

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт**DIPROPHOS® (ДИПРОФОС)****2. Качествен и количествен състав**

DIPROPHOS® представлява стерилна водна суспензия за инжектиране от betamethasone dipropionate и betamethasone sodium phosphate. 1ml DIPROPHOS съдържа betamethasone dipropionate, еквивалентен на 5 mg betamethasone, и betamethasone sodium phosphate, еквивалентен на 2mg betamethasone, в стерилен буфериран носител с консерванти.

3. Лекарствена форма

Инжекционна суспензия, ампули.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

DIPROPHOS® представлява комбинация от разтворими и много слабо разтворими бетаметазонови естери, които осигуряват мощен противовъзпалителен, антиревматичен, антиалергичен ефект при лечението на остри и хронични глюкокортико-повлияващи се заболявания. Кортикостероидният хормон се явява допълнение към, а не заместител на конвенционалната терапия.

Интрамускулно приложение

DIPROPHOS® е предназначен за лечение на различни ревматологични, дерматологични, алергични заболявания, колагенози и други глюкокортико-повлияващи се заболявания.

Мускулно-скелетно приложение (интраартикуларно и периартикуларно инжектиране и директно инжектиране в меките тъкани)

Приложим като съпътстваща терапия при кратковременна употреба (целяща да помогне пациентът да преодолее остър епизод или силно влошаване) при остеоартрит, ревматоиден полиартрит.

Интралезионно приложение

При дерматологични заболявания.

Локално инжектиране в ходилото

Приложим като съпътстваща терапия при кратковременна употреба (целяща да помогне на пациентът да преодолее остър епизод или силно влошаване) при бурсит под твърд или мек мазол, под калканелусен шип, под халукс ригидис и на петия пръст, синовиални кисти, Мортонова невралгия (метатарзалгия), теносиновит, кубовиден периостит.

Типични състояния**Алергични състояния**

При статус астматикус, хронична бронхиална астма, сезонен или аperiodичен алергичен ринит, остър алергичен бронхит, контактен дерматит, atopичен дерматит, сенна хрема, ангионевротичен оток, серумна болест, свръхчувствителни реакции към медикаменти или към ужилвания от насекоми.

Ревматологични заболявания

Остеоартрит, ревматоиден полиартрит, бурсит, лумбаго, ишиас, кокцидиния, остър подагрен артрит, тортиколис, ганглиева киста, анкилозирац спондилит, радикулит, екзостоза, фасциит.

Дерматологични заболявания

atopичен дерматит (нумуларна екзема), невродермит (ограничен лихен симплекс), контактен дерматит, тежък слънчев актинит, уртикария, хипертрофичен лихен планус, диабетична липоидна некробиоза, алопеция ареата, дискоиден лупус, псориазис, келоиди, пемфигус, херпетиформен дерматит, кистозно акне, псориазис.

Колагенози

При влошаване или като поддържащо лечение в отделни случаи на дисерминиран лупус еритематодес, периартериитис нодоза, склеродермия и дерматомиозит.

Неопластични заболявания

Приложение като палиативно средство при лечение на левкемия и лимфоми при възрастни; остра левкемия при деца.

Други показания

Адреногенитален синдром, улцерохеморагичен колит, регионален илеит, спру, кортикостероидно повлияващи се кръвни заболявания, нефрит и нефротичен синдром.

В случай на първична или вторична надбъбречна недостатъчност, тя може да се третира с DIPROPHOS[®], но при добавяне на минералкортикостероиди, ако са приложими.

4.2. Дозировка и начин на приложение

DIPROPHOS се препоръчва за (1) интрамускулни инжекции при състояния, повлияващи се от системни кортикостероиди; (2) инжектиране директно в засегнатите тъкани според показанията; (3) интраартикуларни и периартикуларни апликации; (4) интралезионни апликации при различни дерматологични състояния; и локално инжектиране при конкретни възпалителни или цистични заболявания на крака.

ДОЗИРАНЕТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ СТРОГО ИНДИВИДУАЛНО СПОРЕД КОНКРЕТНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ, ТЕЖЕСТТА МУ И ПОВЛИЯВАНЕТО НА БОЛНИЯ.

Началната доза трябва да се поддържа или уточни, до получаване на задоволителни резултати. В случай че, не се наблюдава задоволителен резултат за приемлив период от време, лечението с DIPROPHOS[®] трябва да бъде прекъснато и да бъде назначена друга подходяща терапия.

