

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betapred 4 mg/ml, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää beetametasoninatriumfosfaatti vastaten beetametasonia 4 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ampulli Betapred-valmistetta sisältää noin 4,5 mg natriumia ja 1,0 mg natriummetabisulfiittia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Betapred on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä injektioneste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakava sokki kirurgisen tai tapaturmaisen trauman, verenvuodon tai vaikean infektion seurauksena, lisämunuaiskuoritoiminnan kriisit Addisonin taudissa, Simmondsin tauti, adrenalectomian jälkeen, lisämunuaiskuoren insuffisienssi pitkään jatkuneen kortikoiditerapian seurauksena, status asthmaticus ja akuutit allergiset tilat, lääkkeiden aiheuttamat anafylaktiset reaktiot. Paikallisesti sovelias myös pehmytkudosleesioissa kuten tenniskyynärpää ja periarthriti humeroscapularis ym.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

4-20 mg (1-5 ml) injektiona laskimoon ½ - 1 minuutin aikana. Tämä annos voidaan toistaa 3-4 kertaa vuorokaudessa tai tarvittaessa riippuen sairaudesta ja potilaan vasteesta lääkeaineelle. Vaihtoehtoisesti Betapred-injektio voidaan antaa infuusiona laskimoon. Valmiste voidaan antaa myös intramuskulaarisesti, mutta tällöin vaikutus alkaa hitaammin, etenkin potilaan ollessa sokissa.

Lapset

Alle vuoden ikäisille lapsille voidaan beetametasonia antaa laskimoon 1 mg; 1-5-vuotiaille 2 mg ja 6-12-vuotiaille 4 mg (1 ml).

Paikallinen hoito

Betapredia voidaan antaa myös paikallisesti 4-8 mg hoidettaessa aikuisten pehmytkudosleesioita; lapsille riittää pienempi annos.

Valmistetta voidaan antaa myös kerta-annoksena 0,5-1 ml silmän sidekalvon alle. Intratekaalista antotapaa ei suositella. Valmistetta ei myöskään saisi injisoida suoraan jänteeseen.

Yhteensopivuus infuusiona annettaessa

Betapred voidaan laimentaa steriiliin natriumkloridi 9 mg/ml liuokseen tai steriiliin glukoosi 50 mg/ml liuokseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys beetametasonille, kortikosteroideille tai jollekin muulle kohdassa 6.1 mainitulle aineelle.

Systeemiset infektiot, jos erityistä infektihoitoa ei anneta.

Immunisaatiota elävien virusrokotteiden tai muiden immunisointitoimenpiteiden avulla ei suositella potilaille, jotka saavat glukokortikoideja, erityisesti, jos annokset ovat suuria, sillä vaste voi heikentyä.

Beetametasonidinatriumfosfaatti-injektionestettä ei saa injektoida suoraan jänteisiin.

Nivelensisäistä injektiota aiemmin infektoituneeseen niveleen on vältettävä.

Yliherkkyys valmisteelle, systeemi-infektiot ilman asianmukaista kemoterapiasuojaa, injektiot suoraan jänteisiin sekä potilaat, jotka ovat vasta saaneet elävä virus -rokotteen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Betapred-injektio sisältää natriumpyrosulfiittia 0,1 % säilytysaineena ja tämän vuoksi valmistetta ei tule antaa potilaille, jotka ovat liikaerkkä bisulfiitille, pyrobisulfiitille tai jollekin muulle valmisteeseen sisältämälle aineosalle.

Feokromosytoomaan liittyvää kriisiä, joka voi johtaa kuolemaan, on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisen annon jälkeen. Potilaille, joilla epäillään tai tiedetään olevan feokromosytooma, saa antaa kortikosteroideja vain asianmukaisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Kortikoidien annossa on noudatettava erityistä huolellisuutta seuraavien tilojen kohdalla:

- äskettäinen sydäninfarkti (vasemman kammion vapaan seinämän repeämisen mahdollinen riski)
- aktiivinen tai piilevä mahahaava
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan vajaatoiminta
- äskettäinen enteroanastomoosi
- epäspesifinen haavainen koliitti, jos puhkeaminen on todennäköinen
- divertikuloosi
- myasthenia gravis
- steroidien aiheuttama myopatia
- absessit ja pyogeeniset infektiot

(Etenkin, jos hoito on pitkäaikainen.)

Kortikosteroidien käyttö saattaa huonontaa potilaan kykyä vastustaa ja kestää infektioita, esim. kun potilaalla on ollut tuberkuloosi; lisäksi infektion kliiniset oireet voivat naamioitua.

