

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIPROPHOS suspensie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml suspensie injectabilă conține betametazonă 5 mg sub formă de dipropionat de betametazonă 6,43 mg și betametazonă 2 mg sub formă de fosfat sodic de betametazonă 2,63 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: p-Hidroxibenzoat de metil (E 218) 1,30 mg/ml, p-Hidroxibenzoat de propil (E 216) 0,20 mg/ml, alcool benzilic 9 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

Suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diprophos este indicat în tratamentul diverselor afecțiuni acute și cronice care răspund la tratamentul cu corticosteroizi. Tratamentul cu hormoni corticosteroizi este un adjuvant, nu un înlocuitor al tratamentului convențional.

Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesuturilor moi: poliartrită reumatoidă, osteoartrită, bursită, spondilită anchilozantă, epicondilită, radiculită, coccidinie, sciatică, lumbago, torticolis, chist ganglionar, exostoza, fascită.

Afecțiuni alergice: astm bronșic cronic (inclusiv tratament adjuvant pentru status astmatics), febra fânului, edem angioneurotic, bronșită alergică, rinită alergică sezonieră sau perenă, reacții provocate de medicamente, boala serului, înțepături de insecte.

Afecțiuni dermatologice: dermatită atopică (eczemă numulară), neurodermatită (lichen simplu circumscris), dermatită de contact, dermatită solară severă, urticarie, lichen plan hipertrofic, necrobioză lipoidică diabetică, *alopecia areata*, lupus eritematos discoid, psoriazis, cheloid, pemfigus, dermatită herpetiformă, acnee chistică.

Colagenoze: lupus eritematos diseminat, sclerodermie, dermatomiozită, periarterită nodoasă.

Afecțiuni neoplazice: ca tratament paliativ al leucemiilor și limfoamelor la adulți; leucemie acută la copii.

Alte afecțiuni: sindrom adrenogenital, colită ulcerativă, ileită regională, sprue, afecțiuni pediatrice (bursită sub *heloma durum*, *hallux rigidus*, *digiti quinti varus*), afecțiuni care necesită injecții subconjunctivale, discrazii sanguine care răspund la tratamentul cu corticosteroizi, nefrită și sindrom nefrotic.

Diprophos suspensie poate fi administrat în tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene primare sau secundare, dar, dacă este necesar, trebuie asigurat și un aport de mineralocorticoizi.

Se recomandă ca Diprophos suspensie să se administreze: (1) intramuscular, în cazul afecțiunilor care răspund la acțiunea corticosteroizilor sistemici; (2) direct, în țesuturile moi afectate, în situațiile care impun aceasta; (3) intraarticular și periarticular, în cazul artritelor; (4) intralezional, în diversele afecțiuni dermatologice și (5) local, în anumite afecțiuni inflamatorii și chistice ale piciorului.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele sunt variabile și trebuie individualizate în funcție de afecțiune, de severitatea acesteia și de răspunsul pacientului.

Doza inițială trebuie menținută sau ajustată până în momentul în care se observă apariția unui răspuns satisfăcător. Dacă într-un interval de timp rezonabil nu se obține un răspuns clinic satisfăcător, tratamentul cu Diprophos suspensie se va întrerupe, fiind necesară înstituirea unui alt tratament adecvat.

Mod de administrare

Administrare sistemică

În terapia sistemică, tratamentul se începe cu 1 – 2 ml, în majoritatea afecțiunilor și se repetă, dacă este necesar. Administrarea se face prin injecție intramusculară (i.m.) profundă în regiunea fesieră. Dozajul și frecvența administrării depind de severitatea afecțiunii și de răspunsul terapeutic. În afecțiuni severe, cum este lupus eritematos sau status astmaticus, care au fost rezolvate prin proceduri adecvate de resuscitare, poate fi necesară o doză inițială de 2 ml.

O mare diversitate de afecțiuni dermatologice răspund în mod eficient la administrarea intramusculară a 1 ml Diprophos suspensie, repetată în funcție de răspunsul terapeutic.

În cazul tulburărilor de la nivelul tractului respirator, s-a semnalat ameliorarea simptomelor bolii la câteva ore de la administrarea intramusculară a medicamentului Diprophos suspensie. Prin administrarea unei doze de 1 – 2 ml se obține controlul eficient al simptomelor în cazul unor afecțiuni, cum sunt: astmul bronșic, febra fânului, bronșita alergică și rinita alergică.