Системно приложение: в повечето случаи се започва с 1 до 2 mg и се повтаря, ако е необходимо. Прилага се дълбоко интрамускулно в глутеалната област. Дозировката и честотата на приложение зависи от тежестта на заболяването и състоянието на



пациента и индивидуалния терапевтичен отговор. При тежки заболявания като системен лупус или статус астматикус, трябва да се започне с първоначална доза 2ml като животоспасяваща процедура. Широк диапазон от дерматологични заболявания се повлияват добре от интрамускулно приложение на кортикостероиди.

Съобщава се за ефективност на интрамускулно (и.м.) инжектиране на 1ml DIPROPHOS® повторено съобразно заболяването и терапевтичния отговор.

При респираторни разстройства и.м. инжектиран DIPROPHOS® облекчава и намалява оплакванията след няколко часа. Ефективен контрол върху симптомите при бронхиална астма, сенна хрема, алергичен бронхит и алергичен ринит се постига след приложение на 1 до 2ml от препарата.

При лечение на остри и хронични бурсити, отлични резултати се получават с 1-2 ml и.м. приложен DIPROPHOS®, като ако е необходимо инжекцията може да се повтори.

Локално приложение: Комбинираното приложение с локален анестетик се налага рядко. Ако е необходимо приложение на локален анестетик DIPROPHOS® може да се смеси (в спринцовката, не в ампулата) с 1% или 2% прокаин хидрохлорид или лидокаин, препарати, които не съдържат метилпарабени и фенол. Могат да се използват и подобни местни анестетици. Трябва да се избягват анестетици съдържащи метилпарабен, пропилпарабен, фенол, т.н. Първо се изтегля необходимата доза DIPROPHOS® от флакона в спринцовката, след това се изтегля анестетика и бързо се разклаща, за да се смесят в спринцовката.

При остри субделтоидни, субакромиални, олекранонни и препателарни бурсити, интробурсална инжекция от 1-2ml DIPROPHOS® отстранява болката и възстановява пълния обем на движенията след няколко часа. Хроничните бурсити могат да бъдат третирани с редуцирана доза, след като веднъж острите оплаквания са отзвучали. При остри теносиновити, тендинити и перитендинити една инжекция DIPROPHOS® подобрява състоянието. При хроничните форми на тези страдания, може да се наложи повторение на инжекциите, ако състоянието на пациента налага това.

Вътреставно приложение на 0.5 до 2ml DIPROPHOS® може да премахне болката, възпалението и сковаността свързани с ревматоидния артрит и остеоартрита след 2 до 4 часа. Продължителността на облекчителното действие варира при двете заболявания, но е четири или повече седмици в повечето случаи.

Вътреставна инжекция DIPROPHOS® се възприема добре от ставата и околните тъкани. Препоръчителните дози за вътреставно приложение са:

големи стави (коляно, таз, рамо)	1 до 2 ml
средни стави(лакът, китка, глезен)	0.5 до 1 ml
малки стави(ходило, ръка, гр. кош)	0.25 до 0.5 ml

Дерматологични заболявания могат да се повлияят добре от интралезионно приложение на DIPROPHOS®. Повлияването на някои лезии нетретирани директно, може да се дължи на слабия общ ефект от лекарството. За интралезионно лечение се препоръчва вътрекожната доза от 0.2 ml/cm² от DIPROPHOS, която се инжектира с туберкулинова спринцовка и игла № 26.

Общата доза DIPROPHOS® за една седмица от всички участъци не трябва да превишава 1 ml.

DIPROPHOS® може да се прилага с успех при заболявания на ходилата, които се повлияват от кортикостероиди.



Бурсит под твърд мазол може да се повлияе успешно с две последователни инжекции всяка от по 0.25 ml. При някои състояния като ригиден халукс, изкривяване на петия пръст и остър подагрозен артрит, подобрието идва бързо.

Туберкулинова спринцовка с игла № 25 е много подходяща за повечето инжекции. Препоръчват се приложения на приблизително едноседмичен интервал:

бурсит под твърд или мек мазол	0.25 - 0.5 ml
бурсит под калканелусен пип	0.5 ml
бурсит над халукс ригидис	0.5 ml
бурсит над изкривяване при петия пръст	0.5 ml
синовиални кисти	0.25 до 0.5 ml
Мортонова невралгия (метатарзалгия)	0.25 до 0.5 ml
тендосиновит	0.5 ml
периостит	0.5 ml
остър подагрозен артрит	0.5 до 1 ml

След като е постигнат търсеният ефект, поддържащата доза трябва да бъде определяна чрез намаляване на началната доза постепенно докато се достигне най-ниската доза поддържаща адекватен клиничен отговор.

