

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Flosteron 7 mg/ml suspenzija za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml suspenzije za injekciju (1 ampula) sadrži 2 mg betametazona u obliku natrijevog betametazonfosfata i 5 mg betametazona u obliku betametazondipropionata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

benzilni alkohol	propilparahidroksibenzoat	metilparahidroksibenzoat	natrij
9 mg/ml	0,2 mg/ml	1,3 mg/ml	0,1385–0,14788 mmol/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija).

Suspenzija za injekciju: bezbojna, lagano viskozna tekućina s bijelim česticama i bez drugih primjesa, koja se lako može resuspendirati.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Flosteron se koristi za bolesti gdje je potrebno ponajprije lokalno, iznimno sustavno kortikosteroidno liječenje.

Može se primijeniti u obliku intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, iznimno intramuskularne injekcije.

Reumatske bolesti: Kratkotrajno liječenje svladavanjem akutne epizode ili pogoršanja bolesti u razdoblju kada osnovni lijekovi više ne djeluju i u bolesnika u kojih se nesteroidnim antireumaticima ne postiže zadovoljavajući analgetski i protuupalni učinak:

- upalne reumatske bolesti kao reumatoidni artritis; seronegativni spondiloartritis; artritis kod sustavnih bolesti vezivnog tkiva; posttraumatski artritis,
- degenerativne reumatske bolesti, naročito ako je prisutan sinovitis (Flosteron se ne smije davati kod artroze kuka),
- izvanzglobni reumatizam: plantarni fascitis i tendinitis, reumatska polimijalgija, akutni i subakutni burzitis, epikondilitis, akutni nespecifični tendosinovitis.

Indikacija za davanje Flosterona u zglob kod reumatoidnog artritisa je jaka upala pojedinog zgloba, koji je zbog bolova već djelomično u flektornom položaju; kod ankilozantnog spondilitisa kad upaljeni zglob ne reagira na uobičajeno liječenje; kod psorijatičnog artritisa uz oligoartikularnu zahvaćenost i tendosinovitis, kod bolesti taloženja kalcijevog pirofosfat dihidrata ili drugih, kristalima prouzročenih zglobnih upala; monoartritis (nakon pražnjenja zgloba); kod degenerativnih bolesti zglobova (samo kod sinovitisa i izljeva); kod upale sluzne vrećice (burzitis) nakon pražnjenja vrećice.

Lokalno davanje injekcija indicirano je kod sklerozirajućeg folikulitisa, keloida; anularnog granuloma; kožne sarkoidoze; lokaliziranih, hipertrofičnih, infiltriranih, upalnih lezija kod: lichen planusa,

psorijatičnih plakova, anularnog granuloma, lichen simplex chronicusa (neurodermatitis), diskoidnog eritemskog lupusa; kod lipoidne dijabetične nekrobioze te kod alopecije areate. Flosteron može biti koristan i kod cističnih tumora aponeuroze ili tetiva (ganglija).

Sustavno liječenje (intramuskularno davanje) iznimno se može primijeniti kod nekih oblika alergijskih bolesti (sezonski ili kronični rinitis, hipersenzitivne reakcije).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze se određuju individualno s obzirom na veličinu zgloba, stanje bolesti i bolesnikove reakcije.

Intraartikularne/periartikularne/intrasinovijalne injekcije:

Veličina doze ovisi o stupnju i veličini te mjestu zahvaćenog područja.

Intraartikularnu injekciju treba davati uvijek u strogo aseptičnim uvjetima. Kontraindicirana je pri najmanjim znakovima infekcije zgloba ili njegove okoline. Bolesnika treba upozoriti da se odmah vrati ukoliko se stanje zgloba pogorša jer postoji mogućnost da je došlo do infekcije.

U slučaju intraartikularnih injekcija moraju se uzeti u obzir sljedeće mjere opreza: samo mala doza po injekciji, ponoviti injekciju u isti zglob unutar 4 tjedna, najviše 3-4 injekcije po zglobu.

Ako su injekcije potrebne češće, to je znak da se moraju uvesti drugi postupci za svladavanje bolesti.

Za veoma velike zglobove (kuk) može se primijeniti 1 do 2 ml.