Vesirokkoon on syytä kiinnittää erityistä huomiota, sillä tämä tavallisesti lievä sairaus saattaa olla kohtalokas potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Potilaita (tai lasten vanhempia), joilla ei varmuudella ole todettu olleen vesirokkoa, tulisi kehottaa välttämään läheistä kosketusta henkilöihin, joilla on vesirokko tai *herpes zoster*. Mikäli he joutuvat kosketuksiin tällaisten henkilöiden kanssa, heidän tulisi välittömästi ottaa yhteys lääkäriin. Systeemistä kortikosteroidihoitoa saavat tai viimeisten kolmen kuukauden aikana saaneet potilaat, jotka ovat olleet tekemisissä vesirokkoa sairastavien kanssa ja joilla ei ole immunitettia, tarvitsevat passiivisen immunisaation *varicella zoster* – immunoglobuliinilla (VZIG). Tämä pitäisi antaa kymmenen päivän kuluessa siitä, kun he ovat altistuneet vesirokkoille. Jos vesirokkodiagnoosi on varmistettu, potilas tarvitsee pikaista lääkärin hoitoa. Kortikosteroidien antamista ei tulisi keskeyttää ja annosta on mahdollisesti lisättävä.

Aktiivisessa tuberkuloosissa käyttö on rajoitettava nopeasti eteneviin tai disseminoituneisiin tapauksiin, joissa glukokortikoidit on annettava yhdessä sopivan tuberkuloosin hoidon kanssa. Jos glukokortikoideja annetaan potilaille, joilla on piilevä tuberkuloosi tai joilla tuberkuloositestin tulos on

ollut positiivinen, tarkka seuranta on välttämätöntä, sillä tauti voi aktivoitua uudelleen. Pitkäaikaisessa hoidossa näiden potilaiden pitäisi saada kemoprofylaksia.

Kortikosteroidihoito vähentää aivolisäke-lisämunuaisjärjestelmän vastetta stressiin ja suhteellinen vajaatoiminta saattaa kestää jopa vuoden ajan pitkäaikaishoidon päätyttyä.

Nesteretention mahdollisuuden vuoksi on kortikosteroideja annettava varoen potilaille, joilla on sydämen vajaatoimintaa. Jos pitkäaikaisten, suuriannoksisten hoitojen aikana ilmenee muuttunutta elektrolyyttitasapainoa, natrium- ja kaliumannosten määrän säätämistä suositellaan.

Kortikosteroidien antaminen saattaa pahentaa diabetes mellitusta, osteoporoosia, hypertoniaa, glaukoomaa ja epilepsiaa.

Koska mineralokortikoidien erittyminen voi vaarantua, natriumkloridia ja/tai mineralokortikoidia on annettava hoidon yhteydessä.

Kaikki glukokortikoidit lisäävät kalsiumin eritystä.

Hoidon aikana voi ilmetä monenlaisia psyykkisiä häiriöitä, mukaan lukien euforiaa, unettomuutta, mielialan tai persoonallisuuden muutoksia, vaikeaa masennusta tai psykoottisia oireita. Olemassa oleva tunne-elämän epävakaisuus tai psykoottiset taipumukset voivat pahentua glukokortikoidien käytön johdosta.

Erityisen varovainen on oltava tapauksissa, jolloin potilaalla on aikaisemmin ollut steroidista johtuva myopatia tai peptinen haavauma.

Kortikosteroidin kuten muidenkin maksan kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuus seerumissa sattaa kohota potilailla, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa.

Hypotyreoottisilla tai kirroottisilla potilailla suurentunut glukokortikoidivaste on mahdollinen.

Systeeminen kortikosteroidihoito saattaa aiheuttaa kasvun hidastumista varhaislapsuudessa, lapsuudessa ja nuoruudessa. Hoitoa tulisi antaa minimiannoksin ja mahdollisimman lyhyen ajan. Steroidi on annettava kerta-annoksina vuoropäivinä, jotta aivolisäke-lisämunuaisjärjestelmän suppressio ja kasvun hidastuminen olisi mahdollisimman vähäistä.

On otettava huomioon, että kortikosteroidit, etenkin pitkään käytettyinä ja vanhuspotilaille, voivat aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia, kuten osteoporoosia, diabetesta, hypertoniaa, infektiolttiutta ja ihon ohenemista.

Lopetettaessa kortikosteroidihoito on annosta vähennettävä asteittain useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa riippuen annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta.

