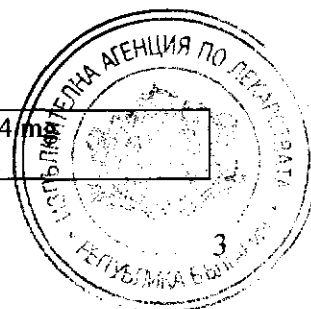
Флостерон може да се смесва при необходимост с местни анестетици в една спринцовка.

Флостерон може да се прилага *интрамускулно* в еднократни дози от 1 до 2 ml.

Педиатрична популация

Флостерон не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години.

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



4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към бетаметазон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кортикостероидите не трябва да се използват при болни:

- с пептична язва (при перорална употреба),
- остеопороза,
- тежки миопатии (с изключение на миастения гравис),
- туберкулоза,
- лимфаденит след BCG - ваксинация,
- пресни чревни анастомози и дивертикулит,
- глаукома,
- диабет,
- тромбоза,
- остри вирусни, бактериални или системни гъбични инфекции (в случаи, когато не е назначено подходящо лечение),
- инфекции на мястото на приложение,
- синдром на Cushing,
- по време на кърмене.

Относителните противопоказания включват хронична бъбречна недостатъчност, чернодробна цироза или хроничен хепатит, хипотиреоидизъм, психози или психоневрози и употреба при пациенти в напреднала възраст.

Мускулното приложение е противопоказано при болни с идиопатична тромбоцитопенична пурпура.

Бетаметазон не трябва да се употребява 8 седмици преди и най-малко 2 седмици след ваксинация.

Флостерон не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Флостерон инжекционна суспензия не трябва да се прилага венозно.

Във всеки случай рисковете трябва да бъдат преценени спрямо очакваната терапевтична полза и трябва да се търси контрол на основното заболяване.

Редки случаи на анафилактични/анафилактични реакции, които потенциално могат да доведат до шок, са се появили при пациенти, получаващи парентерална кортикостероидна терапия.

Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки при пациенти с анамнеза за алергични реакции към кортикостероиди.

Флостерон инжекционна суспензия съдържа две компоненти бетаметазон, една от които, бетаметазонов натриев фосфат, има незабавно действие.

Лекарят, който използва лекарствения продукт, трябва да има предвид потенциала му за системен ефект.

Локалното (вътреставно) инжектиране на кортикостероиди може да има системен, както и локален ефект.

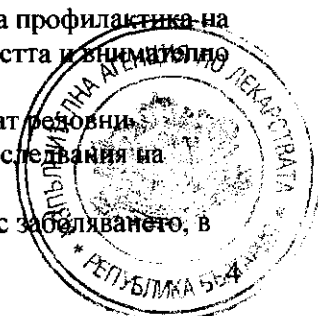
Страничните ефекти и противопоказанията на системната глюкокортикоидна терапия също трябва да бъдат взети под внимание, когато се използват локално, особено във високи дози, с многократна употреба и когато се поставят в по-големи стави.

Интраартикуларната инжекция не трябва да се използва при периакуларна калцификация и шаркотна става (невропатична артропатия (или невропатична остеоартропатия)).

Преди започване на терапия с глюкокортикоиди е необходимо подробно изследване, по-специално трябва да се изключат язви на стомаха и дванадесетопръстника. За профилактика на язви в храносмилателния тракт са показани лекарства, потискащи киселинността и внимателно наблюдение.

При всяка продължителна терапия с глюкокортикоиди трябва да се извършват редовни проверки на кръвната захар и кръвосъсирването, както и рентгенологични изследвания на гръбначния стълб и офталмологични проверки.

В случай на продължително лечение, независимо от прегледите, свързани със заболяването, в



зависимост от дозировката и индивидуалното изходно състояние на пациента, на подходящи интервали трябва да се извършват мерки за мониторинг за поява на възможни нежелани реакции.

Трябва да се избягва локално инжектиране на стероид в става, която преди това е била инфектирана.

Кортикостероиди не трябва да се инжектират в неустойчиви стави.

Продължителната и многократна употреба на глюкокортикоиди в силно претоварени стави може да влоши измененията в ставата, свързани с износването. Важно е пациентът да бъде информиран да не претоварва симптоматично подобрените стави, докато възпалителните процеси все още продължават.

