

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diprophos

injekčná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter injekčnej suspenzie obsahuje 5 mg betametazónu (ako betametazóndipropionát) a 2 mg betametazónu (ako sodnú soľ betametazónfosfátu) v sterilnom, pufrovanom a konzervovanom vehikule.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý mililiter obsahuje 1,30 mg metylparahydroxybenzoátu (E218) a 0,20 mg propylparahydroxybenzoátu (E216).

Každý mililiter obsahuje 9,00 mg benzylalkoholu.

Každý mililiter obsahuje 3,29 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia

Číry, bezfarebný, slabo viskózný roztok obsahujúci ľahko roztrepatelné biele až takmer biele mikrokryštály, bez cudzorodých častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Injekčná suspenzia Diprophos je indikovaná na liečbu akútnych a chronických ochorení odpovedajúcich na kortikosteroidovú liečbu. Kortikosteroidová hormonálna liečba je doplnkom a nie náhradou konvenčnej liečby.

Muskuloskeletálne ochorenia a ochorenia mäkkých tkanív: reumatoidná artritída, osteoartróza, burzitída, ankylozujúca spondylitída, epikondylitída, radikulitída, kokcygodýnia, ischias, lumbago, tortikolis, gangliové cysty, exostóza, fascitída.

Alergické ochorenia: chronická bronchiálna astma (vrátane doplnkovej liečby status asthmaticus), senná nádcha, angioneurotický edém, alergická bronchitída, sezónna alebo celoročná alergická rinitída, reakcie na lieky, sérová choroba, uštipnutia hmyzom.

Ochorenia kože: atopická dermatitída (eczema nummulare), neurodermatitída (ohraničený lichen simplex), kontaktná dermatitída, ťažká solárna dermatitída, urtikária, hypertrofický lichen planus, lipidná diabetická nekrobióza, alopecia areata, diskoidný lupus erythematosus, psoriáza, keloidy, pemfigus, herpetiformná dermatitída, cystické akné.

Kolagénové ochorenia: diseminovaný lupus erythematosus, sklerodermia, dermatomyozitída, nodózna periarteritída.

Neoplastické ochorenia: paliatívna liečba leukémií a lymfómov u dospelých, akútna leukémia u detí.

Iné ochorenia: adrenogenitálny syndróm, ulcerózna kolitída, regionálna ileitída, sprue, podiatrické poruchy (burzitída pod heloma durum, hallux rigidus, digiti quinti varus), postihnutia vyžadujúce subkonjunktívnu injekciu, krvná dyskrázia odpovedajúca na kortikosteroidy, nefritída a nefrotický syndróm.

Primárna alebo sekundárna adrenokortikálna insuficiencia sa môže liečiť injekčnou suspenziou Diprophos, ale táto liečba má byť doplnená mineralokortikoidmi, ak je to vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Požiadavky na dávkovanie sú rôzne a musia byť individualizované na základe špecifického ochorenia, jeho závažnosti a odpovede pacienta.

Úvodná dávka sa má udržiavať alebo upravovať až dotedy, kým sa nepozoruje uspokojivá odpoveď. Ak sa po dostatočnom časovom období nedostaví uspokojivá klinická odpoveď, liečba Diprophosom sa má ukončiť a má sa začať s inou vhodnou liečbou.

Systémové podávanie: Pri systémovej terapii sa liečba pri väčšine ochorení začína 1 až 2 ml a podľa potreby sa opakuje. Spôsob podávania je hlbokou intramuskulárnou (i.m.) injekciou do gluteálnej oblasti. Veľkosť dávky a frekvencia podávania závisia od závažnosti pacientovho ochorenia a jeho odpovede na liečbu. V úvode liečby ťažkých ochorení, ako je lupus erythematosus alebo status asthmaticus, ktorý bol zvládnutý príslušnými život zachraňujúcimi procedúrami, môže byť potrebné podanie 2 ml.

Široká škála dermatologických ochorení efektívne odpovedá na i.m. injekciu 1 ml Diprophosu, ktorá sa opakuje na základe odpovede na liečbu.

Pri ochoreniach respiračného traktu sa ústup príznakov objavil počas niekoľkých hodín po i.m. injekcii Diprophosu. Účinná kontrola príznakov s 1 až 2 ml sa dosahuje pri bronchiálnej astme, sennej nádche, alergickej bronchitíde a alergickej rinitíde.

V liečbe akútnej alebo chronickej burzitídy sa dosahujú vynikajúce výsledky podaním 1 až 2 ml Diprophosu formou i.m. injekcie, ktorá sa podľa potreby opakuje.

Lokálne podávanie: Len zriedka je nevyhnutné súbežné použitie lokálneho anestetika. Ak sa vyžaduje súbežné podanie lokálneho anestetika, pozri ďalšie informácie v časti 6.6.

V prípade akútnej subdeltoidnej, subakromiálnej, prepatelárnej burzitídy a burzitídy olekranu môže intraburzálna injekcia 1 až 2 ml Diprophosu zmierniť bolesť a znovu obnoviť celkovú hybnosť v priebehu niekoľkých hodín. Po zvládnutí akútnych príznakov sa chronická burzitída môže liečiť zníženou dávkou. Pri akútnej tendosynovitíde, tendinitíde a peritendinitíde by mala ochorenie zmierniť jedna injekcia Diprophosu. Pre chronické formy týchto ochorení môže byť nevyhnutné opakovať injekciu podľa toho, ako si to ochorenie vyžaduje.

