

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Flosteron 7 mg/ml suspenzija za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml suspenzije za injiciranje (1 ampula) vsebuje 2 mg betametazona v obliki 2,63 mg natrijevega betametazonfosfata in 5 mg betametazona v obliki 6,43 mg betametazondipropionata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

benzilalkohol (E1519)	propilparahidroksibenzoat (E216)	metilparahidroksibenzoat (E218)	natrij
9 mg/ml	0,2 mg/ml	1,3 mg/ml	0,1385–0,14788 mmol/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)

Suspenzija za injiciranje je brezbarvna, rahlo viskozna tekočina z belimi delci, ki se hitro resuspendirajo.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flosteron uporabljamo pri boleznih, pri katerih je potrebno predvsem lokalno, izjemoma sistemsko kortikosteroidno zdravljenje.

Lahko ga uporabljamo v obliki intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, izjemoma intramuskularne injekcije.

*Revmatske bolezni:*

- vnetne revmatske bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritis,
- artritis pri sistemskih boleznih vezivnega tkiva,
- potravmatski artritis,
- degenerativni revmatizem-osteoartritoza, zlasti pri sinovitisu (zdravila Flosteron ne smemo dajati pri artrozi kolka),
- zunajsklepni revmatizem: plantarni fasciitis in tendinitis, akutni in subakutni burzitis, epikondilitis, akutni nespecifični tendosinovitis,
- revmatska polimialgija.

Indikacija za dajanje zdravila Flosteron v sklep pri revmatoidnem artritisu je močno vnetje posameznega sklepa, pri ankilozirajočem spondilitisu, ko se vneti sklep ne odziva več na običajno zdravljenje; pri psoriatičnem artritisu oligoartikularna prizadetost in tendosinovitis; pri bolezni odlaganja kalcijevega pirofosfat dihidrata ali drugih, sklepnih vnetjih, ki jih povzročajo kristali; monoartritis (po izpraznitvi sklepa); pri degenerativnih boleznih sklepov (samo pri sinovitisu in izlivu); pri vnetju sluzne vrečke (burzitis) po izpraznitvi vrečke.

Lokalno dajanje injekcij v lezijo je indicirano pri sklerozirajočem folikulitisu, keloidih; anularnem granulomu; kožni sarkoidozi; lokaliziranih hipertrofičnih, infiltriranih, vnetnih lezijah pri *lichen planusu*, psoriatičnih plakih, anularnem granulomu, *lichen simplex chronicusu* (nevrodermitis),

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

diskoidnem eritematoznem lupusu; pri lipoidni diabetični nekrobiozi ter pri alopeciji areati. Zdravilo Flosteron je lahko koristno tudi pri cističnih tumorjih aponevroze ali tetiv (ganglijev). *Sistemska* zdravljenje (intramuskularno dajanje) je primerno tudi pri nekaterih oblikah alergijskih bolezni (sezonski ali kronični rinitis, hipersenzitivne reakcije).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerke določamo individualno, glede na velikost sklepa, bolezensko stanje in bolnikovo odzivnost.

*Intraartikularne/periartikularne/intrasinoviialne injekcije:*

Velikost odmerka je odvisna od stopnje vnetja ter od velikosti in mesta prizadetega področja.

Intraartikularno injekcijo je treba vedno dajati v strogih aseptičnih pogojih in je kontraindicirana ob najmanjših znakih okužbe sklepa ali njegove okolice. Bolnika moramo opozoriti, naj se takoj vrne, če se stanje sklepa poslabša, ker obstaja možnost okužbe.

Injekcijo v velike sklepe lahko damo v posamezen sklep največ 3- do 4-krat na leto; če so potrebne pogostejše, pomeni, da moramo uvesti druge ukrepe za obvladovanje bolezni.

Za zelo velike sklepe, npr. kolk, lahko uporabimo od 1 do 2 ml.

Za velike sklepe (koleno, rama, gleženj) dajemo 1 ml, za manjše sklepe (komolec, zapestje) od 0,5 do 1 ml, za majhne sklepe (sternoklavikularni, metakarpofalangealni) od 0,25 do 0,5 ml. Pri akutnem uričnem artritisu dajemo od 0,5 do 1 ml odmerka.

Za lokalno infiltracijo pri burzitisu uporabljamo odmerke od 0,25 do 1 ml (v akutni fazi do 2 ml), pri tendosinovitisu ali tendinitisu 0,5 ml ter pri fibrozitisu od 0,5 do 1 ml.