Излагането на пациента на стресови ситуации, нямащи отношение към съществуващото заболяване, може да изисква повишение на дозата DIPROPHOS®. Ако се налага прекъсване на лечението с DIPROPHOS® след продължителна терапия, то това да става с постепенно намаляване на дозата.

4.3. Противопоказания

При системно приложение:

Системни гъбични инфекции

Свръхчувствителност към кортикостероиди или към някоя от съставките на лекарствения продукт.

Инфекциозни заболявания, вирусни, психотични състояния, нарушения в коагулацията, живи ваксини, лекарства, придружаващи torsade de pointes.

При пациенти с идиопатична имунна тромбоцитопатична пурпура DIPROPHOS® НЕ МОЖЕ да бъде прилаган интрамускулно.

При локално приложение:

DIPROPHOS® е противопоказан при пациенти със системни гъбични инфекции, такива със свръхчувствителност към бетаметазон, други кортикостероиди или към някоя от съставките на препарата.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

DIPROPHOS® не може да се използва за интравенозно или подкожно инжектиране.

НЕОБХОДИМИ СА АНТИСЕПТИЧНИ ТЕХНИКИ.

DIPROPHOS® съдържа два бетаметазонови естера, единият от които е бетаметазон натриев фосфат, който бързо се разнася от мястото на инжектиране. В следствие на това, при използването на препарата, лекарят трябва да вземе предвид факта, че тази разтворима фракция на DIPROPHOS® може да има системен ефект. При приложение при спортисти DIPROPHOS® може да окаже ефект върху антидопинговия контрол.



Прекратяването или бързото намаляване на употреба, при хронично приложение (в случаи на много големи дози след кратък период) или при повишаване на нуждата от кортикостероиди (поради стрес: инфекция, травма, хирургична интервенция), може да ускори предизвикването на недостатъчност на надбъбречната жлеза. В този случай е нужно бързо намаляване на дозата. В ситуации на стрес, понякога е необходимо отново назначаване на кортикостероиди или увеличаване на дозата.

Намаляването на дозата трябва да се извършва под лекарско наблюдение и понякога е нужно пациентът да бъде наблюдаван за период, който може да достигне до 1 година след спирането на продължително лечение или при високи дози.

Симптомите на недостатъчност на надбъбречната жлеза са следните: неразположение, мускулна слабост, психически усложнения, летаргия, болки в мускулите и костите, лющене на кожата, диспнея, анорексия, гадене, повръщане, температура, хипогликемия, хипотония, дехидратация, дори последваща смърт при внезапно спиране на лечението. Лечението на недостатъчност на надбъбречната жлеза се състои в прием на кортикостероиди, минералкортикостероиди, вода, натриев хлорид и глюкоза.

Бързото интравенозно инжектиране на големи дози кортикостероиди може да предизвика сърдечно-съдов колапс; поради тази причина инжектирането трябва да се извършва в интервал от 10 минути.

Редки случаи на анафилактични реакции са били наблюдавани при пациенти, подложени на парентерална кортикостероидна терапия: в тези случаи е добре да се вземат подходящи предпазни мерки преди употреба на препарата, особено при пациенти с доказана алергия към някоя от съставките на лекарствения продукт.

При съмнения за паразитози е необходимо предварително паразитологично изследване.

При продължителна терапия с кортикостероиди, преминаването от парентерално към орално приложение изисква внимателна преценка на съотношението полза/риск за пациента.

При интраартикуларно инжектиране е важно да се знае, че:

- Този вид приложение може да доведе до локални, както и до системни ефекти.
- Необходимо е изследване за наличие на ставна течност, за да се изключи развитието на септичен процес.
- Да се избягва локалното приложение в предварително инфектирани стави.
- При ясно увеличаване на болката и локално подуване, допълнително намалена ставна подвижност, треска и неразположение, може да се предполага наличие на септичен артрит. В случай че, диагнозата за инфекция се потвърди, трябва да се назначи подходящо противомикробно лечение.
- Да не се инжектират кортикостероиди в нестабилни стави, инфектирани области или междупрещленното пространство.
- Честото приложение в остеоартритни стави може да увеличи ставното разграждане.
- Да се избягва приложението на кортикостероиди директно в сухожилната тъкан, тъй като е възможно по-късно да настъпи разкъсване на сухожилието.