Za velike zglobove (koljeno, rame, gležanj) 1 ml, za manje zglobove (lakat, zapešće) 0,5 do 1 ml, za male zglobove (sternoklavikularni, metakarpofalangealni) 0,25 do 0,5 ml. Kod akutnog uričnog artritisa daje se 0,5 do 1,0 ml.

Za lokalnu infiltraciju kod burzitisa primjenjuju se doze od 0,25 do 1 ml (u akutnoj fazi do 2 ml), kod tendosinovitisa ili tendinitisa 0,5 ml te kod fibrozitisa 0,5 do 1 ml.

Kod *intralezijskog davanja* (intradermalnom, ne supkutanom) kod psorijaze, alopecije areate, numularnom ekcemu, lichen ruber planusu, neurodermitisu i diskoidnom eritemskom lupusu aplicira se tuberkulinskom injekcijom 0,2 ml na cm² u tjednim intervalima. Kod intradermalnog davanja treba paziti da se aplicira jednakomjerna količina lijeka. Pojedinačna doza ne smije premašivati 1 ml.

U lezije treba ubrizgati betametazon u jednakim dozama kao kod intradermalnog liječenja.

Istodobno se lijek smije infiltrirati u najviše dvije lezije.

Ako je potrebno, Flosteron se u štrcaljki može pomiješati s lokalnim anestetikom.

Iznimno se Flosteron može davati *intramuskularno*; u dozama od 1 do 2 ml.

Doza od 0,6 mg betametazona ekvivalentna je dozama od 0,75 mg deksametazona, 4 mg triamcinolona, 4 mg metilprednizolona i 20 mg hidrokortizona (AMA 1994.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost primjene Flosterona u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Može se primijeniti u obliku intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, iznimno intramuskularne injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati u bolesnika s:

- peptičkim ulkusom (oralno liječenje),
- osteoporozom,
- teškim miopatijama (osim miastenije gravis),

- tuberkulozom,
- limfadenitisom nakon primanja BCG cjepiva,
- svježim intestinalnim anamostomozama i divertikulitisom,
- glaukomom,
- dijabetesom,
- tromboflebitisom,
- akutnim virusnim, bakterijskim i sustavnim gljivičnim infekcijama (bez odgovarajućeg liječenja),
- infekcijama na mjestu primjene,
- kod Cushingova sindroma,
- u dojilja.

Relativne kontraindikacije su kronično bubrežno zatajenje, jetrena ciroza ili kronični hepatitis, hipotireoza, psihoza ili psihoneuroza, stariji bolesnici.

Intramuskularna aplikacija kontraindicirana je u bolesnika s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom.

Betametazon se ne primjenjuje 8 tjedana prije i najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Flosteron suspenzija za injekciju ne smije se aplicirati intravenski.

Za svaki pojedinačni slučaj potrebno je odvagovati rizike naspram očekivane terapijske koristi te zatražiti kontrolu podležeće bolesti.

U bolesnika na parenteralnoj terapiji kortikosteroidima zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija koje bi potencijalno mogle rezultirati šokom. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza u bolesnika s anamnezom alergijskih reakcija na kortikosteroide.

Flosteron suspenzija sadržava dvije komponente betametazona, od kojih natrijev betametazonfosfat brzo nestane s mjesta injiciranja.

Liječnik koji primjenjuje lijek mora imati u vidu mogućnost sustavnog djelovanja lijeka.

Lokalno (intraartikularno) injiciranje kortikosteroida može prouzročiti sustavni i lokalni učinak.

Također je potrebno uzeti u obzir nuspojave i kontraindikacije sistemske terapije glukokortikoidima kada se lijek primjenjuje lokalno, a osobito kod visokih doza, opetovane primjene i primjene na većim zglobovima.

Ne smije se davati intraartikularna injekcija kod periartikularne kalcifikacije i Charcotova zgloba.

Prije početka terapije glukokortikoidima potreban je detaljan pregled, a posebno je potrebno isključiti ulkus želuca i dvanaesnika. Za profilaksu gastrointestinalnih ulkusa u predisponiranih bolesnika indicirani su primjena pripravaka koji inhibiraju kiselinu te pažljivo praćenje.

Tijekom bilo koje dugotrajne terapije glukokortikoidima potrebno je provoditi redovite provjere šećera u krvi, koagulacije krvi, rendgenskih snimaka kralježnice, kao i oftalmičke preglede.