*Pri intralezijemskem dajanju (intradermalnem, ne subkutanem) pri psoriazii, alopeciji areati, numularnem ekcemu, lichen ruber planusu, nevrodermitisu in diskoidnem lupusu eritematozusu so za zdravljenje odzivajočih se dermatoloških stanj s tuberkulinsko injekcijo dajali 0,2 ml na cm<sup>2</sup> v tedenskih intervalih. Pri intradermalnem dajanju moramo paziti, da vnesemo enakomerno količino zdravila. Posamezni odmerek ne sme presegati 1 ml.*

V lezije vbrizgamo betametazon v enakih odmerkih kot pri intradermalnem zdravljenju. Sočasno smemo infiltrirati zdravilo v največ dve leziji.

Če je treba, lahko zdravilo Flosteron v brizgi pomešamo z lokalnim anestetikom.

*Intramuskularno* lahko dajemo zdravilo Flosteron v odmerkih od 1 do 2 ml.

### *Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Flosteron pri otrocih ni priporočljiva.

### *Bolniki z motnjami v delovanju ledvic*

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z motnjami v delovanju jeter*

Betametazon se presnavlja v jetrih, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebno prilagoditi odmerek.

### *Starejši bolniki*

Pogosti neželeni učinki sistemskih kortikosteroidov so lahko povezani s hujšimi posledicami v starosti, zlasti z osteoporozo, s hipertenzijo, hipokaliemijo, sladkorno boleznijo, z dovzetnostjo za okužbe in s tanjšanjem kože. Bolnike je treba skrbno spremljati, da ne pride do življenjsko nevarnih reakcij.

Odmerek 0,6 mg BETAMETAZONA je ekvivalenten odmerkom po 0,75 mg deksametazona, po 4 mg triamcinolona, po 4 mg metilprednizolona in po 20 mg hidrokortizona (AMA 1994).
--

### Način uporabe

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Flosteron uporabljamo pri boleznih, pri katerih je potrebno predvsem lokalno, izjemoma sistemsko kortikosteroidno zdravljenje.

Lahko ga uporabljamo v obliki intraartikularne, periartikularne, intralezijske, intradermalne, izjemoma intramuskularne injekcije.

Pred uporabo ampulo pretresite.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kortikosteroidov ne smemo uporabljati pri bolnikih s peptično razjedo (peroralno zdravljenje), osteoporozo, tuberkulozo, svežimi intestinalnimi anastomozami in divertikulitisom, glavkomom, diabetesom, tromboflebitisom, akutnimi virusnimi, bakterijskimi in sistemskimi glivičnimi okužbami (brez ustreznega zdravljenja), pri Cushingovem sindromu in pri doječih materah.

Intramuskularno dajanje je kontraindicirano pri bolnikih z idiopatsko trombocitopenično purpuro.

Sočasna uporaba ritodrina in kortikosteroidov je kontraindicirana, ker lahko povzroči pljučni edem.

Betametazona ne dajemo 8 tednov pred vakcinacijo in najmanj 2 tedna po njej.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Suspenzije za injiciranje zdravila Flosteron ne smemo dajati intravensko.

Suspenzija zdravila Flosteron vsebuje dve komponenti betametazona, od katerih ena, natrijev betametazonfosfat, hitro izgine z mesta injiciranja.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora upoštevati možnost sistemskega učinkovanja zdravila.

Lokalno (intraartikularno) injiciranje kortikosteroida lahko povzroči sistemski in lokalni učinek.

Vsako sklepno tekočino je treba ustrezno pregledati, da bi izključili septični proces.

Znatno povečanje bolečine, ki ga spremljajo lokalna oteklina, nadaljnje zmanjšanje gibljivosti sklepa, vročina in slabost, kaže na možnost septičnega artritisa. Če se pojavi ta zaplet in je diagnoza potrjena, je treba uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje.

Izogibati se moramo lokalnemu vbrizgavanju kortikosteroida v predhodno okužen sklep.

Kortikosteroidov ne smemo vbrizgati v nestabilne sklepe.

Zdravila Flosteron ne smemo vbrizgati v področje Ahilove tetive, ker se ta lahko pretrga.

Vakciniranje z živo virusno vakcino med zdravljenjem s kortikosteroidi je kontraindicirano.

Imunizacija z mrtvo virusno in bakterijsko vakcino ne povzroči pričakovanega zvečanja števila protiteles in nima pričakovanega zaščitnega učinka. Kortikosteroida navadno ne dajemo 8 tednov pred vakcinacijo in 2 tedna po njej.

Tveganje okužbe z virusom noric ali herpesa je povečano pri bolnikih, ki se zdravijo s kortikosteroidom in še niso preboleli noric. Ti bolniki naj se izogibajo okuženih bolnikov; če do stika vseeno pride, priporočamo pasivno imunizacijo.