În tratamentul bursitelor acute sau cronice, se obțin rezultate foarte bune prin administrarea intramusculară a unei doze de 1 – 2 ml Diprophos suspensie, repetată dacă este necesar.

Administrare locală

Utilizarea în asociere cu un anesteziec local este rareori necesară. Dacă însă se dorește administrarea în asociere cu un anesteziec local, Diprophos suspensie poate fi amestecat (în seringă) cu clorhidrat de procaină sau lidocaină 1% sau 2%, utilizând formule care nu conțin parabeni. Pot fi folosite și anesteziice locale similare. Trebuie evitate anesteziicele care conțin metilparaben, propilparaben, fenol etc. Se extrage mai întâi din fiolă în seringă doza necesară de Diprophos suspensie. Apoi, se extrage anesteziicul local, seringă agitându-se scurt și energic.

În bursita acută subdeltoidiană, subacromială, olecraniană și prepatelară, administrarea intrabursală a 1 - 2 ml Diprophos suspensie, poate conduce, în decurs de câteva ore, la ameliorarea durerilor și la restabilirea întregii game de mișcări. De îndată ce simptomele acute sunt controlate, bursita cronică poate fi tratată prin administrarea unor doze mici de Diprophos suspensie. În cazul unor afecțiuni acute cum sunt tenosinovita, tendinita și peritendinita, o injecție de Diprophos suspensie ar trebui să amelioreze simptomele bolii. În formele cronice ale acestor afecțiuni, poate fi necesară repetarea injecției, în funcție de starea fiecărui pacient.

După administrarea intraarticulară a unei doze de 0,5 – 2 ml Diprophos suspensie, în decurs de două până la patru ore, durerile și rigiditatea asociate poliartritei reumatoide și osteoartritei pot fi ameliorate. Durata ameliorării, cu variații mari în ambele afecțiuni, este de patru sau mai multe săptămâni în majoritatea cazurilor.

Administrarea intraarticulară a medicamentului Diprophos suspensie este bine tolerată în țesuturile articulare și periarticulare. Dozele recomandate pentru administrare intraarticulară sunt, după cum urmează: în articulațiile mari (genunchi, șold, umăr), 1 – 2 ml, în articulații medii (cot, încheietura mâinii, gleznă), 0,5 – 1 ml, iar în articulațiile mici (picior, mână, torace), 0,25 – 0,5 ml.

Afecțiunile dermatologice pot răspunde la administrarea intralezională a medicamentului Diprophos suspensie. Răspunsul unor leziuni care nu sunt tratate direct poate fi datorat unui efect sistemic slab al medicamentului. În cazul tratamentului intralezional, se recomandă administrarea intradermică a unei doze de 0,2 ml/cm² de Diprophos suspensie, distribuită uniform, folosind o seringă de tuberculină și un ac de calibrul 26. Indiferent de numărul zonelor afectate, întreaga cantitate de Diprophos suspensie administrată pe săptămână nu trebuie să depășească 1 ml.

Diprophos suspensie poate fi folosit eficace în afecțiuni ale piciorului care răspund la tratamentul cu corticosteroizi. Bursita localizată sub *heloma durum* poate fi controlată prin administrarea a două injecții succesive de 0,25 ml fiecare. În anumite afecțiuni, cum sunt *hallux rigidus*, *digiti quinti varus* și artrita gutoasă acută, ameliorarea se instalează rapid. În cazul majorității injecțiilor, este recomandabilă utilizarea unei seringi de tuberculină și a unui ac de calibrul 25.

Doze recomandate a fi administrate la intervale de aproximativ o săptămână: bursită localizată sub *heloma durum* sau *molle*, 0,25 – 0,5 ml; bursită sub excrescența osoasă calcaneană, bursită localizată deasupra *hallux rigidus*, 0,5 ml; bursită deasupra *digiti quinti varus*, 0,5 ml; chist sinovial, 0,25 – 0,5 ml; metatarsalgie (nevralgia Morton), 0,25 – 0,5 ml; tenosinovită, 0,5 ml; periostită la nivelul osului cuboid, 0,5 ml; artrită gutoasă acută, 0,5 – 1 ml.

După obținerea unui răspuns favorabil, doza de întreținere adecvată se va determina prin scăderea treptată a dozei inițiale la intervale de timp adecvate, până în momentul în care se obține cea mai mică doză eficace.