Betapred-injektio ei korvaa muiden hoitotoimenpiteiden tarvetta sokin ja status asthmaticuksen yhteydessä.

Kortikosteroidivieroitus

Mitä tahansa glukokortikoidien aiheuttamaa sekundaarista lisämunuaisten vajaatoimintaa voidaan vähentää annoksen asteittaisella pienentämisellä. Kortikosteroidivieroituksessa annoksen pienennys ja sen nopeus on määritettävä tapauskohtaisesti, ottaen huomioon hoidettava perussairaus sekä potilaan yksilölliset tekijät, kuten sairauden uusiutumisen todennäköisyys ja kortikosteroidihoidon kesto. Systeemisten kortikosteroidien asteittaista vieroitusta on harkittava potilaille, joilla sairauden uusiutuminen on epätodennäköinen ja

- jotka ovat saaneet yli 40 mg prednisolonia (tai vastaavaa) päivittäin tai yli viikon ajan,
- joille on annettu toistuvia annoksia iltaisin,
- jotka ovat saaneet hoitoa yli 3 viikon ajan, jotka ovat äskettäin saaneet toistuvia kuureja (erityisesti, jos ne ovat kestäneet yli 3 viikkoa),
- jotka ovat saaneet lyhyen kuurin 1 vuoden sisällä pitkäaikaisen hoidon loppumisesta,

- joilla on muita mahdollisia lisämunuaissuppression aiheuttajia.

Systeemisten kortikosteroidien käyttö voidaan lopettaa äkillisesti, jos sairauden uusiutuminen on epäodennäköistä ja jos potilas on saanut hoitoa 3 viikkoa tai lyhyemmän ajan eikä kuulu edellä kuvattuihin potilasryhmiin. Kortikosteroidivieroituksen aikana annosta voidaan pienentää nopeasti fysiologisen annoksen tasolle (vastaa 1 mg:aa beetametasonia päivittäin) ja sen jälkeen jatkaa pienentämistä hitaammin. Sairauden arviointi saattaa olla tarpeen vieroituksen aikana, jotta voidaan varmistaa, että se ei uusiudu.

Tämäntyyppinen suhteellinen insuffiensi voi kestää jopa vuoden hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi tämän ajanjakson kuluessa hormonihoito on aloitettava uudelleen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Natriummetabisulfiitti

Natriummetabisulfiitti saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Steroidit saattavat heikentää salisylaattien ja anti-inflammatoristen analgeettien vaikutusta ja antikoliinesterasien vaikutusta myastenia gravis -potilaisiin. Ne saattavat myös heikentää röntgenvarjoaineiden toimivuutta kolekystografiassa.

Kortikosteroidien käyttö yhdessä kaliumia poistavien diureettien (kuten tiatsidien tai furosemidien) kanssa saattaa aiheuttaa liiallista kaliumin menetystä. Samanaikaiseen kortikosteroidien ja amfoterisiinin tai ksantiinin (teofylliini) käyttöön liittyy myös lisääntynyt hypokalemian riski.

Steroidit voivat heikentää salisylaattien, diabeteksen hoitoon käytettävien lääkkeiden ja insuliinin vaikutuksia.

Gastrointestinaalinen verenvuoto tai limakalvon haavaumat voivat lisääntyä, kun kortikosteroideja annetaan tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Fenytoiini, fenobarbitaali, efedriini ja rifampisiini voivat heikentää steroidien vaikutusta.

Estrogeenit saattavat tehostaa glukokortikoidien vaikutusta. Sen vuoksi saattaa annostuksen muuttaminen olla tarpeen, jos estrogeeneja lisätään lääkitykseen tai poistetaan lääkityksestä.

Samanaikaisesti annettavan antikoagulanttihoitoon annostusta joudutaan mahdollisesti muuttamaan (tavallisesti vähentämään).

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suuremman systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

4.6 Helelmällisyys, raskaus ja imetys

Kortikosteroidien käyttö raskauden ja imetyksen aikana edellyttää, että siitä koituva hyöty on selvästi suurempi kuin tuotteen käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit.

Käyttö raskauden aikana

Tutkimuksissa on todettu hypoglykemian riskin suurentuneen vastasyntyneillä, kun beetametasonia on annettu lyhyenä kuurina ennen synnytystä naisille, joilla on riski synnyttää ennenaikaisesti. Raskaana olevien naisten tulee käyttää tuotetta vain ehdottoman välttämättömissä tilanteissa ja hoitohenkilökunnan valvonnassa.

