

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дипрофос 7 mg/ml инжекционна суспензия

Diprophos 7 mg/ml suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml Дипрофос съдържа 6,43 mg бетаметазонов дипропионат (*betamethasone dipropionate*), еквивалентни на 5 mg бетаметазон, и 2,64 mg бетаметазонов натриев фосфат (*betamethasone sodium phosphate*), еквивалентни на 2 mg бетаметазон, в стерилен буфериран носител с консерванти.

Помощни вещества с известно действие

1 ml съдържа 9,00 mg бензилов алкохол, 1,30 mg метил парахидроксibenзоат, 0,20 mg пропилен парахидроксibenзоат и др.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дипрофос представлява комбинация от разтворими и много слабо разтворими бетаметазонов 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

Дипрофос 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 на пациента да преодолее остър епизод или екзацербация) при остеоартрит, ревматоиден артрит.

Интралезийно приложение

При дерматологични заболявания.

Локално инжектиране в ходилото

Приложим като съпътстваща терапия при кратковременна употреба (целяща да помогне на пациента да преодолее остър епизод или екзацербация) при бурсит под твърд или мек мазол, под калканеусен 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 целогодишен алергичен ринит, остър алергичен бронхит, контактен дерматит, атопичен дерматит, сенна хрема, ангионевротичен едем, серумна болест, реакции на свръхчувствителност към лекарства или към ужилвания от насекоми.

Ревматологични заболявания

Остеоартрит, ревматоиден артрит, бурсит, лумбаго, ишиас, болка в тазобедрената става, остър пристъп на подагра, тортиколис, ганглиева киста, анкилозиращ спондилит, радикулит, екзостоза, фасциит.

Дерматологични заболявания

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

Колагенози

При влошаване или като поддържащо лечение в отделни случаи на лупус еритематозус, полиартеритис 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, улцерозен колит, болест на Crohn, спру, кортикостероид-повлияващи се кръвни заболявания, нефрит и нефротичен синдром.

В случай на първична или вторична надбъбречна недостатъчност, може да се прилага Дипрофос, но при добавяне на минералкортикостероиди, ако са приложими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дипрофос се препоръчва за:

- интрамускулни инжекции при състояния, повлияващи се от системни кортикостероиди;
- инжектиране директно в засегнатите тъкани според показанията;
- интраартикуларни и периартикуларни апликации;
- интралезийни апликации при различни дерматологични състояния и локално инжектиране при конкретни възпалителни или цистични заболявания на крака.

ДОЗИРАНЕТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ СЪОБРАЗЕНО С ИНДИВИДУАЛНИТЕ НУЖДИ НА ПАЦИЕНТА, КОНКРЕТНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ, ТЕЖЕСТТА МУ И КЛИНИЧНИЯ ОТГОВОР.

Началната доза трябва да се поддържа или коригира до получаване на задоволителни резултати. В случай че не се наблюдава задоволителен отговор за приемлив период от време, лечението с Дипрофос трябва да бъде прекъснато и да бъде назначена друга подходяща терапия.

Системно приложение

В повечето случаи се започва с 1 до 2 ml и се повтаря, ако е необходимо. Прилага се дълбоко интрамускулно в глутеалната област. Дозировката и честотата на приложение зависят от тежестта на заболяването, състоянието на пациента и индивидуалния терапевтичен отговор. При тежки заболявания като системен лупус еритематозус или статус астматикус, трябва да се започне с първоначална доза 2 ml като животоспасяваща терапия.

Широк диапазон от дерматологични заболявания се повлияват добре от интрамускулно приложение на кортикостероиди.

Съобщава се за ефективност на интрамускулно (i.m.) инжектиране на 1 ml Дипрофос повторено съобразно заболяването и терапевтичния отговор.

При респираторни заболявания се наблюдава облекчение на симптомите до няколко часа след интрамускулно инжектиране на Дипрофос. Ефективен контрол върху симптомите при бронхиална астма, сенна хрема, алергичен бронхит и алергичен ринит се постига след приложение на 1-2 ml от лекарствения продукт.

При лечение на остри и хронични бурсити, отлични резултати се получават с 1-2 ml i.m. приложен Дипрофос, като при необходимост инжекцията може да се повтори.

Локално приложение

Комбинираното приложение с локален анестетик се налага рядко. Ако е необходимо приложение на локален анестетик, Дипрофос може да се смеси (в спринцовката, не в ампулата) с 1 % или 2 % прокаинов хидрохлорид или лидокаинов хидрохлорид, или подобни локални анестетици, които не съдържат парабени. Трябва да се избягват анестетици, съдържащи метилпарабен, пропилпарабен, фенол и други. Първо се изтегля необходимата доза Дипрофос от флакона в спринцовката, след това се изтегля анестетикът и бързо се разклаща, за да се смесят в спринцовката.