Expunerea pacientului la situații de stres care nu au legătură cu boala existentă poate necesita o doză mai mare de Diprophos suspensie. În cazul în care, după aplicarea unui tratament de lungă durată, se pune problema întreruperii administrării medicamentului, doza trebuie micșorată treptat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la betametazonă, la alți corticosteroizi sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Toate stările infecțioase sistemice, cu excepția cazurilor selecționate de infecții.

Unele viroze în evoluție (hepatită, herpes, varicelă, zoster).

Stări psihotice necontrolate medicamentos.

Tulburări de coagulare, tratamente anticoagulante în curs.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diprophos nu este destinat administrării prin injecție intravenoasă.

În cazul injectării epidurale de corticosteroizi au fost raportate evenimente neurologice grave, unele conducând la deces. Evenimentele specifice raportate includ, dar nu sunt limitate la, infarct al măduvei spinării, paraplegie, tetraplegie, orbire corticală și accident vascular cerebral. Aceste evenimente neurologice grave au fost raportate cu și fără utilizarea fluoroscopiei. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării epidurale de corticosteroizi, iar corticosteroizii nu sunt aprobați pentru această utilizare.

Cazuri rare de reacții anafilactoide/anafilactice cu posibilitate de apariție a șocului s-au observat la pacienții cărora li s-a administrat tratament parenteral cu corticosteroizi. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate la pacienții care prezintă antecedente de reacții alergice la corticosteroizi. La utilizarea medicamentului Diprophos suspensie este obligatorie aplicarea cu strictețe a unei tehnici aseptice.

În cazul pacienților care prezintă purpură trombocitopenică idiopatică, administrarea intramusculară a produsului Diprophos se va face cu precauție.

Pentru a evita atrofierea locală a țesutului, administrarea corticosteroidilor se va face prin injecții intramusculare profunde în mase musculare mari.

Administrarea unui corticosteroid prin injecții în țesuturile moi, intralezional și intraarticular poate produce atât efecte sistemice, cât și locale.

Pentru a exclude posibilitatea prezenței unui proces septic, este necesară examinarea oricărui lichid articular prezent. Se va evita injectarea locală într-o articulație anterior infectată. O creștere semnificativă a durerii și tumefacției locale, restricția suplimentară a mobilității articulare, febra și starea de rău sunt sugestive pentru artrita septică. În cazul în care diagnosticul de sepsis este confirmat, trebuie instituit tratament antimicrobian adecvat.

Corticosteroidii nu se vor injecta în articulațiile cu instabilitate, în zonele infectate sau în spațiile intravertebrale. Injecțiile făcute în mod repetat în articulațiile care prezintă osteoartrită pot accentua leziunile de la nivelul articulațiilor. Trebuie evitată injectarea corticosteroidilor direct în țesutul tendinos, întrucât aceasta poate conduce la apariția rupturii de tendon.

În urma tratamentului cu corticosteroidi administrați intraarticular, trebuie luate măsuri de precauție de către pacient pentru a evita suprasolicitarea articulației la care a fost obținut un beneficiu simptomatic.

În cazul tratamentului de lungă durată cu corticosteroidi, trecerea de la administrarea parenterală la administrarea pe cale orală a medicamentului trebuie avută în vedere după evaluarea atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale.

Pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de remisiunea sau exacerbarea procesului patologic, răspunsul individual al pacientului la tratament și expunerea pacientului la stres emoțional sau fizic, cum este infecția gravă, intervenția chirurgicală sau traumatismul. Monitorizarea poate fi necesară pe o perioadă de până la un an de la încetarea tratamentului cu corticosteroidi, pe termen lung sau în doze mari.

Corticosteroidii pot masca unele semne ale infecției și noi infecții pot apărea în timpul utilizării. Atunci când se utilizează corticosteroidi, este posibil să apară scăderea rezistenței și incapacitatea de a localiza infecția.

Utilizarea îndelungată a corticosteroidilor poate produce cataracte subcapsulare posterioare (în special la copii), glaucom, cu lezarea posibilă a nervului optic, precum și agravarea infecțiilor oculare secundare produse de fungi sau virusuri. Periodic, se vor efectua examene oftalmologice, în special în cazul pacienților cărora li s-a administrat un tratament de lungă durată (peste șase săptămâni).