Käyttö imetyksen aikana

Imetyksen tarve on arvioitava, jos potilasta hoidetaan suurilla annoksilla, sillä kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Lääke saattaa aiheuttaa lisämunuaisen vajaatoimintaa vastasyntyneille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei tunneta, mutta haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä, ja ne on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavalla tavalla:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavat haittavaikutukset ovat peräisin kirjallisuudesta (tapausraporteista) tai ne ovat ryhmän, jonka tarkkaa altistumistasoa ei tunneta, vapaaehtoisesti ja spontaanisti raportoimia.

Koska haittavaikutusten todellista yleisyyttä beetametasonille altistumisen yhteydessä ei ole mahdollista arvioida, niiden esiintyvyys on esitetty termillä "tuntematon".

Haittavaikutukset on esitetty alla MedRAn elinjärjestelmäluokkien mukaan ja lueteltu alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

Kortikosteroidihoidon aikana, erityisesti intensiivisten ja pitkäaikaisten hoitojen tapauksissa, joitakin seuraavista vaikutuksista voi esiintyä:

Elinjärjestelmäluokka ja yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	
<i>Tuntematon</i>	Tuberkuloosi (uudelleen aktivoituminen), sieni-infektio, virusinfektio
Immuunijärjestelmä	
<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio, nokkosihottuma, allerginen ihottuma
Umpieritys	
<i>Tuntematon</i>	Lisämunuais-suppressio, lisämunuaisatrofia, hyperadrenokortisismi, Cushingin oireyhtymä, diabetes mellitus, hyperglykemia, hirsutismi
Aineenvaihdunta ja ravitus	
<i>Tuntematon</i>	Osteoporoosi, turvotus, lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
<i>Tuntematon</i>	Psykoottinen häiriö, ahdistuneisuus, ärsyyntyneisyys
Hermosto	
<i>Tuntematon</i>	Kohonnut kallonsisäinen paine, papilledeema, hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio, huimaus, päänsärky
Silmät	

<i>Tuntematon</i>	Glaukooma, subkapsulaarinen kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Sydän	
<i>Tuntematon</i>	Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (potilailla, joilla on alttius, veden elektrolyyttitasapainon muutosten vuoksi)
Verisuonisto	
<i>Tuntematon</i>	Hypertensio (potilailla, joilla on alttius, veden elektrolyyttitasapainon muutosten vuoksi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Tuntematon</i>	Hikka
Ruoansulatuselimistö	
<i>Tuntematon</i>	Gastroduodenaalinen haavaumaperforaatio, peptinen haavauma, haimatulehdus, esofagiitti, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Tuntematon</i>	Ihoatrofia, akne, ekkymoosi, punoitus, liukahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Tuntematon</i>	Osteonekroosi, kasvun hidastuminen, myopatia, kollageenihäiriö, murtuma, jännerepeämä
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Tuntematon</i>	Kuukautisiin liittyvät häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Tuntematon</i>	Heikentynyt paraneminen
Tutkimukset	
<i>Tuntematon</i>	Alentunut kaliumtaso, negatiivinen typpitasapaino, vähentynyt proteiinin kokonaismäärä, pienentynyt lymfosyyttimäärä, alentunut glukoosinsietokyky, painon nousu, painon lasku

Natriummetabisulfiittimäärän vuoksi yksittäisissä tapauksissa, erityisesti astmapotilailla, voi esiintyä yliherkkyysoireita, jotka voivat ilmetä pahoinvointina, ripulina, vinkuvana hengityksenä, akuutteina astma-kohtauksina, heikentyneinä tajunnantiloina tai sokkina. Nämä reaktiot voivat edetä yksilöllisesti hyvin eri tavoin ja ne voivat johtaa myös hengenvaarallisiin tiloihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Glukokortikoidien yliannostuksesta, beetametasoni mukaan lukien, ei aiheudu hengenvaaraa. Erittäin suuret annostukset pois luettuna glukokortikoidien yliannostus muutaman päivän ajan ei todennäköisesti aiheuta vaarallisia tiloja, jos tiettyjä vasta-aiheita, kuten diabetes mellitusta, glaukoomaa tai aktiivista peptistä haavaumaa ei ole, tai jos potilasta ei hoideta samanaikaisesti sormustinkukalla, kumariinilla tai kaliumia poistavilla diureeteilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit ATC-koodi: H02AB01

Beetametasoni on systeemisesti vaikuttava glukokortikoidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Betapred-injektio liuos on tarkoitettu käytettäväksi tiloissa, joissa nopea ja tehokas kortikosteroidiapu on välttämätön. Se on heti käyttövalmis vesiliuos.