U slučaju dugoročnog liječenja, bez obzira na kontrole povezane s bolešću, a ovisno o dozi i pojedinačnoj početnoj poziciji bolesnika, moraju se u odgovarajućim intervalima provoditi mjere praćenja zbog mogućih nuspojava.

Valja izbjegavati lokalno ubrizgavanje kortikosteroida u prethodno inficirani zglob.

Kortikosteroidi se ne smiju ubrizgati u nestabilne zglobove.

Dugotrajna i opetovana primjena glukokortikoida u slučaju zglobova pod teškim opterećenjem može pogoršati promjene u zglobovima uzrokovane trošenjem. Važno je bolesnika što preciznije uputiti da ne prenapreže zglobove kod ublaženja simptoma dok god su upalni procesi aktivni.

Flosteron se ne smije ubrizgati u područje Ahilove tetive jer ona može puknuti.

U prisutnosti lokalnih ili sistemskih infekcija (bakterijskih, virusnih, gljivičnih) nije indicirana primjena Flosterona u monoterapiji, ali se on može primjenjivati, uz dovoljan oprez, zajedno s antimikrobnom terapijom.

Potrebno je odgovarajuće pregledati svaku prisutnu zglobnu tekućinu, kako bi se isključio septični proces.

Znatno pojačanje boli koju prate lokalna oteklina, daljnje smanjenje pokretljivosti zgloba, vrućica i mučnina, ukazuju na septični artritis. U slučaju pojave septičnog artritisa potrebno je uvesti odgovarajuće antimikrobno liječenje.

Kontraindicirano je cijepljenje živim virusnim cjepivom tijekom liječenja kortikosteroidima. Imunizacija mrtvim virusnim i bakterijskim cjepivom ne uzrokuje očekivani porast protutijela i nema očekivani zaštitni učinak. Kortikosteroidi se obično ne primjenjuju 8 tjedana prije cijepljenja i 2 tjedna nakon njega.

Rizik infekcije virusom vodenih kozica ili herpesa povećan je u bolesnika koji se liječe kortikosteroidom i još nisu preboljeli vodene kozice. Ti bolesnici trebaju izbjegavati inficirane bolesnike; ako ipak dođe do dodira, preporučuje se pasivna imunizacija.

Oprez je potreban u bolesnika nakon operacija i lomova jer kortikosteroid može usporiti zacjeljivanje rana i lomova.

Budući da primjena kortikosteroida može poremetiti brzinu rasta i inhibirati endogenu proizvodnju kortikosteroida u dojenčadi i djece, potrebno je pažljivo pratiti rast i razvoj ovih bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju.

U bolesnika s jetrenom cirozom ili hipotireozom učinak kortikosteroida je pojačan.

Oprez je potreban kod dugotrajne primjene velikih doza; davanje kortikosteroida ne smije se naglo prekinuti kako bi se izbjegao sindrom ustezanja glukokortikoida. Potrebno ih je dozirati postepeno. Kortikalna supresija može trajati i više godina nakon davanja kortikosteroida.

Oprez je potreban u bolesnika s povišenim krvnim tlakom, srčanim popuštanjem, šećernom bolešću, epilepsijom, tromboembolijama, miastenijom gravis, glaukomom, teškom hipotireozom, teškim oštećenjem jetrene funkcije. Povećan je rizik od nastanka hipokalijemije.

Potrebna je stroga indikacija u slučaju istodobne terapije za sljedeće podležeće bolesti: dijabetes melitus, tuberkulozu, akutne i kronične bakterijske i amebne infekcije, hipertenziju, tromboembolijske procese, zatajivanje srca i bubrega, akutni glomerulonefritis i kronični nefritis (vidjeti dio 4.3). Terapija glukokortikoidima smije se provoditi samo uz stroge mjere opreza ako je moguća istodobna terapija koja kontrolira podležeću bolest (antidijabetici, tuberkulostatici, kemoterapeutici ili antibiotici, antikoagulansi itd.).

Primjena betametazona može ometati testove preosjetljivosti.

Feokromocitomska kriza, koja može biti smrtonosna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi se smiju primjenjivati u bolesnika sa suspektnim ili utvrđenim feokromocitomom samo nakon odgovarajuće procjene omjera koristi i rizika.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti opciju da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne primjene kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Djeca se liječe kortikosteroidima samo ako postoji stroga indikacija.