Dozele medii și mari de corticosteroidi pot provoca creșterea tensiunii arteriale, retenție hidrosalină, precum și eliminarea excesivă a potasiului. Posibilitatea ca aceste efecte să apară este mai mică în cazul utilizării derivaților sintetici, exceptând situația în care aceștia se administrează în doze mari. În astfel de cazuri, pot fi necesare instituirea unui regim restrictiv privind consumul de sare și suplimentarea potasiului. Toți corticosteroidii intensifică eliminarea calciului.

În timpul tratamentului cu corticosteroidi, pacienților nu li se va administra vaccin antivariolic. Datorită posibilității de apariție a unor complicații neurologice și a absenței răspunsului anticorpilor, pacienții care primesc tratament cu corticosteroidi, în special în doze mari, nu vor fi supuși altor proceduri de imunizare.

Cu toate acestea, procedurile de imunizare pot fi efectuate la pacienți care primesc corticosteroidi ca tratament de substituție, de exemplu în boala Addison.

Pacienții care primesc doze imunosupresoare de corticosteroizi trebuie avertizați să evite expunerea la varicelă sau rujeolă, și dacă expunerea a avut loc, să solicite asistență medicală. Acest lucru are o importanță deosebită la copii și adolescenți.

Tratamentul cu corticosteroizi în tuberculoza activă trebuie limitat doar la cazurile de tuberculoză fulminantă sau diseminată, în care corticosteroizii sunt utilizați în asociere cu o schemă terapeutică antituberculoasă adecvată.

În cazul în care corticosteroizii sunt indicați la pacienții cu tuberculoză latentă sau reactivitate la tuberculină, este necesară o monitorizare atentă, deoarece este posibil să apară reactivarea bolii. În timpul tratamentului prelungit cu corticosteroizi, pacienții trebuie să primească chimioprofilaxie. În cazul în care rifampicina se utilizează în cadrul unui program chimioprofilactic, trebuie luat în considerare efectul acesteia de intensificare a clearance-ului metabolic hepatic al corticosteroizilor; poate fi necesară ajustarea dozei de corticosteroid.

Pentru a controla afecțiunea pentru care se instituie tratamentul, trebuie să se folosească doza minimă posibilă de corticosteroid; dacă este posibilă reducerea dozei, aceasta trebuie să se facă treptat.

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară indusă de medicament poate fi provocată de întreruperea prea rapidă a administrării corticosteroidului și poate fi diminuată prin reducerea treptată a dozei. Această insuficiență relativă poate persista timp de luni de zile după întreruperea tratamentului; de aceea, dacă în această perioadă apare stres, corticoterapia trebuie reinstaurată. Dacă pacientul primește deja corticosteroizi, poate fi necesară creșterea dozei.

Deoarece secreția de mineralocorticoizi poate fi afectată, trebuie administrate concomitent sare și/sau un mineralocorticoid.

Efectul corticosteroizilor este potențat la pacienții care au hipotiroidie sau la cei cu ciroză. Datorită posibilității apariției perforației corneene, la pacienții cu herpes simplex ocular se recomandă utilizarea atentă a corticosteroizilor.

Tratamentul cu corticosteroizi poate determina tulburări psihice. Instabilitatea emoțională sau tendințele psihotice preexistente pot fi agravate de corticosteroizi.

Corticosteroizii se vor utiliza cu prudență în: colită ulceroasă nespecifică, dacă există o iminență de perforație, abces sau altă infecție piogenă iminentă; diverticulită; anastomoze intestinale recente; ulcer gastro-duodenal activ sau latent; insuficiență renală; hipertensiune arterială; osteoporoză și *miastenia gravis*.

Deoarece complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi sunt dependente de doza, amplitudinea și durata tratamentului, o decizie trebuie luată pentru fiecare pacient în urma evaluării raportului risc/beneficiu.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice (inclusiv intranazal, inhalator și intraocular) de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile ale tulburărilor de vedere care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRCS), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Copii și adolescenți

Deoarece administrarea corticosteroizilor poate să perturbe ratele de creștere și să inhibe producerea endogenă de corticosteroizi la nou-născuți și la copii, creșterea și dezvoltarea acestor pacienți care primesc tratament prelungit trebuie urmărite cu atenție.

Sportivi

Sportivii trebuie avertizați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Corticosteroidii pot altera motilitatea și numărul de spermatozoizi la unii pacienți.