5.2 Farmakokineetiikka

Beetametasoni kuuluu pitkävaikutteisten steroidien ryhmään. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin 5 tuntia, mutta biologinen aktiiviteetti on yli 48 tuntia. Vain 5 % suoneen annetusta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensimmäisissä eläinkokeissa havaittiin sikiön suolakihalkioiden lisääntymistä äidin ottamien suurten kortikosteroidiannosten jälkeen.

Committee on Safety of Medicines -komitean suorittaman, raskauden ja imetyksen aikaisten systeemisten kortikosteroidien turvallisuutta koskevien tietojen arvioinnin perusteella vakuuttavia todisteita kortikosteroidien aiheuttamista synnynnäisistä poikkeamista ei ollut. Pitkittynyt tai toistuva käyttö raskauden aikana lisäsi kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä, mutta tämä ei näyttänyt olevan riski lyhytaikaisen hoidon jälkeen. Huomattiin myös, että kortikosteroidien kyky läpäistä istukka vaihteli: beetametasoni ja deksametasoni läpäisivät istukan helposti kun taas 88 % prednisolonista inaktivoituu läpäistessään istukan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti, natriumedetaatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei raportoitu

6.3 Kesto aika

Injektioneste 2 vuotta

Valmiiksi laimennettu infuusioneste on käytettävä 12 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15–25 °C) valolta suojattuna

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Lasiampulli, tyyppi I lasia, pakkaus koko 5 x 1 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampulli avataan pitämällä kiinni sen alaosasta ja katkaisemalla sen kaula.
Injektioneste on käyttövalmis, mutta tarvittaessa voidaan antaa myös laskimonsisäisenä infuusiona.
Laimentamiseen soveltuvat infuusionesteet on esitetty kohdassa ks. 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO),
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5729

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.69/17.6.1997/24.5.2002/30.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betapred 4 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller betametasonnatriumfosfat vilket motsvarar betametason 4 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

En ampull Betapred innehåller cirka 4,5 mg natrium och 1,0 mg natriummetabisulfid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Betapred är en klar och färglös eller svagt gulaktig lösning för injektion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarlig chock till följd av kirurgiskt eller oavsiktligt trauma, blödning eller allvarlig infektion, binjurefunktionskriser vid Addisons sjukdom, Simmonds sjukdom, efter adrenalektomi, binjurebarksvikt till följd av långtidsbehandling med kortikoider, status asthmicus och akuta allergiska tillstånd, läkemedelsinducerade anafylaktiska reaktioner. Lokalt även lämplig för mjukdelsskador som tennisarmbåge och Frusen skuldra (adhesiv kapsulit) etc.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

4–20 mg (1–5 ml) som intravenös injektion under ½ - 1 minuter. Denna dos kan upprepas 3–4 gånger per dygn eller vid behov beroende på sjukdomen och patientens terapivar. Alternativt kan en injektion med Betapred ges som intravenös infusion. Preparatet kan även ges intramuskulärt, men effekten inträder då långsammare, speciellt hos patienter i chocktillstånd.

Barn

För barn under ett år kan betametason ges intravenöst med 1 mg. Barn 1–5 år ges 2 mg. Barn 6–12 år ges 4 mg (1 ml).

Lokal behandling

Betapred kan administreras lokalt. Vid mjukdelsskador hos vuxna ges 4–8 mg och en mindre dos är tillräcklig för barn.

Betapred kan ges som engångsdos på 0,5–1 ml under ögats bindhinna. Intratekal administrering rekommenderas inte. Preparatet ska inte heller injiceras direkt i senan.

Kompatibilitet vid administrering som infusion

Betapred kan spädas i steril natriumkloridlösning 9 mg/ml eller steril glukoslösning 50 mg/ml.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot betametason, kortikosteroider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Systemiska infektioner, såvida inte specifik antiinfektös behandling används.

Immunisering med levande virusvaccin eller andra immuniseringsprocedurer rekommenderas inte för patienter som får glukokortikoider, särskilt vid höga doser, behandlingen kan leda till nedsatt immunrespons.

Betametasonnatriumfosfatlösning för injektion ska inte injiceras direkt i senor. Intraartikulär injektion i en tidigare infekterad led bör undvikas.

Överkänslighet mot produkten, systemiska infektioner utan lämpligt kemoterapiskydd, injektioner direkt i senor och patienter som precis fått ett levande virusvaccin.