Интрамускулното инжектиране на кортикостероиди трябва да се извършва дълбоко в областта на големи мускулни маси, за да се избегне локална инфилтрат на тъканите.



Инжектирането на кортикостероиди в меките тъкани, както и интралезионно или интраартикуларно приложение може да доведе до системни, както и локални ефекти.

Специфични рискови групи

При диабетици, бетаметазон може да се прилага само за кратък срок и само под строго лекарско наблюдение, поради неговите глюкокортикостероидни свойства (трансформиране на протеините в глюкоза).

Поради риск от възникване на усложнения да се избягва приложението в междупрешленните дискове поради риск от възникване на калцификати.

Наблюдава се усилен ефект на глюкокортикостероидите при пациенти с хипотирозидизъм или при такива с цироза.

Да се избягва употребата на DIPROPHOS® при пациенти с очен херпес симплекс поради опасност от перфорация на роговицата.

По време на лечението с кортикостероиди могат възникнат психични смущения. Състоянието на пациенти, предразположени към емоционална или психична нестабилност може да се влоши от терапията с кортикостероиди.

Да се внимава при пациенти с :

- неспецифичен улцерозен колит, в случай на неизбежна перфорация, абсцес или друга пиогенна инфекция;
- диверкулит;
- интестинални анастомози;
- гастродуоденална язва
- бъбречна недостатъчност;
- хипертония;
- остеопороза;
- миастения гравис;
- глаукома;
- остра психоза;
- вирусни и бактериални инфекции;
- забавяне на растежа;
- туберкулоза;
- синдром на Кушинг;
- диабет;
- сърдечна недостатъчност;
- труднолечима епилепсия;
- склонност куюъм тромбоемболия или тромбофлебит;
- наднормено тегло.

Тъй като усложненията от глюкокортикостероидната терапия са зависими от дозата и продължителността на лечението, при всеки пациент съотношението риск/полза трябва да се прецени внимателно във връзка с определяне на дозата и продължителността на лечението.



Кортикостероидите могат да маскират някои признаци на инфекция или да затруднят установяването на инфекция. Поради намалена резистентност е възможна появата на нови инфекции по време на лечението. Необходимо е внимателно използване на препарата при пациенти с повишен риск от инфекции, например такива на хроничен диализа или с протези.

Продължителната употреба на кортикостероиди може да предизвика по-късната поява на субкапсуларна катаракта (особено при деца) или глаукома с възможно увреждане на очния нерв, както и обостряне на вторични очни инфекции, дължащи се на гъби или вируси.

Наложително е провеждането на редовни офталмологични прегледи, особено при пациенти на продължителна терапия (повече от 6 седмици).

Високите и средни дози кортикостероиди могат да предизвикат повишаване на кръвното налягане, задръжка на вода и соли, повишена екскреция на калий. Проявата на тези ефекти е малко вероятна при употреба на синтетични производни, освен в случаите когато се използват във високи дози. При необходимост трябва да се назначи диета, ограничаваща приема на сол, както и допълнителен прием на калий. Всички кортикостероиди увеличават калциевата екскреция.

ПАЦИЕНТИТЕ, ПОДЛОЖЕНИ НА КОРТИКОСТЕРОИДНА ТЕРАПИЯ НЕ ТРЯБВА ДА ПРОВЕЖДАТ СЛЕДНОТО ЛЕЧЕНИЕ:

- ВАКСИНИРАНЕ СРЕЩУ ВАРИЦЕЛА,
- ДРУГИ ИМУНИЗАЦИИ (ОСОБЕНО ПРИ ВИСОКИ ДОЗИ) ПОРАДИ РИСК ОТ НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ И НЕДОСТАТЪЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР.

Въпреки това, имунизации могат да се правят на пациенти, които приемат кортикостероиди като заместителна терапия (например при болестта на Адисон). Пациентите, особено деца, приемащи кортикостероиди в дози, предизвикващи имunosupресия, трябва да бъдат предупредени да избягват контакт с болни от варицела или заушка.