Excipienți

Diprophos conține p-Hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-Hidroxibenzoat de propil (E 216) care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Diprophos conține alcool benzilic care nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Poate provoca reacții toxice și anafilactoide la sugari și copii cu vârsta sub 3 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicamentoase

Utilizarea în asociere cu fenobarbital, fenitoină, rifampicină sau efedrină poate intensifica metabolismul corticosteroidilor, diminuând efectele terapeutice ale acestora.

Pacienții cărora li se administrează simultan un corticosteroid și un estrogen trebuie urmăriți pentru a se observa posibila exacerbare a efectelor corticosteroidului.

Utilizarea corticosteroidilor în asociere cu substanțelor diuretice care provoacă depleția potasiului poate accentua hipokaliemia. Utilizarea concomitentă a corticosteroidilor și a glicozidelor cardiace poate crește posibilitatea apariției aritmiilor sau a toxicității digitale asociate hipokaliemiei. Corticosteroidii pot intensifica depleția potasiului determinată de amfotericina B. La toți pacienții care utilizează oricare dintre aceste combinații medicamentoase, trebuie monitorizate cu atenție valorile electroliților serici, în special valorile de potasiu.

Utilizarea corticosteroidilor în asociere cu anticoagulante de tip cumarinic poate să amplifice sau să diminueze efectele anticoagulante, fiind posibilă necesitatea ajustării dozei.

Efectele combinate ale antiinflamatoarelor nesteroidiene sau ale alcoolului cu glucocorticoizii pot conduce la creșterea frecvenței apariției și a severității ulcerății gastrointestinale.

Corticosteroidii pot diminua concentrațiile sanguine de salicilat. Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu atenție în combinație cu corticosteroidii în hipoprotrombinemie.

În cazul administrării de corticosteroidi la pacienții diabetici, pot fi necesare ajustări ale dozelor de medicamente antidiabetice.

Tratamentul în asociere cu glucocorticoizi poate inhiba răspunsul la somatotropină. Trebuie evitate dozele de betametazonă care depășesc 300 - 400 μg (0,3 - 0,45 mg) pe metru pătrat de suprafață corporală, per zi, în timpul administrării somatotropinei.

Este de așteptat ca tratamentul în asociere cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea în asociere trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroidi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroidi.

Interacțiuni cu testele de laborator

Corticosteroidii pot afecta testul cu nitro-blue tetrazoliu pentru depistarea infecțiilor bacteriene și pot produce rezultate fals negative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece nu s-au efectuat studii clinice controlate privind efectul corticosteroidilor asupra funcției de reproducere la om, utilizarea prin injecție a Diprophos în timpul sarcinii sau la femeile de vârstă fertilă necesită ca posibilele beneficii ale medicamentului să fie evaluate comparativ cu riscul potențial

pentru mamă și făt. Copiii născuți de mame cărora li s-au administrat doze mari de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie urmăriți cu atenție pentru a se observa posibilele semne de hipoadrenalism.

Alăptarea

La om, corticosteroizii traversează bariera feto-placentară și se excretă în laptele matern. Datorită posibilității apariției unor reacții adverse nedorite provocate de injectarea Diprophos la sugari, trebuie să se decidă dacă este necesar să se întrerupă fie alăptarea, fie tratamentul, având în vedere importanța medicamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Diprophos suspensie nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la Diprophos suspensie, care au fost similare celor semnalate în cazul altor corticosteroizi, sunt dependente atât de doză, cât și de durata tratamentului. De obicei, aceste reacții pot fi eliminate sau diminuate prin reducerea dozei; în general, aceasta este preferabilă sistării tratamentului cu Diprophos suspensie.

Tulburări hidroelectrolitice: retenție de sodiu, pierderi de potasiu, alcaloză hipokaliemică; retenție hidrică; insuficiență cardiacă congestivă la pacienții sensibili; hipertensiune arterială.

Musculo-scheletice: scăderea forței musculare, miopatie cortizonică, hipotrofie musculară; agravarea simptomatologiei în *miastenia gravis*; osteoporoză; fracturi vertebrale prin compresie; necroză aseptică a capului femural și a celui humeral; fractură patologică a oaselor lungi; ruptură de tendon; instabilitate articulară (provocată de injecții intraarticulare repetate).

Gastro-intestinale: sughiț; ulcer gastro-duodenal, cu posibilitatea apariției ulterioare a perforației și a hemoragiei; pancreatită; distensie abdominală; esofagită ulceroasă.

Dermatologice: întâzieri în vindecarea rănilor; atrofie cutanată; subțierea pielii care devine astfel fragilă; peteșii și echimoze; eritem facial; transpirații abundente; reacții diminuate la testările cutanate; reacții cum sunt dermatită alergică, urticarie, edem angioneurotic.