Флостерон не трябва да се аплицира в областта на Ахилесовото сухожилие, поради риск от руптура.

Когато са налице локални или системни инфекции (бактериални, вирусни, гъбични), Флостерон не трябва да се използва самостоятелно, но може да се използва с повишено внимание във връзка с антимикробна терапия.

Значително увеличаване на болката, придружено от локално подуване, допълнително ограничаване на движението на ставите, повишена температура и неразположение предполагат за септичен артрит. Ако възникне това усложнение и се потвърди диагнозата сепсис, трябва да се започне подходяща антимикробна терапия.

Необходимо е подходящо изследване на всяка налична течност в ставите, за да се изключи септичният процес.

По време на лечението с кортикостероиди са противопоказани ваксинации с живи вирусни ваксини. Имунизацията с убити вирусни или бактериални ваксини не води до образуване на очакваното количество антитела и няма очаквания профилактичен ефект.

Обикновено, кортикостероид не се прилага 8 седмици преди и 2 седмици след ваксинацията.

При пациенти без анамnestични данни за преболедуване от варицела е налице повишен риск от поява на варицела и херпес симплекс инфекции при третиране с кортикостероиди. Тези болни трябва да избягват контакт с инфектирани лица, а при инцидентен контакт се препоръчва провеждане на пасивна имунизация.

Тъй като приложението на кортикостероиди може да наруши скоростта на растеж и да инхибира ендогенното производство на кортикостероиди при кърмачета и деца, растежът и развитието на тези пациенти при продължителна терапия, трябва да се следят внимателно.

Уместно е внимателно използване на лекарствения продукт при пациенти, които се възстановяват от оперативни интервенции или костни фрактури, тъй като прилагането на кортикостероиди може да забави зарастването на раните или счупените кости.

При болни с чернодробна цироза или хипотериоидизъм се потенцира ефекта на кортикостероидите.

Продължителното лечение с лекарствения продукт, прилаган във високи дози трябва да се извършва внимателно; кортикостероидната терапия не трябва да се преустановява внезапно, за да се избегне синдром на абстиненция при глюкокортикоиди. Терапията се преустановява с постепенно намаляващи дози.

Потискането на надбъбречната кора може да продължи няколко години след преустановяване на кортикостероидната терапия.

Препоръчва се внимателно прилагане на лекарствения продукт при болни с хипертония, сърдечна недостатъчност, диабет, епилепсия, тромбоемболизъм, миастения гравис и глаукома, тежък хипотиреоидизъм, тежко чернодробно увреждане.

Увеличава се рискът от хипокалиемия.

Изисква се строго проследяване при съпътстваща терапия към основно заболяване като захарен диабет, туберкулоза, остри и хронични бактериални и амебни инфекции, хипертония, тромбоемболични процеси, сърдечна и бъбречна недостатъчност, остър гломерулонефрит и хроничен нефрит.

Терапията с глюкокортикоиди трябва да се провежда само при строги предпазни мерки, ако е възможна съпътстваща терапия, която контролира основното заболяване (антидиабетни средства, туберкулостатици, антибиотици, антикоагуланти и др.).

Кортикостероидите могат да променят подвижността и броя на сперматозоидите при някои пациенти.



Употребата на бетаметазон може да окаже влияние на кожните тестове за свръхчувствителност. Феохромоцитомна криза, която може да има летален изход, е съобщена след приложение на системни кортикостероиди. Кортикостероидите трябва да се прилагат на пациенти с подозиран или установен феохромоцитом само след съответна оценка на съотношението риска/полза.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Педиатрична популация

Деца могат да бъдат лекувани с кортикостероиди само по изключение.

Бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 9 mg бензилов алкохол във всяка ампула (9 mg/ml), които са еквивалентни на 0,12 mg/kg (при средно телесно тегло от 75 kg). Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени ("gasping syndrome"). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност не е известно.

Флостерон е противопоказан за употреба при деца под 3-годишна възраст.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при бременни и кърмещи жени и от лица с чернодробно или бъбречно увреждане поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Пропилов парахидроксибензоат (E216) и метилов парахидроксибензоат (E218)

Пропилпарахидроксибензоат (E216) и метилпарахидроксибензоат (E218) могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип) и в много редки случаи бронхоспазм.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременно приложение с карбамазепин, примидон и аминоглутетимид, се намалява ефекта на бетаметазон.