4.4 Varningar och försiktighet

Betapred injektion innehåller natriumpyrosulfit 0,1 % som konserveringsmedel, och därför ska produkten inte ges till patienter som är överkänsliga mot bisulfit, pyrobisulfit eller någon annan komponent i produkten.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan leda till döden, har rapporterats efter systemisk administrering av kortikosteroider. Patienter med misstänkt eller känt feokromocytom ska endast ges kortikosteroider efter en lämplig utvärdering av risk/nytta-balansen.

Särskild försiktighet måste iakttas vid administrering av kortikosteroider under följande tillstånd:

- nyligen genomförd hjärtinfarkt (risk för bristning i skiljeväggen i vänsterkammare).
- aktivt eller latent magsår
- njursvikt
- leversvikt
- nyanlagda tarmanastomoser
- ospecifik ulcerös kolit, om det finns risk för perforation
- tarmfickor
- myasthenia gravis
- steroidinducerad myopati
- abscesser och varbildande infektioner i allmänhet

(Särskilt om behandlingen är långvarig.)

Användning av kortikosteroider kan försämra patientens förmåga att stå emot infektioner, t ex efter en tuberkulosinfektion; dessutom kan kliniska tecken på infektion maskeras.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt vattkoppor, eftersom denna vanligtvis milda sjukdom kan vara dödlig hos patienter med nedsatt immunförsvar. Patienter (eller föräldrar till barn) som inte har bekräftats ha haft vattkoppor bör rådas att undvika nära kontakt med personer som har vattkoppor eller *herpes zoster*. Vid exponering för smitta ska patienten uppmanas att genast söka läkarvård. Patienter som får systemisk kortikosteroidbehandling eller har fått det under de senaste tre månaderna, som har varit i kontakt med personer med vattkoppor och som inte är immuna, behöver passiv immunisering med *varicella zoster* immunoglobulin (VZIG). Detta bör ges inom tio dagar efter exponering för vattkoppor. Om vattkoppsdiagnosen bekräftas behöver patienten akut läkarvård. Administrering av kortikosteroider bör inte avbrytas och dosen kan behöva ökas.

Vid aktiv tuberkulos bör användningen begränsas till snabbt fortskridande eller spridda fall, där glukokortikoider bör administreras i samband med lämplig tuberkulosbehandling. Om

glukokortikoider administreras till patienter med latent tuberkulos eller som har testats positivt för tuberkulos är noggrann övervakning nödvändig, eftersom sjukdomen kan återaktiveras. Vid långtidsbehandling med glukokortikoider bör dessa patienter få kemoprofylax.

Kortikosteroidbehandling minskar hypofys-binjuresystemets reaktion på stress, och en relativ funktionsnedsättning kan vara upp till ett år efter avslutad långtidsbehandling.

På grund av risken för vätskeretention bör kortikosteroider administreras med försiktighet till patienter med hjärtsvikt. Om en förändrad elektrolytbalans inträffar under långvariga, högdosbehandlingar, rekommenderas justering av natrium- och kaliumdoser.

Administrering av kortikosteroider kan förvärra diabetes mellitus, osteoporos, högt blodtryck, glaukom och epilepsi.

Eftersom utsöndringen av mineralkortikoider kan minska ska tillägg av natriumklorid och/eller mineralkortikoider ges samtidigt.

Alla glukokortikoider ökar kalciumutsöndringen.

En mängd olika psykologiska störningar kan uppstå under behandlingen, inklusive eufori, sömnlöshet, humör- eller personlighetsförändringar, svår depression eller psykotiska symtom. Befintlig emotionell instabilitet eller psykotiska tendenser kan förvärras av användning av glukokortikoider.

Särskild försiktighet måste iaktas i de fall där patienten tidigare har haft steroidinducerad myopati eller magsår.

Serumkoncentrationen av kortikosteroider, såväl som andra läkemedel som metaboliseras av levern, kan öka hos patienter med leversvikt.

Ett ökat glukokortikoidsvar är möjligt hos patienter med hypotyreos eller cirros.

Systemisk kortikosteroidbehandling kan orsaka tillväxthämning i spädbarnsåldern, barndomen och tonåren. Behandlingen bör ges i minsta doser och under så kort tid som möjligt. Steroiden ska ges i engångsdoser varannan dag, så att hämningen av hypofys-binjuresystemet och tillväxthämningen är så minimal som möjligt.

Man måste ta hänsyn till att kortikosteroider, särskilt vid långvarig användning och hos äldre patienter, kan orsaka allvarliga biverkningar, såsom osteoporos, diabetes, högt blodtryck, infektionskänslighet och förtunning av huden.

Vid avbrytande av kortikosteroidbehandling måste dosen minskas gradvis under flera veckor eller månader, beroende på dos och behandlingslängd.

