

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Flosteron suspension for injection
Флостерон суспензия инжекционна

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-13457/02.04.06

099/20.06.06 *Milov*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционната суспензия (1 ампула) съдържа 2 mg betamethasone като disodium phosphate и 5 mg betamethasone като dipropionate.

За помощните вещества виж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия: бистра, безцветна, леко вискозна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Flosteron 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, вътрекожно 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 (Flosteron 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 Flosteron 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; локализиращи, хипертрофични, инфилтриращи възпалителни лезии при: lichen ruber planus, псориатични плаки, granuloma annulare, lichen simplex chronicus (невродермат), дисконден lupus erythematosus, липоидна некролиза при диабетични и алергични агента.

Прилагането на Flosteron може да бъде от полза при кисти и абсцеси на апоневрозата или сухожилието (ганглии).



(системно лечение) (интравенозно приложение) е необходимо при някои случаи алергични заболявания (сезонни или хронични ринити, реакции на свръхчувствителност)

4.2. Дозировка и начин на приложение

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 до 2 ml.

За големи стави (колени, раменни или глезенни) - се използва 1 ml, за по-малки (лакътни, гривнени) - 0,5 до 1 ml, за малки стави (стерно-клавикларни, метакарпофалангеални стави) - 0.25 до 0.5 ml. При остър подагрозен артрит се прилагат от 0.5 до 1.0 ml.

За локална инфилтрация при бурсит, се използва доза от 0.25 до 1 ml (в остър стадий до 2 ml), при тендосиновит или тендинит се прилага 0.5 ml, а при фиброзит 0.5 до 1 ml.

За интралезийно приложение (интрадермално, не подкожно) при псориазис, alopecia 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 betamethasone както при интрадермално инжектиране. Лекарственият продукт може да се аплицира най-много в две лезии едновременно.

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

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

Доза от 0.6 mg BETAMETHASONE е еквивалентна на доза от 0.75 mg dexamethasone, 4 mg triamcinolone, 4 mg methylprednisolone и 2 mg cortisone (AMA 1994)



4.3. Противопоказания

Betamethasone не трябва да се употребява при пациенти, свръхчувствителни към betamethasone или към някое от помощните вещества.

Кортикостероидите не трябва да се използват при болни с пептична язва (при перорална употреба), остеопороза, туберкулоза, пресни чревни анастомози и дивертикулит, глаукома, диабет и тромбоза, остри вирусни, бактериални или системни гъбични инфекции (в случай, когато не е назначено подходящо лечение), синдром на Cushing и 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.

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

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Flosteron инжекционна суспензия не трябва да се прилага венозно.

Flosteron инжекционна суспензия съдържа две компоненти betamethasone, една от които, betamethasone disodium phosphate, 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.

Необходимо е провеждане на съответно изследване на ставната течност за изключване на септичен процес.

Изразеното усилване на болката, придружено от локално подуване, по-нататъшно ограничаване движенията на ставата, фебрилитет и физическо неразположение, са суспектни белези за септичен артрит. При възникване на това усложнение и при доказване на сепсиса, трябва да се започне съответно антибактериално лечение.

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

Кортикостероиди не трябва да се инжектират в неустойчиви стави.

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

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 анамнестични данни за преболедуване от варицела е налице повишен риск от поява на варицела и керпес симплекс инфекции при третиране с кортикостероиди. Тези болни трябва да избягват контакт с инфекциозни лица, а при инцидентен контакт се препоръчва провеждане на пасивна имунизация.

Уместно е внимателно използване на лекарствения продукт при пациенти, които се възстановяват от оперативни интервенции или костни



прилагането на кортикостероиди може да забави заздравянето на раните или счупените кости.

При болни с чернодробна цироза или хипотериондизъм 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.

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 хипотериондизъм, тежко чернодробно увреждане. Увеличава се рискът от хипокалнемия.

Употребата на betamethasone може да окаже влияние на кожните тестове за свръхчувствителност.

Деца могат да бъдат лекувани с кортикостероиди само по изключение.

Специални предупреждения за помощните вещества

Benzyl alcohol е противопоказан при деца под 3 годишна възраст.

Известно е, че парахидроксibenзоатите причиняват уртикария. Обикновено те причиняват реакция от забавен тип, такива като контактен дерматит и рядко незабавна реакция като уртикария и бронхоспазъм.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

При локално приложение на betamethasone, винаги трябва да се проверява съвместимостта при прибавяне на (локални) анестетици.