Previdnost je potrebna pri bolnikih po operacijah in zlomih, ker kortikosteroid lahko upočasni celjenje ran in zlomov.

Pri bolnikih z jetrno cirozo ali hipotirozo je učinek kortikosteroidov okrepljen.

Previdnost je potrebna pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov; dajanja kortikosteroidov ne smemo naglo prekiniti

Kortikalna supresija lahko traja tudi več let po prekinitvi jemanja kortikosteroidov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo, epilepsijo, tromboembolijami, miastenijo gravis, glavkomom, hudo hipotirozo, hudo jetrno okvaro. Zveča se tveganje nastanka hipokaliemije.

Uporaba betametazona lahko moti teste preobčutljivosti.

Relativne kontraindikacije so kronična ledvična odpoved, jetrna ciroza ali kronični hepatitis, hipotiroza, psihoza ali psihonevroza, starejši bolniki.

Po uporabi sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna.

Kortikosteroidi se smejo dajati samo bolnikom s sumom na ali ugotovljenim feokromocitomom po

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ustrezni oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

#### Motnje vida

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

#### *Benzilalkohol*

Zdravilo Flosteron vsebuje benzilalkohol (E1519). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba uporabljati previdno med nosečnostjo in dojenjem ter pri bolnikih z boleznimi jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v bolnikovem telesu in povzročajo metabolično acidozo.

#### *Propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218)*

Propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Učinek betametazona se zmanjša pri sočasnem jemanju:

- rifampicina,
- karbamazepina,
- fenobarbitona,
- fenitoina (difenilhidantoin),
- primidona,
- efedrina,
- aminoglutetimida.

Kortikosteroidi oslabijo terapevtski učinek:

- antidiabetičnih zdravil,
- antihipertenzivov,
- kumarinskih antikoagulantov,
- natriuretikov

okrepijo pa delovanje:

- heparina,
- albendazola in
- kaliuretikov.

#### *Lokalni anestetiki*

Pri lokalni uporabi je treba vedno preveriti kompatibilnost dodanih (lokalnih) anestetikov.

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila*

Sočasna uporaba betametazona in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje krvavitev iz prebavil in nastanka razjed.

#### *Hipokaliemija*

Sočasna uporaba velikih odmerkov kortikosteroidov in agonistov receptorjev  $\beta_2$  poveča tveganje hipokaliemije. Pri bolnikih s hipokaliemijo se povečata aritmogenost in toksičnost srčnih glikozidov.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### *Salicilati*

Kortikosteroidi povečujejo ledvični očistek salicilatov, zato je včasih težko doseči terapevtsko serumsko koncentracijo salicilatov. Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih postopno zmanjšujemo odmerke kortikosteroidov, ker se lahko zvečajo serumske koncentracije salicilatov in pojavi intoksikacija s salicilati.

### *Peroralni kontraceptivi*

Pri sočasnem dajanju peroralnih kontraceptivov se lahko podaljša razpolovna doba kortikosteroidov, kar okrepi njihov biološki učinek in poveča pogostost neželenih učinkov.

Sočasna uporaba ritodrina in kortikosteroidov je kontraindicirana, ker lahko povzroči pljučni edem. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Nosečnicam predpišemo kortikosteroide le, če je za mater ali plod korist večja od tveganja. Za zdravljenje med nosečnostjo na splošno svetujejo najmanjši učinkoviti odmerki, s katerim je še možno nadzorovati osnovno bolezen. Otroke žensk, ki so se med nosečnostjo zdravile s kortikosteroidi, je treba spremljati zaradi morebitne odpovedi nadledvičnih žlez.

Kortikosteroidi prehajajo skozi posteljico v plod in so v njem lahko v veliki koncentraciji. Teratogeni učinki kortikosteroidov niso potrjeni.

Študije so pokazale povečano tveganje za neonatalno hipoglikemijo po kratkotrajnem prenatalnem dajanju betametazona ženskam, pri katerih obstaja tveganje za pozni prezgodnji porod.