Кортикостероидите намаляват ефекта на антихипертензивните и натрийуретици, но потенцират действието на хепарина и албендазола.

Хипокалиемия

При едновременно приложение на високи дози глюкокортикоиди и бета₂-рецепторни агонисти се повишава риска от хипокалиемия. При пациенти с хипокалиемия се наблюдава по-голяма аритмогенност и токсичност на сърдечните гликозиди.

Салуретици, амфотерицин В

Допълнително отделяне на калий.

Перорални антидиабетни лекарства

Намаляването на кръвната захар е намалено.

Производни на кумарина



Антикоагулантният ефект е отслабен.

Барбитурати, хидантоини, рифампицин, ефедрин

Ефектът на кортикостероида е намален.

Орални контрацептиви

Ако едновременно се приемат орални контрацептиви, полуживотът на кортикостероидите може да се удължи, биологичният им ефект да се засили и честотата на страничните ефекти да се увеличи.

Салицилати

а) Известно е, че ацетилсалициловата киселина е вредна за стомаха и глюкокортикоидите могат да прикрият тези нежелани ефекти. Механизмът е неизвестен.

б) Глюкокортикоидите повишават бъбречния клирънс на салицилати и по тази причина понякога е трудно да се достигне терапевтичната серумна концентрация на тези лекарствени продукти. Пациенти, при които дозата на кортикостероидите е понижавана постепенно, трябва да бъдат внимателно следени, тъй като е възможно повишаване на серумните концентрации на салицилатите и поява на интоксикация.

Съществува повишен риск от стомашно-чревно кървене и улцерация (а) и риск от намалена ефикасност на ацетилсалицилова киселина (б).

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)

Едновременната употреба на бетаметазон и нестероидни противовъзпалителни лекарства увеличава риска от стомашно-чревно кървене и образуване на язви.

Хлороквин, хидрохлороквин, мефлоквин

Повишен риск от миопатии и кардиомиопатии.

Изониазид

Глюкокортикоидите увеличават клирънса на изониазид и понижават серумната му концентрация.

Хормони на растежа

Ефектът на хормоните на растежа може да бъде отслабен или предотвратен.

Бупропион

Едновременното приложение със системни глюкокортикоиди може да увеличи риска от гърчове.

Антибиотици

Съобщава се, че макролидните антибиотици значително намаляват клирънса на кортикостероидите.

Локални анестетици

При локалната употреба на бетаметазон, съвместимостта на добавените (локални) анестетици винаги трябва да се проверява.

Едновременната употреба на ритодрин и кортикостероиди е противопоказана, тъй като може да предизвика белодробен оток.

Инхибитори на CYP3A (включително продукти, съдържащи кобицистат)

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличения риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.



Живи бактериални или вирусни ваксини

Ако лечението с глюкокортикостероиди се извършва 8 седмици преди и до 2 седмици след активната имунизация, трябва да се очаква намаляване или отсъствие на имунизирания ефект.

Мъртви и токсидни ваксини

Възможна е неадекватна имунизационна защита. Имуният отговор след ваксинация с мъртви или токсидни ваксини може да липсва или да се намали при едновременно системна глюкокортикостероидна терапия. Системното прилагане на глюкокортикостероиди във фармакологични дози може да потисне имунната реакция при контакт с патогени. Това може да предотврати образуването на достатъчно количество антитела (имуноглобулини). Предимно е засегнат основният имуен отговор, но вторичният имуен отговор също може да бъде засегнат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Кортикостероидите трябва да се използват по време на бременност само в случай, че евентуалните благоприятни ефекти за майката или плода превишават потенциалния риск от лечението. По време на бременност, се препоръчва използване на минималната ефективна доза, позволяваща контрол на основното заболяване. Децата, които са родени от майки, третирани по време на бременност с глюкокортикостероиди, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за белези на надбъбречна недостатъчност.

Кортикоидите преминават през плацентата и е възможно да достигнат високи концентрации в плода. Няма данни, които доказват евентуални тератогенни ефекти на кортикостероидите.