Кортикостероидната терапия при болни с активна туберкулоза трябва да се ограничи само до лечение на остра фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при което кортикостероидите се използват в съответствие с подходящата противотуберкуозна терапия..

В случаите, когато кортикостероиди се прилагат при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова активност или реагиращи на туберкулин, те трябва да бъдат строго наблюдавани, тъй като може да възникне реактивизация на болестта. При продължителна кортикостероидна терапия на пациентите трябва да се прилага хемопрофилактика.

Кортикостероидите могат да нарушат нормалните темпове на растеж на бебета и децата и да инхибират продукцията на ендогенни кортикостероиди. Поради тази причина, в случай на продължително лечение, растежът и развитието на тези пациенти трябва да се следи много внимателно.

Кортикостероидите понякога могат да променят подвижността и броя на сперматозоидите при някои пациенти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия



Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба с фенобарбитал, рифампицин, фенитоин или ефедрин може да увеличи метаболизма на кортикостероидите, в резултат на което да намали терапевтичния им ефект.

ПАЦИЕНТИТЕ, ПОДЛОЖЕНИ НА КОРТИКОСТЕРОИДНА ТЕРАПИЯ НЕ ТРЯБВА ДА ПРОВЕЖДАТ СЛЕДНОТО ЛЕЧЕНИЕ:

- ВАКСИНИРАНЕ СРЕЩУ ВАРИЦЕЛА,
- ДРУГИ ИМУНИЗАЦИИ (ОСОБЕНО ПРИ ВИСОКИ ДОЗИ) ПОРАДИ РИСК ОТ НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ И НЕДОСТАТЪЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР.

Въпреки това, имунизации могат да се правят на пациенти, които приемат кортикостероиди като заместителна терапия (например при болестта на Адисон).

Едновременната употреба на кортикостероиди с диуретици като тиазидите, може да увеличи риска от глюкозна нетърпимост.

Пациенти, подложени едновременно на кортикостероидна и естрогенна терапия трябва да бъдат наблюдавани за засилени кортикостероидни ефекти.

При едновременното лечение с кортикостероиди и интерферон-алфа трябва да се процедурира много внимателно, тъй като и двата вида лекарства оказват влияние върху имунния отговор.

Употребата им заедно със сърдечни гликозиди увеличава опасността от аритмия или дигиталисова интоксикация, свързани с хипокалиемията. Често се случва пациенти, използващи сърдечни гликозиди да приемат и диуретици, като така се предизвиква загуба на калий; в този случай е необходимо да приема дозировка на калий. Кортикостероидите увеличават загубата на калий, предизвикана от амфотерицин В. Всички пациенти, подложени на подобна лекарствена комбинация, трябва да бъдат внимателно мониторираны серумните електролити и особено нивото на серумния калий.

Възможни са взаимодействия с изониазид и лекарства, които могат да предизвикат torsade de pointes.

Употребени едновременно с кумаринови антикоагуланти, кортикостероидите могат да намалят или увеличат техния ефект, което може да наложи промяна на дозата.

При пациенти, приемащи антикоагуланти заедно с глюкокортикоиди, не трябва да се пренебрегва вероятността от гастро-интестинална язва, предизвикана от кортикостероидите или повишен риск от вътрешна хеморагия.

Кортикостероидите могат да понижат кръвните концентрации на салицилатите. При намаляване на дозировката на кортикостероидите или при преустановяване на лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за евентуално наличие на салицилизъм. Едновременната употреба на кортикостероиди със салицилати може да увеличи честотата и остротата на гастроинтестинална язва.

Едновременната употреба противовъзпалителни нестероидни антиинфламатори може да доведе до повишаване на риска от развитие на гастроинтестинална язва или влошаване състоянието на съществуваща язва.



При диабетици, понякога е необходима промяна в дозата на орални антидиабетни медикаменти или инсулин, предвид присъщия хипергликемичен ефект на глюкокортикоидите.

Съвместната терапия със соматотропин може да инхибира ефекта на този хормон. Не бива да се използва бетаметазон в дози по-високи от 300-450 mcg (0.3-0.45 mg) дневно на квадратен метър телесна повърхност по време на лечение със соматотропин.

Лабораторни взаимодействия:

Кортикостероидите могат да повлияят върху резултатите от нитросин тетразолинов тест за бактериална инфекция и да предизвикат фалшиви отрицателни резултати.