### Dojenje

Kortikosteroidi se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Zato materam, ki se zdravijo s kortikosteroidi (zlasti s suprafiziološkimi odmerki), odsvetujemo dojenje, ker to lahko povzroči upočasnjeno rast otroka in zmanjšano izločanje endogenih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Flosteron nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Intraartikularne kortikosteroidne injekcije lahko poleg lokalnih povzročijo tudi sistemske neželene učinke.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Flosteron, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
  - pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
  - občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
  - redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
  - zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
  - neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
- V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkocitoza, eozinofilija		
Bolezni živčevja		glavobol, benigna intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri)			
Očesne bolezni		diplopija (v povezavi s pseudotumorjem cerebri), katarakta, glavkom			zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni prebavil		razjeda na želodcu (tudi gastrointestinalne krvavitve), bolečine v trebuhu			Kolcanje
Bolezni kože in podkožja	aknasti izpuščaji, atrofija, hirsutizem, počasnejše celjenje ran, strije				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabelost proksimalnih mišic, posebno na rokah in nogah, rupturi tetiv, osteoporoza; zlomi vretenc ali kolkov				
Bolezni endokrinega sistema	zadrževanje natrija in tekočin, hipokaliemija, Cushingov sindrom, ovirana rast otrok, sladkorna bolezen				
Infekcijske in		kandidiaza			

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

parazitske bolezni		orofarinksa, nenavadne oportunistične okužbe			
Žilne bolezni		flebotromboza, hipertenzija			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				avaskularna nekroza, povečanje telesne mase	
Motnje reprodukcije in dojk		menstrualne motnje			
Psihiatrične motnje		depresija	hipomanija, psihoza		

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročila o akutnem prevelikem odmerjanju ali smrti zaradi akutnega prevelikega odmerjanja, posebno pri lokalnem dajanju, so redka.

Pri prevelikem odmerjanju se lahko, običajno šele po večtedenskem dajanju prevelikih odmerkov, pojavi večina naštetih škodljivih učinkov, zlasti Cushingov sindrom.

Specifičnega protistrupa ne poznamo. Zdravljenje je vzdrževalno in simptomatsko.

Hemodializa ni učinkovita metoda za pospešeno izločanje kortikosteroidov iz telesa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB01.

#### Mehanizem delovanja

Betametazon je sintetični kortikosteroid, ki deluje protivnetno in imunosupresivno. Deluje tudi na energetsko presnovo in glukozno homeostazo ter (prek negativne povratne zanke) na izločanje

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hipotalamičnega sprožilnega dejavnika in tropnega hormona iz adenohipofize.

Steroidi z vezavo 1,2 v obroču A in z drugimi zamenjavami na C16 na obroču D, 9-alfa-fluoro derivati, imajo močno kortikosteroidno aktivnost. Te zamenjave na C16 praktično odstranijo mineralokortikoidno aktivnost.

Delovanje kortikosteroidov še ni dokončno raziskano. Danes je dovolj dokazov, da osnovni mehanizem njihovega delovanja poteka na celični ravni. Obstajata dva dobro definirana receptorska sistema, ki sta v celični citoplazmi. Kortikosteroidi prek glukokortikoidnih receptorjev delujejo protivnetno in imunosupresivno ter uravnavajo glukozno homeostazo, prek mineralokortikoidnih pa presnovo natrija in kalija ter ravnovesje elektrolitov in vode.

Kortikosteroidi so liposolubilni in brez težav prehajajo skozi celično membrano v tarčno celico. Vezava hormona na receptor povzroči spremembo konformacije receptorja, kar poveča njegovo afiniteto do DNK. Kompleks hormon-receptor preide v celično jedro in se veže na regulacijski del molekule DNK. Ta je znan tudi kot del, ki se odziva na glukokortikoide (glucocorticoid response element – GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ali specifične gene, uravnava transkripcijo mRNK. Lahko jo poveča ali zmanjša. Nova mRNK potuje do ribosoma, čemur sledi tvorba novih beljakovin. Odvisno od tarčnih celic in celičnih procesov je tudi tvorba novih beljakovin lahko povečana (npr. tirozinska transaminaza v jetrnih celicah) ali zmanjšana (npr. IL-2 v limfocitih). Ker so glukokortikoidni receptorji v vseh tkivih, lahko pričakujemo, da bodo delovali na večino telesnih celic. *Protivnetno in imunosupresivno delovanje* kortikosteroidov temelji na molekularnih in biokemičnih učinkih. Molekulni protivnetni učinki so posledica vezave kortikosteroidov na glukokortikoidne receptorje in spreminjanja izraznosti številnih genov, ki uravnavajo tvorbo različnih informacijskih molekul, beljakovin in encimov, vpletenih v vnetni odziv. Biokemični protivnetni učinki kortikosteroidov so posledica preprečevanja tvorbe in delovanja humoralnih vnetnih mediatorjev: prostaglandinov, tromboksanov, citokinov in levkotrienov. Betametazon zmanjšuje tvorbo levkotrienov z zmanjšanjem sproščanja arahidonske kisline iz celičnih fosfolipidov, kar je posledica zaviranja učinka fosfolipaze A2. Na fosfolipazo ne deluje neposredno, temveč s povečanjem koncentracije lipokortina (makrokortina), ki zavira fosfolipazo A2. Tvorbo prostaglandinov in tromboksanov zavira z zmanjšanjem tvorbe specifične mRNK in s tem tudi obsega tvorbe ciklooksigenaze. Poleg tega s povečanjem koncentracije lipokortina zmanjšuje tudi nastajanje PAF. Drugi biokemični protivnetni učinki so zmanjšanje tvorbe TNF in IL-1.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

Po intraartikularnem dajanju doseže betametazonska kombinacija največjo plazemsko koncentracijo v 30 minutah.