Po intraartikulárnom podaní 0,5 až 2 ml Diprophosu sa môže úľava od bolesti, citlivosti na dotyk a stuhnutosti spojených s reumatoidnou artritídou alebo osteoartrózou dostaviť v priebehu dvoch až štyroch hodín. Vo väčšine prípadov trvá toto zmiernenie príznakov, ktoré má pri oboch ochoreniach širokú variabilitu, štyri alebo viac týždňov.

Intraartikulárne podanie Diprophosu je v kĺbe aj v periartikulárnom tkanive dobre tolerované. Odporúčané dávky pri intraartikulárnom podaní sú: veľké kĺby (koleno, bedrový kĺb, rameno) 1 až 2 ml, stredne veľké kĺby (lakte, zápästie, členok) 0,5 až 1 ml, malé kĺby (na nohách, rukách, hrudníku) 0,25 až 0,5 ml.

Dermatologické ochorenia môžu odpovedať na intraléziové podanie Diprophosu. Reakcia niektorých lézií, ktoré nie sú liečené priamo, môže byť vyvolaná miernym systémovým účinkom lieku. Pre intralézióvu liečbu sa odporúča intradermálna dávka 0,2 ml/cm² Diprophosu rovnomerne podaná tuberkulínovou striekačkou a ihlou s kalibrom 26. Celkové množstvo Diprophosu podané do všetkých miest počas jedného týždňa nemá presiahnuť 1 ml.

Diprophos sa môže účinne použiť pri ochoreniach chodidla odpovedajúcich na kortikosteroidovú liečbu. Burzitída pod heloma durum môže byť kontrolovaná dvoma po sebe nasledujúcimi injekciami, každá v dávke 0,25 ml. Pri niektorých ochoreniach, ako halux rigidus, digiti quinti varus a akútna dnová artritída, môže byť nástup úľavy rýchly. Pre väčšinu podaní je vhodná tuberkulínová striekačka s ihlou s kalibrom 25. Odporúčané dávky podávané v približne týždňových intervaloch sú: burzitída pod heloma durum alebo molle 0,25 až 0,5 ml, burzitída pod ostrohou calcanea 0,5 ml, burzitída nad hallux rigidus 0,5 ml, burzitída pri digiti quinti varus 0,5 ml, synoviálna cysta 0,25 až 0,5 ml, Mortonova neuralgia (metatarzalgia) 0,25 až 0,5 ml, tendosynovitída 0,5 ml, periostitída os cuboideum 0,5 ml, akútna dnová artritída 0,5 až 1 ml.

Po dosiahnutí priaznivej odpovede sa má stanoviť správna udržiavacia dávka znížením úvodnej dávky po malých čiastkach vo vhodných časových intervaloch, až kým sa nestanoví najnižšia dávka, ktorá udrží adekvátnu klinickú odpoveď.

Vystavenie pacienta stresovým situáciám nesúvisiacim s existujúcim ochorením môže viesť k nevyhnutnosti zvýšiť dávku Diprophosu. Ak sa má ukončiť dlhotrvajúca liečba týmto liekom, dávka sa má znižovať postupne.

Pediatrická populácia

Informácie týkajúce sa liečby u detí, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Injekčná suspenzia Diprophos sa odporúča na:

- intramuskulárne podanie pri ochoreniach odpovedajúcich na systémové kortikosteroidy,
- podanie priamo do postihnutých mäkkých tkanív v indikovaných prípadoch,
- intraartikulárne a periartikulárne podanie pri artritíde,
- intraléziové podanie pri rôznych dermatologických ochoreniach,
- lokálne podanie pri určitých zápalových a cystických poruchách chodidla.

4.3 Kontraindikácie

Diprophos je kontraindikovaný:

- u pacientov so systémovými mykotickými infekciami,
- u pacientov s precitlivosťou na betametazón, iné kortikosteroidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Injekčná suspenzia Diprophos nie je určená na intravenózne alebo subkutánne podanie.

Pri epidurálnom podaní kortikosteroidov sa hlásili závažné neurologické udalosti, niektoré končiace smrťou. Hlásené špecifické udalosti zahŕňajú, ale nie sú limitované na infarkt miechy, paraplégii, kvadruplégiu, kortikálnu slepotu a cievnu mozgovú príhodu. Tieto závažné neurologické udalosti sa

hlásili s použitím fluoroskopie a bez nej. Bezpečnosť a účinnosť epidurálneho podávania kortikosteroidov neboli stanovené a kortikosteroidy nie sú schválené na takéto použitie.

U pacientov dostávajúcich parenterálnu kortikosteroidovú liečbu sa v zriedkavých prípadoch objavili anafylaktoidné/anafylaktické reakcie s možnosťou šoku. U pacientov s alergickou reakciou na kortikosteroidy v anamnéze je potrebné urobiť vhodné preventívne opatrenia.

Po podávaní systémových kortikosteroidov bola hlásená feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna. Pacientom, u ktorých existuje podozrenie alebo u ktorých sa zistil feochromocytóm, majú byť kortikosteroidy podávané až po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika.