Neurologice: convulsii, hipertensiune intracraniană cu edem papilar (pseudotumor cerebri), de obicei după tratament; vertij; cefalee, agravarea epilepsiei.

Endocrine: tulburări menstruale; status cushingoid; inhibarea dezvoltării fetale intrauterine sau a creșterii la copii; supresie secundară corticosuprarenaliană și hipofizară, în special în situații de stres, cum sunt: traumatismele, intervențiile chirurgicale sau bolile; toleranță scăzută la glucide, manifestări de diabet zaharat latent, creșterea necesarului de insulină sau de antidiabetice orale, la diabetici.

Oftalmice: cataractă subcapsulară posterioară; presiune intraoculară crescută, glaucom; exoftalmie, exacerbarea infecțiilor oftalmice virale sau fungice; vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Metabolice: balanță a azotului negativă datorată catabolismului proteic, lipomatoză, inclusiv lipomatoză mediastinală și lipomatoză epidurală care poate produce complicații neurologice; creștere în greutate.

Psihiatrice: euforie, labilitate emoțională; depresie severă cu manifestări psihotice; modificări de personalitate; hiperiritabilitate; insomnie, agravarea schizofreniei.

Cardiace: ruptură miocardică în urma unui infarct de miocard recent.

Alte reacții adverse: reacții anafilactoide sau de hipersensibilitate, reacții hipotensive sau de tip șoc.

Reacții adverse suplimentare legate de tratamentul cu corticosteroizi administrați parenteral includ cazuri rare de orbire asociate tratamentului intralezional la nivelul feței și capului, hiperpigmentare sau hipopigmentare, atrofie subcutanată și cutanată, abces steril, reacție locală postinjectare (în urma utilizării intraarticulare) și artropatie de tip Charcot.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Supradozajul acut al glucocorticoizilor, inclusiv al betametazonei, nu reprezintă, în mod normal, un pericol pentru viața pacientului. Exceptând situațiile în care se administrează doze extrem de mari, este puțin probabil ca supradozele de glucocorticoizi administrate timp de câteva zile să producă efecte dăunătoare, în absența unor contraindicații specifice, cum sunt cele privind pacienții cu diabet zaharat, glaucom sau ulcer gastro-duodenal activ sau pacienții tratați cu digitalice, anticoagulante de tip cumarinic sau diuretice care provoacă depleția potasiului.

Tratament

Complicațiile produse de efectele metabolice ale corticosteroizilor, de efectele nocive ale afecțiunii de bază sau ale celei concomitente sau complicațiile care rezultă din interacțiunile medicamentoase trebuie tratate corespunzător.

Trebuie să se mențină un aport adecvat de lichide și să se monitorizeze electroliții din ser și urină, acordându-se o atenție specială balanței sodiului și potasiului. Dacă este necesar, trebuie tratat dezechilibrul electrolitic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz sistemic, glucocorticoizi, cod ATC: H02AB01.

Diprophos este o combinație de esteri de betametazonă solubili și foarte puțin solubili, cu efecte antiinflamatorii, antireumatice și antialergice puternice, folosită în tratamentul tulburărilor care răspund la corticosteroizi. Acțiunea terapeutică promptă este realizată de fosfat sodic de betametazonă, un ester solubil care se absoarbe rapid după injecție. Acțiunea susținută este realizată de dipropionat de betametazonă care este doar puțin solubil și facilitează o absorbție lentă, controlând astfel simptomele o perioadă mai îndelungată de timp. Cristalele mici de dipropionat de betametazonă permit utilizarea unor ace subțiri (cu un calibru de până la 26) pentru administrare intradermică și intralezională.

Glucocorticoizii, cum este betametazona, produc efecte metabolice importante și variate și modifică răspunsul imun al organismului la diverși stimuli.

Betametazona are acțiune glucocorticoidă puternică și o acțiune mineralocorticoidă slabă.