Po resorpciji potujejo lokalno aplicirani kortikosteroidi po farmakokinetičnih poteh, podobnim tistim, ki so značilne za sistemski način dajanja kortikosteroidov. Kortikosteroidi se v različnih stopnjah vežejo na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija in izločanje

Presnavlja se predvsem v jetrih in izloča s sečem. Nekateri lokalni kortikosteroidi in njihovi presnovki se izločajo tudi z žolčem. V nespremenjeni obliki se izloči 0,05 % zdravila.

Po presnovi v jetrih se presnovki izločajo predvsem prek ledvic in le majhen delež z žolčem.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Betametazon je relativno malo toksičen: vrednosti LD<sub>50</sub> pri miših, podganah in zajcih so po intramuskularnem odmerku znašale več kot 5 mg/kg (približno 50-krat večje od humanih terapevtskih odmerkov). Po subkutanem dajanju je bila vrednost LD<sub>50</sub> za podgane 140 mg/kg. Enkratni intramuskularni odmerek 10 mg/kg ni povzročil smrti, povzročil pa je manjšanje telesne mase. Odmerek 40 mg/kg je povzročil smrt z znaki splošne obolevnosti zaradi splošne inhibicije imunskega obrambnega mehanizma. Na mestu intramuskularnega injiciranja so se pojavili alopecija in abscesi.



1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dolgotrajno intramuskularno dajanje dinatrijevega fosfata betametazona in betametazonovega acetata (1:1) podganam v odmerkih, ki so bili 10- do 50-krat večji od humanih terapevtskih odmerkov (0,96–4,8 mg/kg), enkrat na teden, je povzročilo zmanjšanje prirasta telesne mase, atrofijo timusa in adrenokortikalno hiperplazijo. Če so zdravilo dajali pogosteje (vsak 3. dan ali vsak dan), so bili omenjeni odmerki zelo nevarni ali celo smrtni zaradi akumulacije, ki je imela izrazite katabolične učinke, povzročila pa je tudi zmanjšanje imunoloških obrambnih mehanizmov. Če so betametazon razpršili po peletirani hrani v odmerku 0,3 mg/kg in hrano dali morskim prašičkom, so opazili poškodbe prebavil, ledvic in jeter. Ti učinki so se pokazali v blažji obliki, če so betametazon kombinirali z dajanjem oligomineralne vode namesto izvirske vode.

Betametazon zlahka prehaja skozi placentno pregrado. Pri plodih podgan in kuncev je povzročil zmanjšanje telesne mase, razcepljeno nebo, povečano aktivnost Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPaze ter spreminjajoč se odziv na razmerje med DNK in beljakovinami v številnih organih. Ugotovili so, da je betametazon pospešil zorenje plodovih pljuč, če so ga dajali brejim živalim nekaj dni pred porodom. Po klasifikaciji FDA se betametazon uvršča v kategorijo C teratogenih snovi.

Ni poročil o mutagenih in karcinogenih učinkih betametazona.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev klorid  
dinatrijev edetat  
polisorb 80 (E433)  
benzilalkohol (E1519)  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
makrogol  
koncentrirana klorovodikova kislina  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ampula (prosojno hidrolitsko steklo, Ph. Eur. tip I): 5 ampul po 1 ml suspenzije za injiciranje, v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

1.3.1	Betamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za pripravo zdravila in rokovanje z njim.

Suspenzijo za injiciranje dajemo kot intraartikularno injekcijo, periartikularno injekcijo, intradermalno v kožne lezije ali kot infiltracijo mehkih tkiv. Zdravilo Flosteron suspenzija lahko dajemo tudi kot intramuskularno injekcijo.

Zdravilo Flosteron suspenzija lahko mešamo z lokalnim anestetikom v brizgi, vendar je vedno potrebno preveriti kompatibilnost.

Zdravilo Flosteron suspenzija za injekcije ne smemo dati intravensko.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00624/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 3. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 1. 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 1. 2022