Когато пациентът е на лечение с кортикостероиди, това трябва да се вземе предвид и при разчитането на параметрите и биологичния анализ (дерматологични тестове, нива на тироидни хормони,...).

В случай че в хемопрофилактичната програма е включен рифампицин, трябва да се има предвид неговият укрепващ ефект върху метаболитния чернодробен клирънс на кортикостероидите; може да се наложи промяна в дозата на кортикостероидите.

Внимание: DIPROPHOS® инжекционна суспензия, съдържа бензилов алкохол, метил- и пропилапарабен.

4.6. Бременност и кърмене

Тъй като не са провеждани обстойни изследвания върху човешката репродуктивна система относно влиянието на кортикостероидите, то употребата на DIPROPHOS® при бременни или жени в детеродна възраст, трябва да бъде добре обоснована и потенциалният риск и полза за майката и детето да се прецени. Деца родени от майки, приемали значителни дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на хипоадренализъм. Когато на майката е приложена инжекция бетаметазон по време на бременността, при детето се наблюдава преходно потискане на растежния хормон на плода и вероятно на онези хипофизарни хормони, които регулират продукцията на кортикостероиди в дефинитивните и фетални зони на плодните надбъбречни жлези. Въпреки това супресията на плодния хидрокортизон, не влияе върху хипоталамо- надбъбречната реакция спрямо стрес след раждането.

Кортикостероидите преминават плацентарната бариера и се открива в майчиното мляко на кърмачки.

Кортикостероидите преминават плацентарната бариера, затова новородените, както и малките деца, родени от майки приемали кортикостероиди през цялата или част от бременността, трябва да бъдат изследвани много внимателно поради много рядката опасност от поява на конгенитална катаракта.

Бременни, лекувани с кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат мониторираны по време и след раждането за симптоми на надбъбречна недостатъчност, поради излагането на стрес по време на раждането.



Поради съществуващата потенциална опасност от нежелани лекарствени реакции предизвикани от DIPROPHOS® при кърмачета, не се препоръчва при кърмачки системно и локално приложение.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини не се влияе от DIPROPHOS®.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, характерни за DIPROPHOS®, се припокриват с тези за другите кортикостероиди, също така зависими от дозата и продължителността на терапията. Обикновено тези реакции са обратими и могат да бъдат намалени посредством редуциране на дозата; този начин е за предпочитане пред прекъсване на терапията.

Водно-електролитни нарушения: задръжка на натрий, загуба на калий, хипокалиемична алкалоза; задръжка на течности; конгестивна сърдечна недостатъчност при застрашени пациенти; хипертония.

Мускулно-скелетни: мускулна слабост, кортикостероидна миопатия, загуба на мускулна маса; обостряне на миастенични симптоми при myasthenia gravis; остеопороза; компресионни фрактури между прешлените; асептични некрози на главата на хумеруса и фемора; патологични фрактури на дългите кости; разкъсване на сухожилия; стероидна миопатия; нестабилност на ставите (поради честото интра-артикуларно приложение); микрокристален артрит, поява на калцификати.

Стомашно-чревни: пептична язва с вероятна последваща перфорация и хеморагия; панкреатит; дистония на стомаха; ерозивен езофагит.

Дерматологични: затруднено зарастване на рани; кожна атрофия; тънка и лесно ранима кожа; петехии и екхимози; лицева еритема; увеличено изпотяване; потиснати реакции спрямо кожни тестове; реакции като алергичен дерматит, уртикария, ангионевротичен оток.

Неврологични: конвулсии, повишено вътречерепно налягане с папилоедем (pseudotumor cerebri) обикновено след лечението; вертиго; главоболие; приливи на топлина.

Ендокринни: нарушения в менструалния цикъл; развитие на Кушинг симптоматика; забавяне вътрематочния растеж на плода както и този при деца; вторична надбъбречни и хипофизарни нарушения, особено по време на стрес, като травми, оперативна намеса или заболяване; намален въглехидратен толеранс, манифестиране на латентен диабет mellitus, повишени нужди от инсулин или орални хипогликемични лекарства при диабетици.

Офталмологични: задна субкапсуларна катаракта; повишено вътреочно налягане, глаукома, екзофталм.

Метаболитни: отрицателен азотен баланс дължащ се на абелтък кatabолизъм; липоматоза, включваща медиастенална и епидурална липоматоза, която може да предизвика неврологични усложнения; наддаване на тегло.