Acțiune antiinflamatorie

Au fost evaluate comparativ efectele antiinflamatorii ale unei singure injecții intramusculare (i.m.), conținând fie 10 mg dipropionat de betametazonă, 10 mg fosfat sodic de betametazonă/acetat de betametazonă suspensie* (echivalent cu 6 mg betametazonă), fie 40 mg de 6 α -metilprednisolonă, la câini cu artrită indusă experimental prin injecție intrasinovială cu sodiu urat cristalizat. Simptomele de mers șchiopătat au fost diminuate, iar apariția lor a fost întârziată timp de 24 zile, în cazul injectării de

dipropionat de betametazonă, în comparație cu 8 zile, în cazul injectării de fosfat sodic de betametazonă/acetat de betametazonă și 10 zile, după injectarea de metilprednisolonă. Deoarece prezența microcristalelor de dipropionat de betametazonă a fost corelată cu durata acțiunii antiinflamatorii, s-a întreprins un studiu la șobolani. La șobolani necropsiați a fost semnalată prezența microcristalelor în fibrele musculare timp de 13 zile după o administrare intramusculară unică a 0,5 ml (5 mg) de dipropionat de betametazonă.

Teste privind supresia eozinofilelor

Administrarea intramusculară, la câini, a unei doze unice de 10 mg dipropionat de betametazonă, a diminuat numărul de eozinofile cu peste 50%, timp de 30 zile. O singură injecție intramusculară de fosfat sodic de betametazonă/acetat de betametazonă suspensie* (echivalent cu 6 mg betametazonă) sau 40 mg de 6 α - metilprednisolonă a produs la câini o scădere a eozinofilelor timp de numai 20 zile, respectiv de 10 zile.

Potențial timolitic

Acțiunea timolitică a dipropionatului de betametazonă a fost comparată cu cea a acetatului de prednisolon, a betametazonei și a esterilor de betametazonă selectați, administrați oral, la șoareci, o dată pe zi, timp de două zile. La 24 ore după administrarea celei de a doua doze, s-a observat că dipropionatul de betametazonă a fost de două ori mai puternic decât betametazona și de aproximativ 10 ori mai puternic decât acetatul de prednisolon, pe baza greutății timice ca index al activității.

Șobolani corticosuprarenalectomizați

Timpul de supraviețuire a fost evaluat la șobolani corticosuprarenalectomizați cărora li s-a administrat o singură injecție subcutanată de 0,25 mg dipropionat de betametazonă, betametazonă alcool sau acetat de betametazonă. Cei trei corticosteroizi au avut acțiuni protectoare similare.

Acțiune glucogenă

Acțiunea glucogenă a unei singure injecții intramusculare de dipropionat de betametazonă a fost comparată cu cea a betametazonei și a altor corticosteroizi testați la viței. Nivelele inițiale ale glicemiei s-au măsurat cu până la 48 ore înaintea administrării dozei și cel puțin o dată pe zi postinjecție. Acțiunea glucogenă a dipropionatului de betametazonă s-a dovedit a fi ușor mai scăzută decât cea a betametazonei, dar mai crescută decât a betametazonei 17-butirat. Nu au existat diferențe semnificative între betametazonă, dexametazonă și dexametazonă 21-nicotinat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Analogii corticosuprarenali sintetici, inclusiv dipropionatul de betametazonă și fosfatul sodic de betametazonă, sunt absorbiți de la locul de injectare și produc efecte terapeutice locale și sistemice, precum și alte efecte farmacologice.

Metabolizare

La fel ca și ceilalți glucocorticoizi, betametazona este metabolizată în ficat. Din punct de vedere chimic, betametazona diferă suficient de mult de corticosteroizii naturali pentru a-i afecta metabolismul.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al betametazonei administrate oral sau parenteral este de ≥ 300 minute, în comparație cu cel al hidrocortizonului, care este de aproximativ 90 minute.

Timpul de înjumătățire al betametazonei administrată sistemic este de ≥ 300 minute, iar timpul de înjumătățire biologic este de 36-54 ore.

Combinatia de dipropionat de betametazonă/fosfat sodic de betametazonă

Unui număr de șase subiecți adulți li s-a administrat intramuscular betametazonă marcată cu tritium, după cum urmează: doi au primit 5 mg dipropionat de betametazonă marcată, doi au primit 1,66 mg fosfat sodic de betametazonă marcată, iar doi au primit o combinație de 5 mg dipropionat de betametazonă suspensie marcată plus 2 mg fosfat sodic de betametazonă soluție nemarcată (Diprophos suspensie).