Betapred injektion ersätter inte behovet av andra behandlingsåtgärder i samband med chock och status asthmaticus.

Kortikosteroidabstinens

All sekundär binjurebarksvikt orsakad av glukokortikoider kan minskas genom gradvis dosreduktion. Vid kortikosteroidavvänjning måste dosminskningen och dess hastighet bestämmas från fall till fall, med hänsyn till den underliggande sjukdomen som behandlas och patientens individuella faktorer, såsom sannolikheten för sjukdomsåterfall och durationen av kortikosteroidbehandlingen.

Gradvis avvänjning av systemiska kortikosteroider bör övervägas hos patienter där sjukdomsåterfall är osannolikt och

- som har fått mer än 40 mg prednisolon (eller motsvarande) dagligen eller i mer än en vecka,
- som har fått upprepade doser på kvällen,
- som har fått behandling i mer än 3 veckor, som nyligen har fått upprepade kurer (särskilt om de har

- varat mer än 3 veckor),
- som har fått en kort kur inom 1 år efter avslutad långtidsbehandling,
 - som har andra möjliga orsaker till adrenal suppression.

Användningen av systemiska kortikosteroider kan avbrytas plötsligt om sjukdomsåterfall är osannolikt och om patienten har fått behandling i 3 veckor eller mindre och inte tillhör de patientgrupper som beskrivs ovan.

Under utsättning av kortikosteroider kan dosen snabbt minskas till nivån av en fysiologisk dos (motsvarande 1 mg betametason dagligen) och sedan fortsätta att minskas långsammare. Utvärdering av sjukdomen kan behövas under utsättningen för att säkerställa att återfall ej uppstår.

Denna typ av relativ binjurebarkinsufficiens kan pågå upp till ett år efter avslutad behandling. På grund av detta bör den hormonella behandlingen sättas in igen i händelse av något påfrestande tillstånd under denna period.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs det kan sägas vara "natriumfritt".

Natriummetabisulfit

Natriummetabisulfit kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Synrubbing

Synstörningar kan rapporteras vid användning av systemiska eller topikala kortikosteroider. Om patienten har symtom som dimsyn eller andra synstörningar ska patienten remitteras till en ögonläkare som utvärderar de möjliga orsakerna till symtomen. Dessa kan inkludera grå starr, glaukom eller sällsynta tillstånd som central serös korioretinopati som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Steroider kan försvaga effekten av salicylater och antiinflammatoriska analgetika och effekten av acetylcholinesterashämmare hos patienter med Myasthenia gravis. De kan också försämra funktionaliteten hos röntgenkontrastmedel vid kolecystografi.

Användning av kortikosteroider tillsammans med kaliumsparande diuretika (som tiazider eller furosemid) kan orsaka överdriven kaliumförlust. Samtidig användning av kortikosteroider och amfotericin eller xantin (teofyllin) är också associerad med en ökad risk för hypokalemi.

Steroider kan minska effekterna av salicylater samt insulin och läkemedel som används för att behandla diabetes.

Gastrointestinal blödning eller slemhinneulceration kan öka när kortikosteroider ges tillsammans med NSAID.

Fenytoin, fenobarbital, efedrin och rifampicin kan minska effekten av steroider.

Östrogener kan förstärka effekten av glukokortikoider. Därför kan det vara nödvändigt att ändra doseringen vid start eller utsättning av östrogenbehandling.

Doseringen av samtidiga antikoagulantibehandling kan behöva justeras (vanligtvis minskas).

Samtidig användning med CYP3A-hämmare såsom preparat som innehåller kobicistat förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Användning av denna kombination bör undvikas om nyttan inte uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, i vilket fall patienter bör

övervakas för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av kortikosteroider under graviditet och amning kräver att nyttan är klart större än de möjliga riskerna som är förknippade med användningen av produkten.

Använd under graviditet

Studier har visat en ökad risk för hypoglykemi hos nyfödda när betametason har getts till kvinnor som en kort kur före förlossningen vid hotande förtidsbörd.

Gravida kvinnor bör endast använda produkten i absolut nödvändiga situationer och under överinseende av medicinsk personal.

Använd under amning

Behovet av amning måste utvärderas om patienten behandlas med höga doser, eftersom kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Betapred kan orsaka binjurebarksvikt hos nyfödda.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlets direkta effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner är okänd, men biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma och måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar bestäms enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kommer från litteraturen (fallrapporter) eller rapporteras frivilligt och spontant av en grupp vars exakta exponeringsnivå är okänd.

