

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

FLOSTERON (ФЛОСТЕРОН)

суспензия инжекционна

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml суспензия (1 ампула) съдържа 2 mg betamethasone като dinatrium phasphatum и 5 mg betamethason като dipropionatum.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия инжекционна

### 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. Препаратът може да се използва вътреставно, околоставно, интралезийно, вътрекожно и по изключение мускулно.

Локално лечение (вътреставно и околоставно) при:

*Ревматични заболявания:* като допълнителна краткотрайна терапия за поддържане състоянието на пациента при остри епизоди или изостряне на заболяването, при които основното лечение още не е дало ефект и при пациенти, при които аналгетичният и противовъзпалителен ефект на нестероидните противовъзпалителни средства са незадоволителни:

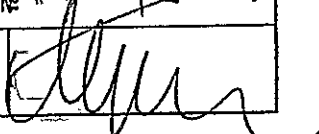
- възпалителни ревматични заболявания като ревматоиден артрит, серонегативен спондилартрит, артрит при системни заболявания на съединителната тъкан, пост-травматичен остеоартрит,
- дегенеративни ревматични заболявания, особено при наличие на синовит .
- извънставен ревматизъм: възпаление на фасциите и сухожилията на дланта, ревматична полимиалгия, синовит при остеоартрит, остър и подостър бурсит, епикондилит, остър неспецифичен тендосиновит.

Локално приложение (интралезийно инжектиране) е показано при някои кожни заболявания - склерозиращ фоликулит, келоиди, granuloma annulare, саркоидоза на кожата; локализирани, хипертрофични, инфилтрирани, възпалителни лезии при: lichen ruber planus, псориазични плаки, и невродермит, дискоиден лупус еритематозус, липоидна некробиоза при диабетици, alopecia areata.

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

*Системно лечение при тежки алергични заболявания.*

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № К-3726/18-06-07	
607/24.04.01	



Препаратът може да се използва вътреставно, околоставно, интралезийно, вътрекожно и по изключение мускулно.  
Дозата трябва да се определя индивидуално, в зависимост от големината на ставата, големината и локализацията на засегнатата област, болестното състояние и терапевтичния отговор на пациента.

*Локално: прилага се доза от 0.25 ml до 2 ml с интервал между апликациите най-малко 4 седмици.*

Вътреставно, околоставно, интрасиновиално приложение:

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-клавикуларни, 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, дискоиден лупус еритематозус, с туберкулинова спринцовка се инжектират 0.2 ml на квадратен сантиметър при едноседмичен интервал между апликациите. При вътрекожно приложение трябва да се внимава за аплициране на еднакво количество от медикамента. Единичната доза не трябва да превишава 0.2 ml/m<sup>2</sup>, а общата седмична доза за всички засегната повърхности не трябва да надвишава 1 ml.

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

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

Системно приложение при остри алергични заболявания:

Flosteron може да се прилага *интрамускулно* в еднократни дози от 1 до 2 ml. Прилага се посредством дълбока интрамускулна инжекция в глутеалната област

Доза от 0.6 mg БЕТАМЕТАЗОН съответства на доза от 0.75 mg дексаметазон, 4 mg триамцинолон, 4 mg метилпреднизолон, 20 mg хидрокортизон (AMA 1994).

#### 4.3. Противопоказания

Бетаметазон не трябва да се употребява при пациенти свръхчувствителни към бетаметазон или към някоя от съставките на препарата Flosteron.  
Кортикостероидите не трябва да се използват при болни с пептична язва (при перорална употреба), остеопороза, туберкулоза, пресни чревни анастомози и дивертикулит, глаукома, диабет и тромбофлебит, остри вирусни, бактериални

или системни гъбични инфекции (в случаи, 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.

Вътреставното приложение на Flosteron е противопоказано при белези за инфекция в или около ставата, при артроза на тазобедрената става, при нарушения в кръвосъсирването.

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.

Flosteron е противопоказан при деца под 3 годишна възраст ( съдържа бензилов алкохол)

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

Вътреставно приложение на Flosteron е показано при ревматоиден артрит при тежко възпаление на отделна става, която вече се намира в частична флексия вследствие на болка; при анкилозиращ спондилит, в случаите когато е изчерпан ефектът на обичайната терапия при третиране на възпалената става; при псориаатичен артрит с олигоартикуларно засягане и тендосиновит; при артрити вследствие отлагане на калциев пирофосфат дихидрат или други кристали; моноартрит (след аспирация на синовиална течност); при дегенеративни заболявания на ставите и гръбнака (само при синовит и излив); при възпаление на бурсата (бурсит) след аспирация.

Flosteron суспензия за инжекции не трябва да се прилага венозно.