În cadrul acestui studiu, fosfatul sodic de betametazonă administrat intramuscular a fost rapid absorbit și hidrolizat imediat, atingând concentrația plasmatică maximă după 60 minute. Fosfatul sodic de betametazonă a fost excretat aproape complet în prima zi de la administrare; după două zile s-a eliminat foarte puțină substanță marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitate s-a regăsit în urină. Pe de altă parte, dipropionatul de betametazonă a fost absorbit foarte lent, s-a metabolizat treptat și a fost excretată parțial după mai mult de 10 zile. Totuși, mare parte din radioactivitate s-a eliminat după 7-8 zile. În mod similar, în cazul administrării combinației (Diprofos *suspensie*), aproximativ 40% din radioactivitate a fost excretată în 10 zile, cea mai mare parte fiind eliminată în cea de-a șaptea zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Dipropionat de betametazonă

Studiile privind manifestările toxice la administrarea unor doze unice intramusculare de dipropionat de betametazonă s-au efectuat la șoarece, șobolan, iepure și câine; studiile privind manifestările toxice care apar după administrarea pe cale orală a unei doze unice s-au efectuat la șoarece, șobolan, cobai și câine. Valorile DL₅₀, cu interval de confidență de 95%, au fost după cum urmează:

Specia	Intramuscular	Oral
Șoarece	60,7 - 94,1 mg/kg	> 2000 mg/kg
Șobolan	> 100 mg/kg	> 6240 mg/kg
Iepure	2,5 - 5,0 mg/kg	-
Cobai	-	> 2000 mg/kg
Câine	> 29,8 mg/kg	> 780 mg/kg

Un studiu, cu durata de un an, privind toxicitatea dipropionatului de betametazonă administrat intramuscular la șobolan, fie o dată pe săptămână (0,5 mg/kg sau 3,5 mg/kg), fie o dată la 2 săptămâni (1,5 mg/kg sau 3 mg/kg), a demonstrat că dipropionatul de betametazonă este bine tolerat. La locul de injectare a apărut o ușoară iritație tisulară; s-au observat efecte corticosteroidice sistemice ușoare și dependente de doză. Nu s-au semnalat manifestări toxice sau indicii ale unei acțiuni carcinogene.

S-a întreprins un studiu cu durata de un an privind toxicitatea în administrare intramusculară a dipropionatului de betametazonă la câine, în două scheme terapeutice: o dată pe săptămână, 0,05 mg/kg sau 0,10 mg/kg sau o dată la două săptămâni, 0,05 mg/kg, 0,10 mg/kg sau 0,25 mg/kg. S-au semnalat doar efecte fiziologice dependente de doză, cum sunt: eozinopenie, poliurie și atrofie corticosuprarenaliană. Nu au fost înregistrate efecte toxice.

La șobolan s-au administrat intramuscular doze zilnice de 1 mg/kg sau 2 mg/kg dipropionat de betametazonă, începând din ziua a 6-a până în ziua a 15-a de la împerechere. Nu s-au observat efecte toxice nici la femele, nici la descendenți.

Fosfat sodic de betametazonă

S-au efectuat studii privind administrarea parenterală a unei doze unice de fosfat sodic de betametazonă la șoarece, șobolan și câine și oral, la șoarece. Nu s-au observat diferențe semnificative între specii.

La șobolan și șoarece, valorile DL₅₀ au fost similare (aproximativ 900 mg/kg) în cazul administrării intraperitoneale, subcutanate, intravenoase sau intramusculare a fosfatului de betametazonă. După administrarea pe cale orală la șoarece, valoarea DL₅₀ a fost de 1460 mg/kg. La rozătoare, simptomatologia a inclus hipoactivitate, ptoză, polidipsie, poliurie și scăderea forței musculare.

Betametazona a avut efecte teratogene la șobolan și iepure după injectarea sub formă de fosfat sodic de betametazonă în doze de două ori mai mari decât doza administrată la om. Malformația predominantă care s-a semnalat a fost palatoschizis. Capacitatea corticosteroidelor de a provoca această malformație la multe specii de animale a fost stabilită cu certitudine. Administrat în doze de patru până la de opt ori mai mari decât doza administrată la om, fosfatul sodic de betametazonă are efecte embriocide la șobolan și la iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenofosfat disodic dihidrat
Clorură de sodiu
Edetat disodic
Polisorbat 80
Alcool benzilic
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de propil (E 216)
Carmeloză sodică
Macrogol (E 3350)
Acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă tip I a câte 1 ml suspensie injectabilă
Cutie cu 1 fiolă din sticlă tip I cu 1 ml suspensie injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se agita energic înainte de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9844/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2021