Проучванията показват повишен риск от неонатална хипогликемия след антенатално приложение на кратък курс с бетаметазон при жени, с риск от късно преждевременно раждане.

Кърмене

Малки количества кортикостероиди преминават в майчиното мляко. По тази причина не се препоръчва кърмене по време на лечението с кортикостероиди (особено при използване на по-високи от физиологичните дози). Потенциалните ефекти включват забавяне на растежа на новороденото и намалена секреция на ендогенни глюкокортикостероиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флостерон не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

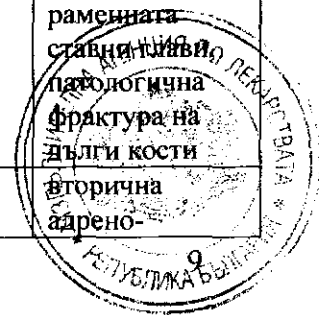
- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$)
- С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Честотата на нежелани реакции са посочени по MEDRA-база данни на системно-органични класове:

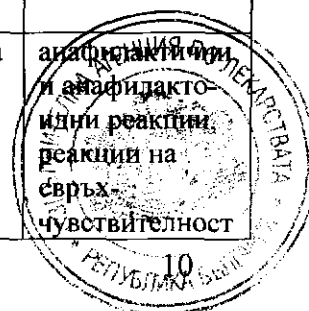
	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкоцитоза, еозинофилия		
Нарушения		главоболие,			



на нервната система		доброкачествена вътречерепна хипертония (псевдотумор на мозъка)			световъртеж
Нарушения на очите		диплопия (съвместно с псевдотумор на мозъка), катаракта, глаукома			екзофталм, повишено вътреочно налягане, замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения		стомашна язва (също и кървене от стомашно-чревния тракт), болки в корема			хълцане, панкреатит, подуване на корема, улцерозен езофагит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	акне-подобен обрив, атрофия на кожата, хирзутизъм, бавно зарастване на рани, стрии				петехии, екхимози, еритем на лицето, повишено изпотяване, потиснати реакции към кожни тестове, пурпура, хиперпигментация, стероидно акне, алергичен дерматит, уртикария, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	проксимална мускулна слабост, особено в ръцете и краката, разкъсване на сухожилие, остеопороза, гръбначни или фрактури на бедрената кост				кортико-стероидна миопатия, загуба на мускулна маса, влошаване на симптомите при миастения гравис, асептична некроза на бедрената и раменната ставна глава, патологична фрактура на дълги кости
Нарушения на	задръжка на натрий и				вторична адено-



ендокрин- ната система	течности, хипо- калиемия, Cushing синдром, забавяне на растежа при децата, диабет				кортикална и хипофизна реакция, особено по време на стрес, като при травма, операция или заболяване; намалена въглехидратна толерантност, проява на латентен захарен диабет, влошаване на съществуващ захарен диабет, повишена нужда от инсулин или перорални антидиабетни лекарства при диабетици
Нарушения на метабо- лизма и храненето					повишена екскреция на калий, хипо- калиемична алкалоза, застойна сърдечна недостатъчност протеинов катаболизъм (отрицателен азотен баланс)
Инфекции и паразитози		орофарингеалн а кандидоза, необичайна опортюнистич- ни инфекции			повишена възприем- чивост към инфекции и повишена тежест на инфекциите с потискане на клиничните симптоми и признаци
Съдови нарушения		тромбофлебит, хипертония			
Общи нарушения и на мястото на приложение				аваскуларна некроза, наддаване на тегло	анафилактични и анафилacto- идни реакции, реакции на свръх- чувствителност



					(шокови състояния, спад на кръвното налягане)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		нередовна менструация			
Психични нарушения		депресия	хипомания, психози		еуфория, промени в настроението, промени в личността, безсъние

Допълнителните нежелани реакции, свързани с парентералната кортикостероидна терапия, включват редки случаи на слепота, свързани с интралезионна терапия около устата и главата, хиперпигментация или хипопигментация, атрофия на подкожна или кожна тъкан, стерил абсцес, възпаление след инжектиране (след вътреставно приложение) и Шарко-подобна артропатия.

При възникване на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се прекрати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

В редки случаи се съобщава за остро предозиране или фатален изход вследствие предозиране, особено при локално приложение.