Pri používaní Diprophosu je povinné dodržiavať prísnu aseptickú techniku.

Pri intramuskulárnom podávaní Diprophosu pacientom s idiopatickou trombocytopenickou purpurou je potrebná opatrnosť.

Intramuskulárna injekcia kortikosteroidov sa má podávať hlboko do veľkých svalov, aby sa predišlo lokálnej atrofii tkaniva.

Podávanie kortikosteroidov do mäkkých tkanív, do lézií a do kĺbov môže vyvolať systémové, ako aj lokálne účinky.

Je nevyhnutné vyšetriť akúkoľvek tekutinu prítomnú v kĺbe na vylúčenie septického procesu. Treba sa vyvarovať lokálnej injekcii do predtým infikovaného kĺbu. Výrazný nárast bolesti a lokálneho opuchu, ďalšie obmedzenie hybnosti kĺbu, horúčka a malátnosť naznačujú prítomnosť septickej artritídy. Ak sa diagnóza sepsy potvrdí, je potrebné začať s vhodnou antimikrobiálnou liečbou.

Kortikosteroidy sa nemajú podávať do nestabilných kĺbov, infikovaných miest alebo medzistavcových priestorov. Opakované injekcie do kĺbov s osteoartrózou môžu zväčšiť deštrukciu kĺbu. Vyhýbajte sa podávaniu kortikosteroidov priamo do šliach, pretože toto neskôr viedlo k ich ruptúram.

Po intraartikulárnej kortikosteroidovej liečbe si má pacient dávať pozor a vyhýbať sa nadmernému používaniu kĺbu, v ktorom sa dosiahlo symptomatické zlepšenie.

Pri dlhodobej kortikosteroidovej liečbe je potrebné, po zhodnotení možných prínosov a rizík, zvážiť prechod z parenterálneho na perorálne podávanie.

Remisia alebo exacerbácia ochorenia, pacientova individuálna odpoveď na liečbu a expozícia pacienta emočnému alebo fyzickému stresu, ako je závažná infekcia, operácia alebo zranenie, si môže vyžadovať úpravu dávkovania. Pacienta je nevyhnutné sledovať až jeden rok po skončení dlhodobej alebo vysokodávkovej kortikosteroidovej liečby.

Kortikosteroidy môžu maskovať niektoré príznaky infekcie a počas ich používania sa môžu objaviť nové infekcie. Počas používania kortikosteroidov sa môže objaviť znížená rezistencia a neschopnosť lokalizovať infekciu.

Dlhodobé používanie kortikosteroidov môže spôsobiť posteriórne subkapsulárne katarakty (najmä u detí), glaukóm s možným poškodením optických nervov a môže zosilniť sekundárne mykotické alebo vírusové očné infekcie.

Štandardné a vysoké dávky kortikosteroidov môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, zadržiavanie soli a vody v organizme a zvýšenú exkréciu draslíka. Tieto účinky sú menej pravdepodobné pri použití syntetických derivátov, s výnimkou použitia vysokých dávok. Má sa zvážiť obmedzenie soli v diéte a doplnenie draslíka. Všetky kortikosteroidy zvyšujú exkréciu vápnika.

Počas liečby kortikosteroidmi pacienti nesmú dostať vakcínu proti pravým kiahňam. Pacienti dostávajúci kortikosteroidy, najmä vysoké dávky, sa nemajú podrobiť ani inej imunizácii, kvôli možnému riziku neurologických komplikácií a chýbaniu protilátkovej odpovede. Avšak u pacientov dostávajúcich kortikosteroidy ako náhradnú liečbu, napr. pri Addisonovej chorobe, sa imunizácia môže vykonať.

Pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívne dávky kortikosteroidov, treba upozorniť, aby sa vyhýbali styku s ovčiami kiahňami alebo osýpkami, a ak s nimi prídu do styku, aby vyhľadali lekársku pomoc. Toto má osobitný význam u detí.

Kortikosteroidová liečba pri aktívnej tuberkulóze sa má obmedziť na tie prípady fulminantnej alebo diseminovanej tuberkulózy, pri ktorých sa kortikosteroid používa na liečbu spolu s vhodným protituberkulóznym režimom.

Ak sú kortikosteroidy indikované u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reaktivitou, je nevyhnutné ich dôkladné pozorovanie, keďže môže dôjsť k reaktivácii ochorenia. Počas dlhodobej kortikosteroidovej liečby majú títo pacienti dostávať chemoprophylaxiu. Pri použití rifampicínu v chemoprophylaktickom programe sa má vziať do úvahy jeho zosilňujúci vplyv na pečeneňový klírens kortikosteroidov, čo si môže vyžadovať úpravu dávkovania kortikosteroidov.

Na udržanie liečeného ochorenia pod kontrolou sa má použiť najnižšia možná dávka kortikosteroidu. Ak je možné dávkovanie znižovať, má sa to robiť postupne.