Психиатрични: еуфория, потиснатост, тежки депресии до психотични прояви; личностни промени; свръхраздразнителност; безсъние.

Имуни: анафилактични реакции, свръхчувствителност, шокови състояния, риск от локални инфекции.

Други нежелани лекарствени реакции свързани с парентералната кортико-терапия включват много редки случаи на слепота свързани с интралезионната терапия около лицето и главата, хипер- или хипопигментация, подкожна или кожна атрофия, стерилен абсцес, постинжекционно зачервяване/подуване (резултат от интраартикуларно приложение); хипотония.

4.9. Предозиране

Симптоми: остро предозиране с глюкокортикостероиди, включително с бетаметазон, не е вероятно да предизвика животозастрашаващи ситуации. Неколкодневното предозиране не причинява съществени вреди при липса на специфични контраиндикации. Опасност представлява изключително високото дозиране, както и предозиране при пациенти с diabetes mellitus, глаукома, активна пептична язва, пациенти подложени на лечение с дигиталисови гликозиди, кумаринови антикоагуланти или калий съхраняващи диуретици.

Лечение: усложненията предизвикани от: метаболитните ефекти на кортикостероидите, вредните ефекти на основното или съпровождащо заболяване, лекарствените взаимодействия, трябва да се лекуват по подходящ начин.

Да се поддържа подходящ прием на течности, да се изследват серумните електролити, особено натриевия и калиевия баланс. Ако е необходимо да се лекува електролитния баланс.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

DIPROPHOS® представлява комбинация от разтворими и много слабо разтворими бетаметазонови естери. Бързият терапевтичен ефект се осъществява от разтворимият естер, бетаметазон натриев фосфат, който се резорбира бързо след приложението. Продължителността на ефекта се дължи на бетаметазон дипропионат, който е слабо разтворим и има депо действие, осигурявайки бавна резорбция и по този начин контролирайки симптомите продължително време.

Клинична фармакология:

Обща информация

Точният механизъм на действие на кортикостероидите не е проучен. Във фармакологични дози естествените глюкокортикостероиди и техните синтетични аналози, като бетаметазон, се използват главно поради техния противовъзпалителен и/или имunosупресивен ефект.

Бетаметазон не притежава съществена минералкортикостероидна активност, следователно не е подходящ като самостоятелно средство при лечението на състояния свързани с надбъбречна недостатъчност.



Синтетичните надбъбречни аналози, включително бетаметазон дипропионат и бетаметазон натриев фосфат, имат локална резорбция и предизвикват локални и системни, терапевтични и други ефекти.

Клинични проучвания

Интрамускулно приложение на 1ml DIPROPHOS® осигурява облекчаване на симптомите след няколко часа, а в някои случаи, след един час. Продължителна ремисия на симптомите – три, често и четири седмици, се наблюдава при голяма част от пациентите третирани с единична доза интрамускулна инжекция DIPROPHOS®.

Локалното интра- и периартикуларно приложение на DIPROPHOS® осигурява бърз ефект до 24 часа в повечето случаи. Това бързо облекчаване на болката, подуването и подобряване на движението, се поддържа от продължителното действие на бетаметазон дипропионат, като трае четири и повече седмици, а може да бъде и постоянно при някои самолимитиращи се състояния. Интраартикуларното приложение на DIPROPHOS® осигурява задоволителна локална активност с минимални или клинично несъществени системни ефекти, особено като допълнителна терапия при лечение на артритни състояния.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бетаметазон динариев фосфат и бетаметазон дипропионат се резорбират на мястото на инжектиране и предизвикват терапевтичен ефект, както и останалите фармакологични ефекти на локално и системно ниво.

Бетаметазон динариев фосфат е силно разтворим във вода и се метаболизира в организма на бетаметазон, биологично активен кортикостероид. 2,63 mg бетаметазон динариев фосфат е равен на 2 mg бетаметазон.

С използване на бетаметазон дипропионат се осигурява по-продължителен ефект. Той практически е неразтворим и образува депо, като по този начин се резорбира по-бавно и облекчава симптомите по-дълго време.