Предозирането може да предизвика, обикновено при няколкоседмично прилагане на много високи дози, повечето от посочените по-горе нежелани реакции, преди всичко синдром на Cushing.

Поведение

Няма специфичен антидот. Лечението в случаи на предозиране е поддържащо и симптоматично. Прилагането на хемодиализа е неефективно по отношение извличането на кортикостероиди от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: глюкокортикоиди, АТС код: H02AB01.

Механизъм на действие

Бетаметазон е синтетичен глюкокортикоид с противовъзпалителни и имunosупресивни свойства. Освен това, той действа по отношение на енергийния метаболизъм, глюкозната хомеостаза и (посредством отрицателна обратна връзка) върху секрецията на хипоталамусния активиращ фактор и трофичния хормон от аденохипофизата.

Стероидите с 1,2 връзка в пръстен А и други замествания в С 16 на пръстен D, 9-алфа-флуоро дериватите притежават изразена глюкокортикоидна активност. Фактически тези замествания в С 16 премахват минералкортикоидната активност.

Действието на глюкокортикоидите не е изяснено напълно. В настоящия момент има достатъчно доказателства, че тяхното действие е на клетъчно ниво. Съществуват две добре обособени рецепторни системи в клетъчната цитоплазма. Посредством свързване с глюкокортикоидните рецептори, кортикостероидите осъществяват противовъзпалителен и имunosупресивен ефект и регулират глюкозната хомеостаза; посредством свързване с минералкортикоидните рецептори регулират натриевия и калиевия метаболизъм и баланса на електролити и вода.

Кортикостероидите са мастноразтворими вещества и лесно преминават през клетъчната мембрана на клетките, които са обект на действието им. Свързването на хормона с рецептора предизвиква промяна в устройството на последния, в резултат на което се повишава афинитета към ДНК. Хормон/рецепторният комплекс прониква в клетъчното ядро и се свързва с регулаторната зона на ДНК молекулата, известна също така като елемент за отговор на глюкокортикоидите (GRE). Активираният рецептор, свързан с GRE или специфични гени, регулира транскрипцията на mPHK, която може да бъде повишена или намалена.

Новообразуваната mPHK се транспортира в рибозомите, което се последва от образуване на нови протеини. В зависимост от прицелните клетки и протичащите в тях процеси, образуването на нови белтъци може да се увеличи (напр. тирозин трансминази в чернодробните клетки) или намали (напр. IL-2 в лимфоцитите). Тъй като във всички тъкани се откриват глюкокортикоидни рецептори, се предполага, че тези хормони действат на повечето клетки в организма.

Противовъзпалителното и имunosупресивно действие на глюкокортикоидите се основава на техните молекулярни и биохимични ефекти. Молекулярните противовъзпалителни ефекти са следствие на свързването на глюкокортикоидите с глюкокортикоидните рецептори и промяната на експресията на редица гени регулиращи образуването на различни информационни молекули, протеини и ензими участващи във възпалителната реакция. Биохимичните противовъзпалителни ефекти на глюкокортикоидите са следствие от блокиране на образуването и функцията на хуморални медиатори на възпалението: простагландини, тромбоксани, цитокинини и левкотриени. Бетаметазон намалява образуването на левкотриени посредством понижено освобождаване на арахидонова киселина от клетъчните фосфолипиди, което се осъществява чрез потискане активността на фосфолипаза A2. Действието върху фосфолипазата не е директно, а посредством увеличаване на концентрацията на липокортин (макрокортин), който представлява инхибитор на фосфолипаза A2.

Потискащият ефект на бетаметазон спрямо образуването на простагландини и тромбоксан е следствие на намаленото образуване на специфична mPHK, като резултат на действието на глюкокортикоида, с последващо намалено образуване на циклооксигеназа. Освен това, посредством повишена концентрация на липокортин, бетаметазон намалява образуването на PAF. Други биохимични противовъзпалителни ефекти включват намаляване образуването на TNF и IL-1.

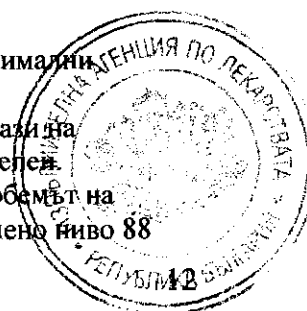
5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

При вътреставно приложение на бетаметазоновата комбинация се достигат максимални плазмени концентрации до 30 минути.