Veľmi rýchle ukončenie liečby kortikosteroidmi môže viesť k liekmi indukovanej sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencii, čo je možné minimalizovať postupným znižovaním dávky. Takáto relatívna insuficiencia môže pretrvávajúť mesiace po ukončení liečby, preto sa má v prípade výskytu stresových situácií počas tohto obdobia znovu zaviesť kortikosteroidová liečba. Ak už pacient dostáva kortikosteroidy, dávkovanie sa môže zvýšiť. Keďže môže byť ovplyvnená aj sekrécia mineralokortikoidov, majú sa súbežne podávať soli a/alebo mineralokortikoidy.

U pacientov s hypotyreózou alebo cirhózou je účinok kortikosteroidov zosilnený.

U pacientov s očným herpesom simplex sa pre možnosť perforácie rohovky odporúča opatrné používanie kortikosteroidov.

Počas kortikosteroidovej liečby sa môžu objaviť psychické poruchy. Kortikosteroidy môžu zhoršiť už existujúcu emočnú nestabilitu alebo psychotické sklony.

Kortikosteroidy sa majú používať so zvýšenou opatrnosťou pri nešpecifickej ulceróznej kolitíde, ak je pravdepodobnosť hroziacej perforácie, abscesu alebo inej pyogénnej infekcie; divertikulitíde; čerstvých intestinálnych anastomózach; aktívnom alebo latentnom peptickom vrede; renálnej insuficiencii; hypertenzii; osteoporóze a myasthenii gravis.

Pretože komplikácie liečby kortikosteroidmi sú dávkovo závislé, u každého pacienta sa musí stanoviť veľkosť dávky a trvanie liečby na základe stanovenia pomeru prínosu a možného rizika.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov (vrátane intranazálneho, inhalačného a intraokulárneho). Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin porúch videnia, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pediatrická populácia

U dlhodobo liečených dojčiat a detí sa má starostlivo sledovať rast a vývoj, pretože podávanie kortikosteroidov môže narušiť rýchlosť rastu a inhibovať endogénnu tvorbu kortikosteroidov.

Pomocné látky

Diprofos obsahuje metylparahydroxybenzoát (E218) a propylparahydroxybenzoát (E216), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené) a výnimočne bronchospazmus. Tento liek obsahuje 9 mg benzylalkoholu v 1 ml injekčnej suspenzie. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. U malých detí je zvýšené riziko kvôli akumulácii. Vysoké množstvá sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, u malých detí a počas gravidity a dojčenia kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Pacienti na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Súbežné používanie fenobarbitalu, fenytoínu, rifampicínu alebo efedrínu môže zrýchliť metabolizmus kortikosteroidov, a tým znížiť ich terapeutický účinok.

Pacienti dostávajúci kortikosteroid aj estrogén majú byť sledovaní pre nadmerné kortikosteroidové účinky.

Súbežné používanie kortikosteroidov s diuretikami spôsobujúcimi depléciu draslíka môže zvýrazniť hypokaliémiu. Súbežné použitie kortikosteroidov so srdcovými glykozidmi môže zvýšiť pravdepodobnosť arytmií alebo toxicity srdcových glykozidov spojenej s hypokaliémiou. Kortikosteroidy môžu zosilniť depléciu draslíka vyvolanú amfotericínom B. U všetkých pacientov užívajúcich akúkoľvek z týchto kombinácií liekov je potrebné dôkladné sledovanie elektrolytov v sére, predovšetkým hladín draslíka.

Súčasné použitie kortikosteroidov s antikoagulantami kumarínového typu môže zvýšiť alebo znížiť antikoagulačný účinok a môže vyžadovať úpravu dávkovania.

Kombinované účinky nesteroidových protizápalových liekov alebo alkoholu s glukokortikoidmi môžu viesť k zvýšenému výskytu alebo zvýšenej závažnosti gastrointestinálnych ulcerácií.

Kortikosteroidy môžu znížiť koncentráciu salicylátov v krvi. V prípade hypoprotrombinémie sa má kyselina acetylsalicylová v spojení s kortikosteroidmi používať s opatnosťou.

Pri podávaní kortikosteroidov diabetikom môže byť nevyhnutné upraviť dávkovanie antidiabetického lieku.

Súbežná glukokortikoidná liečba môže inhibovať odpoveď na somatotropín.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane liekov obsahujúcich kobicistát, zvyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov.

Interakcie s výsledkami laboratórnych vyšetrení

Kortikosteroidy môžu spôsobiť falošne negatívne výsledky tetrazóliového testu na bakteriálnu infekciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pretože sa nevykonali kontrolované reprodukčné štúdie s kortikosteroidmi u ľudí, použitie Diprophosu počas gravidity alebo u žien v reprodukčnom veku si vyžaduje zváženie pomeru možných prínosov lieku a možných rizík pre matku a plod. Novorodenci matiek, ktoré dostávali počas gravidity veľké dávky kortikosteroidov, sa majú starostlivo sledovať pre príznaky hypoadrenalizmu.

Štúdie preukázali zvýšené riziko novorodeneckej hypoglykémie po krátkodobom podávaní betametazónu v antenatálnom období u žien, ktorým hrozí predčasný pôrod v neskorom štádiu tehotenstva.

Dojčenie

Pre možnosť nechcených nežiaducich účinkov Diprophosu u dojčených detí sa má rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo liečbu, pričom treba vziať do úvahy dôležitosť lieku pre matku.