Едновременното приложение на betamethasone и нестероидни противовъзпалителни средства повишава риска от кървене от храносмилателния тракт и образуването на язви.

При едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин (дифенилхидантоин), примидон, ефедрин и аминоклутетимид, се намалява ефекта на betamethasone.

Кортикостероидите намаляват ефекта на антидиабетните лекарствени средства, антихипертензивните, кумариновите антикоагуланти и натрийуретици, но потенцират действието на хепарина, албендазола и калийуретиците.

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

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 се понижава постепенно, трябва да бъдат внимателно следени, тъй като е възможно повишаване на серумните концентрации на салицилатите и поява на интоксикация.

При едновременен прием с перорални контрацептиви, полу-животът на кортикостероидите може да се удължи, да се увеличи техния биологичен ефект и да се повиши риска от възникване на нежелани реакции.

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



4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

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 глюкокортикоиди, 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. 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 глюкокортикоиди.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Flosteron не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Вътреставните кортикостероидни инжекции могат да причинят и системни нежелани реакции освен локалните.

В литературата могат да се открият следните нежелани реакции, свързани със системното приложение и много рядко с локалната апликация:

- лека еуфория или депресия, психози, тежко главоболие, замъглено зрение и диплопия, суспектни за псевдотумор на мозъка, потискане на надбъбречната жлеза, Къшингоиден изглед (напр. затлъстяване от централен произход, лунообразно лице, мастна гърбица); повишено кръвно налягане, потискане на растежа при деца, кандидоза на устата и гърлото (напр. наличие на млекоподобни плаки в устата); коремна болка или катраненочерни изпражнения, повръщане на тъмно-кафяви материали, суспектно за улцерация; повишено вътречно налягане, намаляване на зрението, което е суспектно за катаракта; акнеподобен обрив, стрии, лошо заздравяване на раните; слабост на проксималната мускулатура, особено на ръцете и краката, фрактури на прешлени, бедрена кост или ребра вследствие остеопороза; необичайни опортюнистични инфекции, предизвикани от бактерии, паразити, гъбички и вируси; влошаване на захарния диабет, наддаване на тегло, хирзутизъм, нарушения в менструалния цикъл, еозинофилия, левкоцитоза, флеботромбози, хипокалиемия, задръжка на натрий и течности.

4.9. Предозиране

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.

Няма специфичен антидот. Лечението в случай на предозиране е симптоматично. Прилагането на хемодиализа е неэффективно. Извличането на кортикостероиди от организма.



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

При вътрешно 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. Първично се метаболизират в черния дроб и се излъчват през бъбреците. Някои от локалните кортикостероиди и техните метаболити се излъчват също и чрез жлъчката.

Бионаличността на оралния betamethasone 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. В непроменен вид се излъчва 0.05% от лекарствения продукт. Само малко количество betamethasone се свързва с други протеини.

Betamethasone 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 преди всичко през бъбреците и само малки количества чрез жлъчката.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичността на betamethasone 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 динатриев 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 изразни катаболни ефекти, както и до намаляване на имунните защитни сили. При разпръскване на betamethasone 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 betamethasone с минерална вместо с обикновена питейна вода.

Betamethasone лесно преминава през плацентарната бариера. При плъхове било установено, че медикаментът предизвикал забавяне на увеличаването на теглото на плода, разцепване на небцето, повишаване на Na⁺, K⁺-АТФ-аза, променлив отговор към съотношението ДНК/протеини в различни тъкани. Било установено, че приложен при бременни животни, няколко дни



бетаметазон стимулира узряването на белите дробове на плода. По отношение на тератогенност, медикаментът се класифицира от USA FDA категория С.
Не са отбелязани мутагенни и карциногенни ефекти на betamethasone.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, sodium edetate, polysorbate 80, benzyl alcohol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sodium carboxymethylcellulose, macrogol, concentrated hydrochloric acid, water for injections.

6.2. Несъвместимости

Flosteron инжекционна суспенсия може да се смеси с локални анестетици в спринцовката. Независимо от това, съвместимостта трябва винаги да се проверява.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се пази от светлина, да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Ампули: 5 ампули по 1 ml инжекционна суспенсия, кутия.

6.6. Инструкции за употреба и handling

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

Flosteron суспенсия може също така да се прилага мускулно.

Flosteron може да се смесва с локални анестетици в една спринцовка.

Flosteron инжекционна суспенсия не може да се прилага венозно.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

2 октомври 2003