Eftersom det inte är möjligt att uppskatta den verkliga frekvensen av biverkningar i samband med exponering för betametason, presenteras deras frekvens med termen "ingen känd frekvens".

Biverkningar presenteras nedan enligt MedRA-organsystemkategorier och listade i fallande svårighetsgrad.

Under kortikosteroidbehandling, särskilt vid intensiva och långvariga behandlingar, kan några av följande effekter uppstå:

Systemorganklass och prevalens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Tuberkulos (reakivering), svampinfektion, virusinfektion
Immunsystemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Anafylaktisk reaktion, urtikaria, allergiska utslag
Endokrina systemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Binjuresuppression, binjureatrofi, hyperadrenokorticism, Cushings syndrom, diabetes mellitus, hyperglykemi, hirsutism
Metabolism och nutrition	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Osteoporos, ödem, ökad aptit
Psykiska störningar	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Psykotisk störning, ångest, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	

<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökat intrakraniellt tryck, papillödem, benign intrakraniell hypertoni, yrsel, huvudvärk
Ögon	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Glaukom, subkapsulär grå starr, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hjärtsvikt (hos predisponerade patienter på grund av förändringar i vattenelektrolytbalansen)
Blodkärl	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypertoni (hos predisponerade patienter på grund av förändringar i vattenelektrolytbalansen)
Andningsorgan, bröstorg och mediastinum	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hicka
Magtarmkanalen	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Gastroduodenal sårperforation, magsår, pankreatit, esofagit, illamående
Hud och subkutan vävnad	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hudatrofi, akne, ekkymos, rodnad, överdriven svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Osteonekros, tillväxthämning, myopati, kollagenstörning, fraktur, senruptur
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Störningar relaterade till menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Nedsatt sårhäkning
Undersökningar	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Minskad kaliumnivå, negativ kvävebalans, minskat totalt protein, minskat antal lymfocyter, minskad glukostolerans, viktökning, viktminskning

På grund av mängden natriummetabisulfid kan överkänslighetsreaktioner förekomma i enskilda fall, särskilt hos astmatiska patienter, vilka kan visa sig som illamående, diarré, väsande andning, akuta astmaanfall, nedsatt medvetande eller chock. Dessa reaktioner kan utvecklas individuellt på mycket olika sätt och de kan också leda till livshotande tillstånd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos av glukokortikoider, inklusive betametason, är inte livshotande. Bortsett från mycket höga dosnivåer är det osannolikt att överdosering av glukokortikoid under några dagar orsakar farliga tillstånd om vissa kontraindikationer såsom diabetes mellitus, glaukom eller aktivt magsår inte finns, eller om patienten inte behandlas samtidigt med digitalis, kumarin eller kalium -sparande diuretika.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB01

Betametason är en systemiskt verkande glukokortikoid med en stark antiinflammatorisk effekt.

Betapred injektionslösning är avsedd för användning under tillstånd där snabb och effektiv kortikosteroidhjälp är nödvändig. Det är en vattenlösning färdig att använda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Betametason tillhör gruppen långverkande steroider. Dess halveringstid i plasma är cirka 5 timmar, men den biologiska aktiviteten är mer än 48 timmar. Endast 5 % av den intravenösa dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De första djurstudierna visade en ökning av fostrets gomspalt efter att modern tagit höga doser kortikosteroider.

Baserat på en genomgång av data om säkerheten för systemiska kortikosteroider under graviditet och amning av Kommittén för läkemedelssäkerhet, fanns det inga avgörande bevis för kortikosteroidinducerade fosterskador. Långvarig eller upprepad användning under graviditet ökade risken för intrauterin tillväxthämning, men detta verkade inte vara någon risk efter korttidsbehandling. Det noterades också att kortikosteroidernas förmåga att passera placentan varierade: betametason och dexametason passerar lätt placentan, medan 88 % av prednisolon inaktiveras när det passerar placentan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfid, natriumedetat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte känt.

6.3 Hållbarhet

Injektionsvätska, lösning: 2 år

Den färdigutspädda infusionslösningen måste användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i rumstemperatur (15–25 °C) skyddad från ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull, typ I glas, förpackningsstorlek 5 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ampullen öppnas genom att hålla i dess nedre del och bryta av toppen av ampullen.

Injektionslösningen är klar att använda, men kan även ges som en intravenös infusion vid behov.

Infusionsvätskor som är lämpliga för spädning, se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO),
Italia

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5729

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.4.1969/17.6.1997/24.5.2002/30.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2023