След абсорбция, фармакокинетиката на локалните кортикостероиди е сходна с тази на системните. Кортикостероидите се свързват с плазмените белтъци в различна степен.

Бионаличността на оралния бетаметазон е около 72%, полу-животът е 5,6 часа, обемът на разпределение 1,4 l/kg, свързването с плазмените белтъци 64% при средно плазмено ниво 88



ng/ml.

Биотрансформация

Първично се метаболизира в черния дроб и се излъчват през бъбреците. Само малко количество бетаметазон се свързва с други протеини.

Елиминиране

Бетаметазон се метаболизира в черния дроб, като по-голямата част от приложената доза се излъчва вероятно чрез жлъчката.

След метаболизиране в черния дроб, метаболитите се излъчват основно през бъбреците и само малки количества чрез жлъчката. Времето на полуживот е 5,6 часа. Някои от локалните кортикостероиди и техните метаболити се излъчват също и чрез жлъчката. В непроменен вид се излъчва 0,05% от лекарствения продукт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на бетаметазон е относително ниска: LD50 след мускулно приложение при мишки, плъхове и зайци превишавала 5 mg/kg (около 50 пъти терапевтичната доза при хора). След подкожно приложение, били отчетени стойности на LD50 при плъхове от 140 mg/kg. Еднократната мускулна апликация от 10 mg/kg не довела до фатален изход, но предизвикала намаляване на телесното тегло. Доза от 40 mg/kg довела до смъртен изход с белези на генерализирано заболяване вследствие на общо потискане на имунните защитни механизми. На мястото на мускулната инжекция била отбелязана поява на алоpecia и абсцеси. Продължителната мускулна апликация на бетаметазон двунатриев фосфат и бетаметазон ацетат (1 : 1) при плъхове в дози 10 до 50 пъти по-високи от терапевтичните дози при хора (0,96-4,8 mg/kg), приложени един път седмично, предизвикали потискане наддаването на тегло, атрофия на тимуса и хиперплазия на надбъбречните жлези. При прилагане на лекарствения продукт на по-кратки интервали (всеки трети ден или ежедневно), посочените дози били много опасни и дори фатални, вследствие кумулация довела до изразени катаболни ефекти, както и до намаляване на имунните защитни сили. При разпръскване на бетаметазон върху хранителни топчета в доза 0,3 mg/kg, приемани от морски свинчета, били отбелязани увреждания на храносмилателния тракт, бъбреците и черния дроб. Тези ефекти били с по-лек характер при комбиниране на бетаметазон с минерална вместо с обикновена питейна вода. Бетаметазон лесно преминава през плацентарната бариера. При плъхове и зайци било установено, че медикаментът предизвикал забавяне на увеличаването на теглото на плода, разцепване на небцето, повишаване на Na⁺, K⁺-АТФ-азната активност и променлив отговор към съотношението ДНК/протеини в различните органи. Било установено, че приложен при бременни животни, няколко дни преди раждането, бетаметазон стимулира узряването на белите дробове на плода. По отношение на тератогенност, медикаментът се класифицира от USA FDA категория C.

Не са отбелязани мутагенни и карциногенни ефекти на бетаметазон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

динатриев фосфат дихидрат
натриев хлорид
натрием едетат
полисорбат 80
бензилов алкохол
метилов парахидроксибензоат (E218)
пропилов парахидроксибензоат (E216)
кроскармелоза натрий
макрогол



концентрирана солна киселина
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула (чисто хидролитично стъкло Ph. Eur. Type I): 5 ампули от 1 ml инжекционна суспензия, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

Инжекционната суспензия може да се прилага вътреставно, околоставно, интрадермално в областта на кожните лезии или за инфилтриране на меките тъкани.

Флостерон суспензия може също така да се прилага мускулно.

Флостерон може да се смесва с локални анестетици в една спринцовка като съвместимостта трябва винаги да се проверява.

Флостерон инжекционна суспензия не може да се прилага венозно.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20010621

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.1994

Дата на последно подновяване: 25.04.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