Концентрация в кръвта	Интрамускулно инжектиране	
	натриев фосфат	дипропионат
- Максимална плазмена концентрация	1 час след приемане	Бавна абсорбция
- Плазмен полуживот след единична доза	от 3 до 5 часа	Прогресивно метаболизиране
- Екскреция	24 часа	Над 10 дни
- Биологичен полуживот	36 до 54 часа	

Бетаметазон се метаболизира в черния дроб. Бетаметазон се свързва предимно с албумин. При пациенти с хепатит неговия клирънс е по-бавен или спряен.

В химично отношение бетаметазонът се различава по-малко от съществено от естествените кортикостероиди за да повлияе върху техните метаболизъм. Плазменият



полуживот на оралния и парентерално приложен бетаметазон е ≥ 300 min, за разлика от този на хидрокортизона, който е приблизително 90 min. При пациенти с чернодробна болест бетаметазоновия клирънс е по-бавен, отколкото при здрави пациенти.

Биологично ефективното ниво на хидрокортизона се влияе повече от количеството на несвързаните кортикостероиди, отколкото от цялостната им плазмена концентрация. Бетаметазонът се свързва значително с плазмените белтъци (повече от 62.5%), но при нормални плазмени нива хидрокортизона е 89% свързан. Бетаметазон в концентрации 100 пъти повече от тези на хидрокортизона, не оказва влияние върху свързването му (на хидрокортизона). Бетаметазонът се свързва предимно с албумин.

Не е установена зависимост между нивото на кортикостероидите в кръвта (общи и свързани) и терапевтичният ефект, тъй като фармакодинамичните ефекти на кортикостероидите продължават по-дълго от периода на измеримите им плазмени нива. Докато плазменият полуживот на бетаметазона, при системно приложение, е ≥ 300 min, то биологичният му полуживот е от 36 до 54 часа. Ефективните и безопасни дози на кортикостероидите са определени главно чрез емпирични проучвания, с изключение на случаите на заместителна терапия.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикология при животни

Бетаметазон дипропионат:

Проведени бяха изследвания за токсичност с единична интрамускулна доза бетаметазон дипропионат, върху мишка, плъх, заек и куче; оралната еднократна токсичност беше проследена върху мишка, плъх, морско свинче и куче.

Стойностите на LD₅₀ с 95% вероятност са както следва:

	Интрамускулно	Орално
Мишки	60.7 до 94.1 mg/kg ¹²	>2000 mg/kg ¹⁴
Плъхове	>100 mg/kg ¹²	>6240 mg/kg ¹³
Зайци	2.5 до 5.0 mg/kg ¹⁷	-----
Морски свинчета	-----	>2000 mg/kg ¹⁴
Кучета	>29.8 mg/kg ¹⁵	>780 mg/kg ¹⁶

Бетаметазон натриев фосфат:

Проведени бяха проучвания върху единичната доза на бетаметазон натриев фосфат, приложен парентерално на мишки, плъхове и кучета, както и орално на мишки. Не бяха наблюдавани съществени разлики.

Бетаметазон не е изследван за мутагенност, но изследванията върху друг глюкокортикостероид-преднизолон, са отрицателни.

Наблюдавана беше намалена плодовитост при мъжки и женски плъхове чифтосани след орално приложение на бетаметазон.

Бетаметазон проявява тератогенна активност при плъхове и зайци, инжектирани с бетаметазон натриев фосфат, в дози превишаващи един до два пъти дозата за хора. Преобладаващата малформация беше цепка на небцето (palatoschisis). Способността на кортикостероидите да предизвикват palatoschisis при множество животински



видове, беше добре изучена. В дози осем до десет пъти по-високи от тези за хора, бетаметазон натриев фосфат проявява ембриоциден ефект при плъхове и зайци.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	mg/ml
Динатриев хидроген-фосфат-дихидрат	2.51
Натриев хлорид	5.00
Динатриев едетат	0.10
Полисорбат 80	0.50
Бензилов алкохол	9.00
Метил-парахидроксибензоат	1.30
Пропил-парахидроксибензоат	0.20
Натриева хидроксиметил-целулоза	5.00
Полиетиленгликол 3350	20.0
Хлороводородна киселина	pH adjuster
Вода за инжекции	q.s. ad 1.0 ml

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

DIPROPHOS® ампули

6.6. Препоръки при употреба

Да се разклаща преди употреба.

Да се пази от светлина и да не се замразява.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба и производителя Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 BRUSSELS
Белгия

Производител:

Schering-Plough Labo N.V.,
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg, Белгия.

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ 20010270



**9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт
1993 г.**

10. Дата на последна редакция на текста