Fertilita

Zdá sa, že kortikosteroidy môžu zvýšiť motilitu a počet spermií u mužov s infertilitou zápalového alebo autoimunitného pôvodu, no vo všeobecnosti sa im neprpisujú prospešné účinky na kvalitu semena u neplodných mužov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Diprophos nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sa hlásili s neznámou frekvenciou (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

Poruchy endokrinného systému: nepravidelná menštruácia, rozvoj cushingoidného syndrómu, potlačenie intrauterinného vývoja plodu alebo rastu dieťaťa po narodení, sekundárna neadekvátna nadobličková a pituitárna odpoveď najmä v období stresu (ako trauma, chirurgický zákrok alebo ochorenie), znížená tolerancia uhlíkovodíkov, prejavy latentného diabetes mellitus, zvýšená potreba inzulínu alebo perorálnych antidiabetík u diabetikov.

Poruchy tekutín a elektrolytov: retencia sodíka, straty draslíka, hypokaliemická alkalóza, retencia tekutín, kongestívne zlyhávanie srdca u náchylných pacientov, hypertenzia, negatívna dusíková bilancia v dôsledku katabolizmu bielkovín.

Psychické poruchy: eufória, zmeny nálady, ťažká depresia až zrejme psychotické prejavy, zmeny osobnosti, nespavosť.

Poruchy nervového systému: konvulzie, zvýšený intrakraniálny tlak s edémom papily očného nervu (pseudotumor cerebri) väčšinou po liečbe, vertigo, bolesť hlavy.

Poruchy oka: posteriórne subkapsulárne katarakty, zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm, exoftalmus, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu: štikútanie, peptický vred s možnosťou následnej perforácie a krvácania, pankreatitída, abdominálna distenzia, ulcerózna ezofagitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: zhoršené hojenie rán, atrofia kože, tenká fragilná koža, petéchie a ekchymózy, erytém tváre, zvýšené potenie, znížené reakcie na kožné testy, reakcie ako je alergická dermatitída, urtikária, angioneurotický edém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: svalová slabosť, kortikosteroidová myopatia, strata svalovej hmoty, zhoršenie príznakov myasthenie gravis, osteoporóza, kompresívne zlomeniny stavcov, aseptická nekróza hlavy humeru a femuru, patologické zlomeniny dlhých kostí, ruptúry šliach, nestabilita kĺbov (v dôsledku opakovaných intraartikulárnych injekcií).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: anafylaktoidné reakcie alebo reakcie z precitlivenosti a hypotenzné alebo šoku podobné reakcie.

Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s parenterálnou liečbou kortikosteroidmi zahŕňajú zriedkavé prípady slepoty súvisiace s intraléziou liečbou v oblasti tváre a hlavy, hyperpigmentáciu alebo hypopigmentáciu, subkutánnu a kutánnu atrofiu, sterilný absces, zápal po podaní injekcie (po intraartikulárnom podaní) a artropatiu podobnú Charcotovej.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky: Neočakáva sa, že akútne predávkovanie glukokortikoidmi vrátane betametazónu povedie k život ohrozujúcim situáciám. Okrem najextrémnejších dávok, niekoľkodňové podávanie nadmerných dávok glukokortikoidov pravdepodobne nespôsobí škodlivé účinky, ak nie sú prítomné špecifické kontraindikácie, ako u pacientov s diabetes mellitus, glaukómom alebo aktívnym peptickým vredom, alebo u pacientov užívajúcich lieky ako srdcové glykozidy, antikoagulačná kumarínového typu alebo diuretiká spôsobujúce depléciu draslíka.

Liečba: Komplikácie vyplývajúce z metabolických účinkov kortikosteroidov alebo zo škodlivých účinkov základného alebo sprievodného ochorenia alebo z liekových interakcií sa majú zvládať vhodným spôsobom.

Udržujte dostatočný príjem tekutín a monitorujte elektrolyty v sére a v moči, osobitnú pozornosť treba venovať rovnováhe sodíka a draslíka. Ak je to potrebné, treba poruchy elektrolytovej rovnováhy liečiť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy na systémové použitie, glukokortikoidy, ATC kód: H02AB01.

Liek Diprophos je kombináciou rozpustného a veľmi slabo rozpustného esteru betametazónu so silnými protizápalovými, antireumatickými a antialergickými účinkami pri liečbe ochorení odpovedajúcich na kortikosteroidy. Rýchla terapeutická aktivita sa dosahuje rozpustným esterom, sodnou soľou betametazónfosfátu, ktorý sa absorbuje rýchlo po podaní injekcie. Dlhodobejšiu aktivitu poskytuje betametazóndipropionát, ktorý je len slabo rozpustný a stáva sa depozitom pre pomalú absorpciu, čím kontroluje príznaky počas dlhého obdobia. Mikrokryštály betametazóndipropionátu umožňujú pri intradermálnom a intraléziom podaní použiť jemne kalibrovanú ihlu (do 26).

Glukokortikoidy, ako je betametazón, spôsobujú významné a rôzne metabolické účinky a menia imunitnú odpoveď organizmu na rôzne podnety.

Betametazón má vysokú glukokortikoidnú a miernu mineralokortikoidnú aktivitu.