Лекарят, който използва медикамента, трябва да има предвид потенциала на лекарственото средство 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 ваксини с живи вирусни ваксини. Имунизацията с убити вирусни или бактериални ваксини не води до образуване на очакваното количество антитела и няма оваквания



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 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. Уместно е внимателно използване на медикамента 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 глюкокортикоидите.

Продължителното лечение с медикамента прилаган във високи дози трябва да се извършва внимателно; кортикостероидната терапия не трябва да се преустановява внезапно.

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

Препоръчва се внимателно прилагане на медикамента при болни с високо артериално налягане, сърдечна недостатъчност, епилепсия, тромбоемболизъм, миастения гравис и глаукома, тежък хипотиреоидизъм, тежко чернодробно увреждане. Увеличава се рискът от хипокалиемия.

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

При деца над 3 години може да се прилага лечение с бетаметазон само в случай, че наистина е необходимо. Не се препоръчва продължително приложение на бетаметазон при деца поради риск от потискане на растежа и развитието. Вътреставната апликация на кортикостероидна инжекция трябва винаги да се осъществява при строги асептични условия.

Пациентът трябва да бъде предупреден незабавно да уведоми лекуващия лекар, който е поставил инжекцията в случай, че състоянието на ставата се влоши, поради възможността от появата на инфекция.

Инжектирането в 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 терапевтични мероприятия за овладяване на болестната активност.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

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



Едновременното приложение на бетаметазон и нестероидни противовоспалителни 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 бетаметазон.

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

При едновременно приложение на високи дози глюкокортикоиди и бета<sub>2</sub>-рецепторни агонисти се повишава риска от хипокалиемия. При пациенти с хипокалиемия 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 медикаменти. 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.

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 ефекти.

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.

Налице са данни, че глюкокортикоидите преминават през плацентата и е възможно да достигнат високи концентрации в плода. Няма данни, които доказват евентуални тератогенни ефекти на глюкокортикоидите.

Малки количества глюкокортикоиди 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**

Локални нежелани реакции: зачервяване, подуване, болка или други признаци на инфекция или алергична реакция, парене, скованост, болка или изтръпване на мястото на инжектиране, атрофия на кожата, хипопигментация, руптура на сухожилия, аваскуларна некроза на кости (особено при приложение в тазобедрена става), увреждане на ставите (стероидна артропатия)

Вътреставното инжектиране на кортикостероиди може да предизвика поява на системни в допълнение към локалните ефекти.

В литературата могат да се открият следните нежелани ефекти 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 плелокоподобни плаки в устата); коремна болка или катраненочерни изпражнения, повръщане на тъмно-кафяви материи 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 ефекти, преди всичко синдром на Cushing.

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

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 имunosуспресивен ефект и регулират глюкозната хомеостаза; посредством свързване с минералкортикоидните рецептори регулират натриевия и калиевия метаболизъм и баланса на електролити и вода.

Глюкокортикоидите 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 mРНК, която може да бъде повишена или намалена. Новообразуваната mРНК 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 имunosуспресивно 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, тромбокساني, 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 А<sub>2</sub>. Действието върху фосфолипазата не е директно, а посредством увеличаване на концентрацията на липокортин (макрокортин), който представлява инхибитор на фосфолипаза А<sub>2</sub>. Потискащият ефект на бетаметазон спрямо образуването на простагландини и тромбосан е следствие на намаленото образуване на специфична mРНК, 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

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. 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 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. В непроменен вид се излъчва 0.05% от медикамента. Само малко количество бетаметазон се свързва с други протеини. 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 преди всичко през бъбреците и само малки количества чрез жлъчката.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичността на бетаметазон е относително ниска: LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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 алопеция и абсцеси.

Продължителната мускулна апликация на бетаметазон двунариев 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 медикамента 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<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-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 С.

Не са отбелязани мутагенни и карциногенни ефекти на бетаметазон.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Disodium hydrogen phosphate, sodium chloride, disodium edetate, polysorbate, benzyl alcohol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sodium carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, hydrochloric acid, вода за инжекции.

### **6.2. Несъвместимости**

Flosteron суспензия може да се смесва с местни анестетици в една и съща спринцовка, но винаги трябва да се проверява тяхната съвместимост.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се пази от светлина. Да не се съхранява при температура по-висока от 25<sup>0</sup> С. Да се съхранява на недостъпни за деца места.

### **6.5. Данни за опаковката**

Ампули: 5 ампули по 1 ml.

### **6.6 Инструкции за употреба**

Суспензията за инжекции може да се прилага вътреставно, околоставно, интрадермално в областта на кожните лезии или за инфилтриране на меките тъкани). Flosteron суспензия може също така да се прилага мускулно. Flosteron суспензия може да се смесва с местни анестетици в една и съща спринцовка.

Flosteron суспензия за инжекции не трябва да се прилага венозно.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d. Novo mesto, Slovenia

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА**

## **10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА SPC** февруари 1998