Posebna upozorenja o pomoćnim tvarima

Benzilni alkohol

Flosteron sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Ne smijemo ga davati novorođenčadi (do 4 tjedna starosti). Primjena lijekova koji sadrže benzilni alkohol u novorođenčadi ili nedonoščadi povezana je s fatalnim 'sindromom dahtanja' (simptomi uključuju nagli početak sindroma dahtanja, hipotenziju, bradikardiju i kardiovaskularni kolaps). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost. Zbog akumulacije u male djece (mlađe od 3 godine), lijekovi koji sadrže benzilni alkohol ne smiju se koristiti dulje od tjedan dana. Lijekovi koji sadrže benzilni alkohol moraju se koristiti s oprezom tijekom trudnoće i dojenja te u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega. Veliki volumeni benzilnog alkohola trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat

Flosteron sadrži propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i, iznimno, bronhospazam.

Natrij

Flosteron sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak betametazona smanjen je pri istodobnom uzimanju, karbamazepina, primidona i aminoglutetimida.

Kortikosteroidi slabe terapijski učinak antihipertenziva i natriuretika, a pojačavaju djelovanje heparina, albendazola i kaliuretika.

Srčani glikozidi

Nedostatak kalija pojačava učinke glikozida.

Hipokalijemija

Istodobna primjena velikih doza kortikosteroida i agonista β_2 -receptora povećava rizik od hipokalijemije.

Saluretici, amfotericin B

Dodatno izlučivanje kalija.

Oralni lijekovi protiv dijabetesa

Smanjen je hipoglikemijski učinak.

Derivati kumarina

Učinak kortikosteroida je smanjen.

Barbiturati, hidantoini, rifampicin, efedrin

Učinak kortikosteroida je smanjen.

Oralni kontraceptivi

Pri istodobnom davanju oralnih kontraceptiva može se produljiti poluvrijeme kortikosteroida, što pojačava njihov biološki učinak i povećava učestalost nuspojava.

Salicilati

a) Aspirin je poznat po želučanim nuspojavama, a glukokortikoidi mogu maskirati ove nuspojave. Mehanizam nije poznat.

b) Budući da kortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata, ponekad je teško dostići terapijsku serumsku koncentraciju salicilata. Oprez je potreban u bolesnika u kojih se postupno smanjuje doza kortikosteroida jer može doći do povećanja serumskih koncentracija salicilata i intoksikacije salicilatima.

Postoji povećan rizik za gastrointestinalno krvarenje i ulceraciju (a) te rizik za smanjenu djelotvornost Aspirina (b).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)

Istodobna primjena betametazona i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava rizik od krvarenja iz probavnih organa i nastanak ulkusa.

Klorokin, hidroklorokin, meflokin

Povećan rizik za miopatije i kardiomiopatije.

Izoniazid

Glukokortikoidi povećavaju klirens izoniazida i smanjuju njegovu koncentraciju u serumu.

Hormoni rasta

Učinak hormona rasta može biti smanjen ili spriječen.

Bupropion

Istodobna primjena sa sistemskim glukokortikoidima može povećati rizik za napadaje.

Antibiotici

Zabilježeno je da makrolidni antibiotici značajno smanjuju klirens kortikosteroida.

Lokalni anestetici

Kod lokalne primjene potrebno je uvijek provjeriti kompatibilnost dodanih (lokalnih) anestetika.

Istodobna primjena ritondrina i kortikosteroida je kontraindicirana jer postoji opasnost od nastanka plućnog edema.

CYP3A inhibitori (uključujući lijekove koji sadrže kobicistat)

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Živa bakterijska ili virusna cjepiva

Ako se liječenje glukokortikoidima provodi od 8 tjedana prije do 2 tjedna poslije aktivne imunizacije, može se očekivati smanjenje ili odsutnost učinka imunizacije.