Syntetické adrenokortikálne analógy, vrátane betametazóndipropionátu a sodnej soli betametazónfosfátu sa absorbujú z lokálnych miest podania injekcie a spôsobujú lokálne aj systémové terapeutické a iné farmakologické účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Intramuskulárna injekcia 1,0 ml Diprophosu spôsobí zmiernenie príznakov v priebehu niekoľkých hodín, v niektorých prípadoch v priebehu jednej hodiny. Dlhšia remisia príznakov tri a často štyri týždne sa pozorovala u značného počtu pacientov, ktorí dostali jednu intramuskulárnu injekciu Diprophosu.

Lokálna, intraartikulárna a periartikulárna injekcia Diprophosu vyvolala vo väčšine prípadov rýchle zmiernenie príznakov v priebehu 24 hodín, v niektorých prípadoch v priebehu niekoľkých hodín. Toto rýchle zmiernenie bolesti a opuchu a zlepšenie pohybu zvyčajne pretrváva vďaka dlhotrvajúcemu účinku betametazóndipropionátu počas obdobia štyroch alebo viac týždňov a môže byť trvalé pri spontánne ustupujúcich ochoreniach. Intraartikulárna injekcia Diprophosu dosahuje žiadanú lokálnu aktivitu s minimálnym alebo žiadnym systémovým účinkom, predovšetkým ako doplnujúca liečba pri kontrole artritických ochorení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecne

Tak, ako iné glukokortikoidy, aj betametazón sa metabolizuje v pečeni. Chemicky je betametazón dostatočne odlišný od prirodzených kortikosteroidov na to, aby ovplyvňovali jeho metabolizmus. Plazmatický polčas perorálne alebo parenterálne podaného betametazónu je ≥ 300 minút, na rozdiel od hydrokortizónu, pri ktorom je to približne 90 minút. U pacientov s ochorením pečene je klírens betametazónu nižší ako u zdravých osôb.

Zdá sa, že biologicky účinná hladina kortikosteroidu súvisí viac s neviazaným kortikosteroidom, ako s celkovou plazmatickou koncentráciou kortikosteroidu. Betametazón sa v značnej miere viaže na plazmatické bielkoviny (v priemere okolo 62,5 %), avšak pri normálnych hladinách v plazme je hydrokortizón viazaný na 89 %. Betametazón v koncentráciách až 100-krát vyšších ako koncentrácia hydrokortizónu neovplyvňuje viazanie hydrokortizónu, betametazón je viazaný najmä na albumín.

Nebol dokázaný žiadny špecifický vzťah medzi hladinou kortikosteroidov v krvi (celkovou alebo neviazanou) a terapeutickými účinkami, keďže farmakodynamické účinky kortikosteroidov pretrvávajú vo všeobecnosti dlhšie, ako je obdobie ich merateľných plazmatických hladín. Kým plazmatický polčas betametazónu podaného systémovo je ≥ 300 minút, biologický polčas je 36 až 54 hodín.

Kombinácia betametazóndipropionát/sodná soľ betametazónfosfátu

Šiestim zdravým mužom sa podali intramuskulárne injekcie trícim značeného betametazónu nasledujúcim spôsobom: dvaja dostali 5 mg značeného betametazóndipropionátu, dvaja dostali 1,66 mg značenej sodnej soli betametazónfosfátu a dvaja kombináciu 5 mg značeného betametazóndipropionátu (suspenzia) plus 2 mg neznačeného roztoku sodnej soli betametazónfosfátu (injekčná suspenzia Diprophos). V tejto štúdii bola sodná soľ betametazónfosfátu po intramuskulárnom podaní rýchlo absorbovaná a okamžite hydrolyzovaná, dosahujúc maximálne hladiny v krvi za 60 minút. Sodná soľ betametazónfosfátu bola takmer úplne vylúčená v prvý deň podania, len veľmi málo izotopom značenej sodnej soli betametazónfosfátu sa vylúčilo po druhom dni. Približne 80 % izotopom značenej sodnej soli betametazónfosfátu sa vylúčilo močom. Na druhej strane betametazóndipropionát sa absorboval veľmi pomaly, postupne sa metabolizoval a čiastočne sa

vylúčil za viac ako 10 dní. Väčšina izotopom značeného betametazónidipropionátu sa však vylúčila za 7 až 8 dní. Podobne, po podaní kombinácie (injekčná suspenzia Diprophos) sa približne 40 % izotopom značeného betametazónu vylúčilo do 10 dní, pričom väčšina sa vylúčila do 7. dňa. Po injekcii samotnej sodnej soli betametazónfosfátu bola plazmatická hladina kortizolu znížená počas 30 až 60 minút po podaní a v priebehu 4 hodín rýchlo klesala na bazálnu hodnotu. Vylučovanie 17-hydroxykortikosteroidu močom bolo ovplyvnené podobným spôsobom, avšak tento účinok nepokračoval dlhšie ako tri dni, po ktorých došlo k úprave u oboch osôb.

Podobne, ako sa pozorovalo po injekcii samotnej sodnej soli betametazónfosfátu, aj po injekcii betametazónidipropionátu samotného alebo v kombinácii s fosfátom (injekčná suspenzia Diprophos) bola plazmatická hladina kortizolu znížená počas 60 minút a v priebehu 4 hodín klesla na bazálnu hodnotu.

Vylučovanie 17-hydroxykortikosteroidu močom bolo zmenené počas 10-dňovej doby pozorovania u všetkých osôb dostávajúcich buď betametazónidipropionát samotný, alebo kombináciu (injekčná suspenzia Diprophos). Návrat k normálnej hodnote nastal u všetkých osôb medzi desiatym a devätnástym dňom po podaní lieku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Betametazónidipropionát

Štúdie toxicity s jednou intramuskulárnou dávkou betametazónidipropionátu sa vykonali na myšiach, potkanoch, králikoch a psoch. Štúdie toxicity s jednou perorálne podanou dávkou sa vykonali na myšiach, potkanoch, morčatách a psoch. Hodnoty LD₅₀ s 95 % intervalmi spoľahlivosti boli nasledujúce:

	<u>Intramuskulárne podanie</u>	<u>Perorálne podanie</u>
Myši	60,7 až 94,1 mg/kg	> 2 000 mg/kg
Potkany	> 100 mg/kg	> 6 240 mg/kg
Králiky	2,5 až 5,0 mg/kg	-----
Morčatá	-----	> 2 000 mg/kg
Psy	> 29,8 mg/kg	> 780 mg/kg

V štvortýždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní dostávali myši perorálne dávky 0,12; 0,36; 1,2 a 3,6 mg/kg betametazónidipropionátu. Pri žiadnej z dávok sa nepozorovali nezvyčajné toxické účinky. Všetky zmeny, súvisiace s farmakologickými účinkami kortikosteroidov (napr. dávkovo závislé zníženie prírastku telesnej hmotnosti, atrofia nadobličiek a týmusu, lymfopénia, hypoplázia lymfatických uzlín) boli reverzibilné počas obdobia dvoch týždňov rekonvalescencie.

Štvortýždňová štúdia toxicity po opakovanom podávaní u psov, dostávajúcich perorálne raz denne 0,05; 0,5 alebo 1 mg/kg betametazónidipropionátu, nepreukázala žiadne toxické účinky. Od dávky závislé hematologické, biochemické, fyziologické odchýlky, ako aj orgánové zmeny, boli typické pre podávanie kortikosteroidov a boli reverzibilné.

V dvojtýždňovej štúdii toxicity u potkanov sa betametazónidipropionát podával i.m. raz denne (buď 0,05; 0,15 alebo 0,5 mg/kg) alebo raz týždenne (buď 0,35; 1,0 alebo 3,5 mg/kg). Nevyskytli sa žiadne iné zmeny okrem tých, ktoré sú očakávané pri kortikosteroidoch, ako sú dávkovo závislé zníženie prírastku telesnej hmotnosti, atrofia nadobličiek a týmusu, lymfopénia, hypoplázia lymfatických uzlín.

V dvojtýždňovej štúdii toxicity pozostávajúcej z dvoch jednorazových i.m. injekcií raz týždenne sa podávalo 0,35; 1,0 alebo 3,5 mg/kg betametazónidipropionátu do zadných stehenných svalov psov. Preukázalo sa, že betametazónidipropionát má systémové účinky s predĺženým účinkom, zrejme v dôsledku depozície v mieste podania injekcie. Nežiaduce účinky boli minimálne, pozorovala sa mierna retencia soli, diuréza a dehydratácia kože. Svalová atrofia nebola evidentná, u jedného zvierat'a s vysokou dávkou sa vyskytla atrofia semenníkov.

V trinásťtýždňovej štúdiu toxicity u potkanov, dostávajúcich raz týždenne i.m. dávky 0,1; 0,5 alebo 1,0 mg/kg betametazón-dipropionátu, bol skúšaný liek dobre tolerovaný. Mortalita vo všetkých skupinách dostávajúcich liek bola nízka, vyskytli sa typické účinky kortikosteroidov, ako napríklad zníženie prírastku telesnej hmotnosti a involúcia lymfatických žliaz, napr. sleziny a týmusu.

Dvojmesačná štúdia zisťujúca potenciál spôsobiť hepatálnu toxicitu sa vykonala na králikoch, dostávajúcich raz týždenne i.m. injekciu 1 mg/kg betametazón-dipropionátu. Skúšaný liek vyvolal vznik rozsiahlej steatózy, ktorá bola reverzibilná po období rekonvalescencie. Zdá sa, že je to druho-vo špecifický účinok betametazón-dipropionátu.

V trojmesačnej štúdiu toxicity u králikov, dostávajúcich raz týždenne i.m. injekciu 0,1; 0,5 alebo 1 mg/kg betametazón-dipropionátu, sa ukázala dobrá tolerancia lieku pri dávke 0,1 mg/kg. Pri dávkach 0,5 a 1,0 mg/kg sa vyskytli pečňové lézie (steatóza pečene), zdá sa, že ide o dávkovo závislý účinok podávania betametazón-dipropionátu u králikov.