Mrtva i toksoidna cjepiva

Moguća je nedovoljna zaštita cjepivom. Imunološki odgovor na cijepljenje mrtvim ili toksoidnim cjepivima može biti odsutan ili smanjen tijekom istodobne sistemske terapije glukokortikoidima. Sistemska primjena glukokortikoida u farmakološkim dozama može potisnuti imunološku reakciju u kontaktu s patogenima. To može spriječiti formaciju dovoljne količine antitijela (imunoglobulina). Učinak uglavnom uključuje primarni imunološki odgovor, ali može uključivati i sekundarni imunološki odgovor.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnicama se propisuju kortikosteroidi samo ako je za majku ili plod potencijalna korist veća od rizika. Za liječenje tijekom trudnoće općenito se savjetuje najmanja djelotvorna doza s kojom je još moguće nadzirati osnovnu bolest. Djecu čije su se majke tijekom trudnoće liječile kortikosteroidima

treba pratiti zbog mogućeg zatajivanja nadbubrežnih žlijezda.

Kortikosteroidi prelaze kroz posteljicu u plod i u njemu mogu biti u velikoj koncentraciji. Teratogeni učinci kortikosteroida nisu potvrđeni.

Ispitivanja su pokazala povećani rizik od neonatalne hipoglikemije nakon kratkog antenatalnog ciklusa primjene betametazona u žena koje su pod rizikom za kasni prijevremeni porođaj.

Dojenje

Kortikosteroidi se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Stoga majke koje se liječe kortikosteroidima (naročito suprafiziološkim dozama) ne smiju dojiti jer to može prouzročiti usporen rast djeteta i smanjeno izlučivanje endogenih kortikosteroida.

Plodnost

Kortikosteroidi mogu promijeniti motilitet i broj spermija u nekih bolesnika (smanjenje pokretljivosti i broja).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flosteron ne utječe na bolesnikove sposobnosti za vožnju motornih vozila i upravljanje strojevima.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava definirana je prema sljedećim kriterijima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			eozinofilija, leukocitoza		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja, benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri)			konvulzije, vrtoglavica
<i>Poremećaji oka</i>		diplopija (što baca sumnju na pseudotumor cerebri), katarakta, povišen očni tlak			egzoftalmus, povišen intraokularni tlak, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		ulkus želuca (također i gastrointestinalno krvarenje), bolovi u abdomenu			štucanje, pankreatitis, distenzija abdomena, ulcerativni ezofagitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog</i>	aknama sličan kožni osip,				petehije, ekhimoza, eritem lica, pojačano znojenje, potisnute

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>tkiva</i>	atrofija kože, hirzutizam, usporeno zacjeljivanje rana, strije				reakcije na kožne testove, purpura, hiperpigmentacija, steroidne akne, alergijski dermatitis, urtikarija, angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	oslabjelost proksimalnih mišića, ruptur tetiva, lomovi kralježaka ili kukova zbog osteoporoze				kortikosteroidna miopatija, gubitak mišićne mase, pogoršanje simptoma miastenije gravis, aseptična nekroza kosti (glave bedrene i nadlaktične kosti), patološki prijelomi dugih kostiju
<i>Endokrini poremećaji</i>	retencija natrija i tekućina, hipokalijemija, Cushingoidni izgled, smanjen rast u djece, pogoršanje šećerne bolesti				sekundarna neresponzivnost kore nadbubrežne žlijezde i hipofize, osobito pod stresom, kao i tijekom traume, operacije ili bolesti; smanjena tolerancija na ugljikohidrate, manifestacija latentnog dijabetesa melitusa, manifestacija postojećeg dijabetesa melitusa, povećana potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima u bolesnika s dijabetesom
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>					pojačano izlučivanje kalija, hipokalijemijska alkalozia, kongestivno zatajenje srca, katabolizam proteina (negativna ravnoteža dušika)
<i>Infekcije i infestacije</i>		orofaringealna kandidijaza, neuobičajene oportunističke infekcije			pojačana osjetljivost na infekcije i težina infekcija sa supresijom kliničkih simptoma i znakova
<i>Krvožilni poremećaji</i>		flebotromboze, povišen krvni			

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
		tlak			
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				avaskularna nekroza, povećanje tjelesne težine	anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, reakcije preosjetljivosti (stanja slična šoku, pad krvnog tlaka)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		poremećaji menstrualnog ciklusa			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		blaga euforija ili depresija	hipomanija, psihoze		euforija, promjene raspoloženja, promjene osobnosti, nesаница

Dodatne nuspojave povezane s parenteralnom terapijom kortikosteroidima uključuju rijetke slučajeve sljepoće povezane s intralezijskom terapijom u području usta i glave, hiperpigmentacije ili hipopigmentacije, atrofije supkutanog ili kutanog tkiva, sterilnog apscesa, upale nakon primjene injekcije (nakon intraartikularne primjene) i artropatije slične Charcotovom zglobo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Rijetka su izvješća o akutnom predoziranju ili smrti zbog akutnog predoziranja, osobito kod lokalnog davanja.