Jednoročná štúdia toxicity betametazón-dipropionátu podávaného i.m. potkanom raz týždenne v dávke 0,5 alebo 3,5 mg/kg alebo raz každý druhý týždeň v dávkach 1,5 alebo 3,0 mg/kg ukázala dobré tolerovanie betametazón-dipropionátu. V mieste podania injekcie sa objavila minimálna iritácia lokálnych tkanív, pozorovali sa mierne, dávkovo závislé systémové účinky kortikosteroidov. Nepozorovala sa žiadna toxicita alebo náznak karcinogénnej aktivity.

Jednoročná štúdia toxicity u psov sa vykonala s betametazón-dipropionátom podávaným i.m. v dvoch dávkovacích režimoch: buď raz týždenne v dávke 0,05 alebo 0,10 mg/kg, alebo raz za dva týždne v dávke 0,05; 0,10 alebo 0,25 mg/kg. Pozorovali sa iba dávkovo závislé fyziologické účinky, napr. eozinopénia, polyúria a adrenokortikálna atrofia. Neobjavili sa žiadne toxické účinky.

Samiciam králikov sa i.m. podalo buď 0,015 alebo 0,05 mg/kg betametazón-dipropionátu alebo 0,05 mg/kg metylprednizolónacetátu (ako pozitívna kontrola) každý druhý deň od 6. dňa až do 18. dňa po spárení. Na 30. deň boli králiky usmrtené a potomstvo vyšetrené. Betametazón-dipropionát vyvolal teratogénne účinky typické pre mnohé kortikosteroidy iné ako metylprednizolónacetát (napr. dávkovo závislý výskyt resorpcie, nižšia hmotnosť potomkov, nižšia miera prežívania, výskyt umbilikálnych hernií, cefalokél, abnormálne flexovaných labiek, rázštepov podnebia).

Tri zo štyroch myší, ktorým sa betametazón-dipropionát podával denne i.m. v dávke 0,325 mg/kg od 6. dňa do 15. dňa po spárení mali normálne vrhy. Vyššia dávka až do 32,5 mg/kg spôsobila resorpciu zárodokov.

Potkanom sa denne i.m. podávali 1 alebo 2 mg/kg dávky betametazón-dipropionátu od 6. dňa do 15. dňa po spárení. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky ani u matiek, ani u potomkov.

Sodná soľ betametazónfosfátu

Uskutočnili sa štúdie s jednou dávkou sodnej soli betametazónfosfátu podávanou parenterálne myšiam, potkanom a psom a perorálne myšiam. Nepozorovali sa žiadne druho-vo špecifické odlišnosti. U potkanov a myší, boli hodnoty LD₅₀ podobné (okolo 900 mg/kg), keď sa sodná soľ betametazónfosfátu podávala intraperitoneálne, subkutánne, intravenózne alebo intramuskulárne. Po perorálnom podaní u myší bola hodnota LD₅₀ 1460 mg/kg. Symptomatológia u hlodavcov zahŕňala hypoaktivitu, ptozu, polydipsiu, polyúriu a svalovú slabosť.

Hodnota LD₅₀ sa nestanovila u psov, ktorým sa podávala sodná soľ betametazónfosfátu intramuskulárne, keďže prežili dávky 100 mg/kg alkoholového ekvivalentu betametazónu. Počas prvého týždňa po podávaní sa pozorovali polydipsia, polyúria a distenzia brucha. U šteniat dostávajúcich jednorazovú intravenóznou dávkou 0,5 mg/kg sodnej soli betametazónfosfátu sa nepozorovali žiadne vedľajšie účinky.

Aj keď neskúmali mutagénne účinky, zo štúdií s iným glukokortikoidom, prednizolónom sa hlásili negatívne výsledky.

Pozorovalo sa zníženie fertility u potkanov oboch pohlaví, ktoré boli spárené po perorálnom podaní betametazónu.

Ukázalo sa, že betametazón je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva injekčne ako sodná soľ betametazónfosfátu v dávkach raz až dvakrát vyšších ako u ľudí. Predominujúcou malformáciou bol rúžštep podnebia. Schopnosť kortikosteroidov spôsobiť rúžštep podnebia bola jasne stanovená u viacerých živočíšnych druhov. V dávkach štyri- až osemkrát vyšších ako u ľudí mala sodná soľ betametazónfosfátu embryocídne účinky u potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
edetán disodný
polysorbát 80
benzylalkohol
metylparahydroxybenzoát
propylparahydroxybenzoát
sodná soľ karmelózy
makrogoly
kyselina chlorovodíková
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred použitím dobre pretrepte.
Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Diprofos je balený v ampulkách.
Veľkosti balenia: 1, 5 a 25 ampuliek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak sa vyžaduje súbežné podanie lokálneho anestetika, injekčná suspenzia Diprofos sa môže zmiešať (v injekčnej striekačke, nie v ampulke) s 1 % alebo 2 % prokainiumchloridom alebo lidokainom s použitím liekových foriem bez obsahu parahydroxybenzoátov. Môžu sa použiť aj podobné lokálne anestetiká. Má sa vyhnúť použitiu anestetík obsahujúcich metylparahydroxybenzoát, propylparahydroxybenzoát, fenol atď. Najprv sa do injekčnej striekačky naberie požadovaná dávka injekčnej suspenzie Diprofos. Potom sa naberie lokálne anestetikum a injekčnou striekačkou sa krátko potrasie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0003/76-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 1976
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. novembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022