Pri predoziranju može doći, obično tek nakon višetjednog davanja prevelikih doza, do većine nabrojanih nuspojava, osobito Cushingova sindroma.

Specifični antidot nije poznat. Liječenje je suportivno i simptomatsko.

Hemodijaliza nije djelotvorna metoda za ubrzano izlučivanje kortikosteroida iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sustavnu primjenu, glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB01

Mehanizam djelovanja

Betametazon je sintetski kortikosteroid koji djeluje protuupalno i imunosupresivno. Također djeluje na energetske metabolizam i homeostazu glukoze te (preko negativne povratne sprege) na izlučivanje hipotalamičnog aktivirajućeg faktora i tropnog hormona iz adenohipofize.

Steroidi pomoću 1,2 vezanja u prstenu A i drugim zamjenama na C16 na prstenu D, 9 alfa-fluoro derivati, posjeduju jaku kortikosteroidnu aktivnost. Te zamjene na C16 praktički uklanjaju mineralokortikoidnu aktivnost.

Djelovanje kortikosteroida još nije do kraja istraženo. Danas je dovoljno dokaza da se osnovni mehanizam njihova djelovanja događa na razini stanice. Postoje dva dobro definirana receptorska

mjesta koja se nalaze u citoplazmi stanica. Kortikosteroidi preko glukokortikoidnih receptora djeluju protuupalno i imunosupresivno te normaliziraju glukoznu homeostazu, a preko mineralokortikoidnih metabolizam natrija i kalija, te ravnotežu elektrolita i vode.

Kortikosteroidi su liposolubilni i bez teškoća prelaze kroz staničnu membranu u ciljnu stanicu. Vezanje hormona na receptor uzrokuje promjenu konformacije receptora, što povećava njegov afinitet za DNK. Kompleks hormon-receptor prelazi u staničnu jezgru i veže se na regulacijski dio molekule DNK. On je poznat i kao dio koji odgovara na glukokortikoide (glucocorticoid response element-GRE). Aktivirani receptor vezan za GRE ili specifične gene regulira transkripciju mRNK. Može ju povećati ili smanjiti. Nova mRNA putuje do ribosoma, nakon čega slijedi tvorba novih bjelančevina. Ovisno o ciljnim stanicama i staničnim procesima, tvorba novih bjelančevina može biti povećana (tirozin transaminaza u jetrenim stanicama) ili smanjena (IL-2 u limfocitima). Budući da se glukokortikoidni receptori nalaze u svim tkivima, može se očekivati da će djelovati na većinu stanica organizma.

Protuupalno i imunosupresivno djelovanje kortikosteroida temelji se na molekularnim i biokemijskim učincima. Molekularni protuupalni učinci posljedica su vezanja kortikosteroida na glukokortikoidne receptore i mijenjanja prepoznatljivosti brojnih gena koji reguliraju tvorbu različitih informacijskih molekula, bjelančevina i enzima upletenih u upalnu reakciju. Biokemijski protuupalni učinci kortikosteroida posljedica su sprječavanja tvorbe i djelovanja humoralnih upalnih medijatora: prostaglandina, tromboksana, citokina i leukotriena. Betametazon smanjuje tvorbu leukotriena smanjivanjem oslobađanja arahidonske kiseline iz staničnih fosfolipida, što je posljedica inhibiranja učinka fosfolipaze A₂. Na fosfolipazu ne djeluje neposredno, nego preko povećanja koncentracije lipokortina (makrokortina), koji inhibira fosfolipazu A₂. Stvaranje prostaglandina i tromboksana inhibira smanjivanjem tvorbe specifične mRNA, a time i opsega tvorbe ciklooksigenaze. Pored toga, povećanjem koncentracije lipokortina smanjuje i nastajanje PAF. Drugi biokemijski protuupalni učinci su smanjenje tvorbe TNF i IL-1.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intraartikularnog davanja betametazonska kombinacija dostiže najveću koncentraciju u plazmi za trideset minuta.

Nakon resorpcije, topikalni kortikosteroidi putuju farmakokinetičkim putovima koji su slični onima koji su karakteristični za sustavni način davanja kortikosteroida. Kortikosteroidi se u različitim stupnjevima vežu na bjelančevine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Metaboliziraju se uglavnom u jetri te izlučuju urinom. Neki topikalni kortikosteroidi i njihovi metaboliti izlučuju se i sa žuči.

Biološka raspoloživost oralnog betametazona je približno 72%, poluvrijeme izlučivanja iznosi 5,6 sati, volumen distribucije je 1,4 l/kg, a vezanje betametazona na bjelančevine plazme je 64%-tno kod prosječne koncentracije u plazmi od 88 ng/ml. U nepromijenjenom obliku izlučuje se 0,05% lijeka.

Betametazon se metabolizira u jetri; većina doze vjerojatno se izlučuje sa žuči.

Nakon metabolizma u jetri, metaboliti se izlučuju prije svega preko bubrega i samo malen dio sa žuči.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Betametazon je relativno nisko toksičan: LD₅₀ vrijednosti u miševa, štakora i zečeva nakon intramuskularnog davanja iznosile su više od 5 mg/kg (približno 50 puta više od humanih terapijskih doza). Nakon supkutanog davanja, LD₅₀ vrijednost za štakore bila je 140 mg/kg. Jednokratna intramuskularna doza od 10 mg/kg nije prouzročila smrt, ali je prouzročila smanjenje tjelesne težine. Doza od 40 mg/kg prouzročila je smrt sa znakovima opće oboljelosti zbog opće inhibicije imunološkog obrambenog mehanizma. Na mjestu intramuskularnog injiciranja pojavili su se alopecija i apscesi.

Dugotrajno intramuskularno davanje natrijevog betametazonfosfata i betametazonacetata (1:1)

štakorima u dozama koje su bile 10 do 50 puta veće od humanih terapijskih doza (0,96–4,8 mg/kg) jedanput na tjedan, prouzročilo je smanjenje prirasta tjelesne mase, atrofiju timusa i adrenokortikalnu hiperplaziju. Kada je lijek davan češće (svaki treći dan ili svaki dan), spomenute su doze bile vrlo opasne ili čak smrtonosne zbog akumulacije koja je imala izrazite kataboličke učinke, a prouzročila je i smanjenje imunoloških obrambenih mehanizama. Kada je betametazon raspršen po peletiranoj hrani u dozi od 0,3 mg/kg i hrana dana morskim prašćićima, primijećene su promjene probavnih organa, bubrega i jetre. Ti su se učinci pokazali u blažem obliku, ukoliko je betametazon kombiniran s davanjem oligomineralne vode umjesto vode s izvora.

Betametazon s lakoćom prolazi kroz placentarnu barijeru. U fetusa štakora i kunića prouzročio je smanjenje tjelesne mase, rascijepljeno nepce, povećanu aktivnost Na⁺-, K⁺- ATPaze, te promjenjivu reakciju na odnos između DNK i bjelančevina u brojnim organima. Ustanovljeno je da je betametazon ubrzao dozrijevanje pluća ploda ako je davan gravidnim životinjama nekoliko dana prije porođaja. Prema FDA klasifikaciji, betametazon se uvrštava u C kategoriju teratogenih tvari. Ne postoje izvješća o teratogenim i karcinogenim učincima betametazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
dinatrijev edetat
polisorbat 80
benzilni alkohol
metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
karmelozanatrij, umrežena
makrogol
kloridna kiselina, koncentrirana
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Iako se Flosteron suspenzija može miješati s lokalnim anestetikom u štrcaljki, uvijek je potrebno provjeriti kompatibilnost.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula: 5 ampula po 1 ml suspenzije za injekciju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Suspenzija za injekciju daje se u zglob, oko zgloba, u kožne lezije ili kao infiltracija mekih tkiva. Flosteron

suspenzija može se iznimno dati i u mišić.
Flosteron suspenzija može se miješati s lokalnim anestetikom u štrcaljki.
Flosteron suspenzija za injekciju ne smije se dati u venu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-015996104

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. veljače 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. listopada 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. lipnja 2023.