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

Вътреставно приложение на 0,5-2 ml Дипрофос може да премахне болката, възпалението и сковаността, свързани с ревматоидния артрит и остеоартрита, след 2 до 4 часа.

Продължителността на облекчението варира при двете заболявания, но в повечето случаи е четири или повече седмици.

Вътреставната инжекция с Дипрофос е с добра поносимост 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, гръден кош)	0,25 до 0,5 ml

Дерматологични заболявания могат да се повлияят добре от интралезийно приложение на Дипрофос. Повлияването на някои лезии, нетретирани директно, може да се дължи на лекия системен ефект от лекарството.

За интралезийно лечение се препоръчва вътрекожната доза от 0,2 ml/cm² от Дипрофос, която се инжектира с туберкулинова спринцовка и игла № 26. Общата доза Дипрофос от всички участъци не трябва да превишава 1 ml.

Дипрофос 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 халукс ригидис, изкривяване на петия пръст и остър подагрозен артрит, подобрието настъпва бързо.

Туберкулинова спринцовка с игла № 25 е подходяща за повечето инжекции.

Препоръчват се приложения на приблизително едноседмичен интервал:

бурсит под твърд или мек мазол	0,25 - 0,5 ml
бурсит под калканеусен шип	0,5 ml
бурсит под 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 постепенно намаляване на началната доза, докато се достигне най-ниската доза, осигуряваща адекватен клиничен отговор.

Излагането на пациента на стресови ситуации, които нямат пряка връзка със съществуващото заболяване, може да изисква повишение на дозата на Дипрофос. Ако се налага прекъсване на лечението с Дипрофос след продължителна терапия, то това трябва да става с постепенно намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Дипрофос не трябва да се прилага при деца под 3-годишна възраст.

4.3 Противопоказания

При системно приложение:

- системни гъбични инфекции
- свръхчувствителност към кортикостероиди или към някоя от съставките на лекарствения продукт, изброени в точка 6.1.
- инфекциозни заболявания, вирусни инфекции, психотични състояния, нарушения в коагулацията, живи ваксини, лекарства, предизвикващи torsades de pointes.

Дипрофос **НЕ МОЖЕ** да бъде прилаган интрамускулно при пациенти с идиопатична тромбоцитопенична пурпура.

При локално приложение:

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

Дипрофос не трябва да се прилага при деца под 3-годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дипрофос не може да се използва за интравенозно или подкожно приложение.

Сериозни неврологични събития, някои от които – завършващи със смърт, са съобщавани след епидурално инжектиране на кортикостероиди. Съобщаваните специфични събития включват, но не се ограничават до, инфаркт на гръбначния мозък, параплегия, квадриплегия, корова слепота и инсулт. Тези сериозни неврологични събития са съобщавани със и без използването на флуороскопия. Безопасността и ефективността на епидуралното приложение на кортикостероиди не са установени и кортикостероидите не са одобрени за такава употреба.

Редки случаи на анафилактични/анафилактични реакции с възможен шок са наблюдавани при пациенти, получаващи парентерална кортикостероидна терапия. Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки при пациенти, които имат анамнеза за алергични реакции към кортикостероиди.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНО Е СТРИКТНО СПАЗВАНЕ НА АНТИСЕПТИЧНА ТЕХНИКА

Дипрофос съдържа два бетаметазонови естера, единият от които е бетаметазонов натриев фосфат, който бързо се резорбира от мястото на инжектиране. Вследствие на това, при използването на продукта лекарят трябва да вземе предвид факта, че тази разтворима фракция на Дипрофос може да има системен ефект.

При приложение при спортисти Дипрофос може да окаже ефект върху антидопинговия контрол.

Прекратяването или бързото намаляване на дозата в случаи на приложение на много високи дози за кратък период, или при повишаване на нуждата от кортикостероиди (поради стрес: инфекция, травма, хирургична интервенция) може да предизвика надбъбречна недостатъчност. В този случай е нужно постепенно намаляване на дозата. В ситуации на стрес, понякога е необходимо повторно 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 надбъбречна недостатъчност са следните: неразположение, мускулна слабост, психически проблеми, летаргия, болки в мускулите и костите, лющене на кожата, диспнея, анорексия, гадене, повръщане, фебрилитет, хипогликемия, хипотония, дехидратация, дори последваща смърт при внезапно спиране на лечението. Лечението на надбъбречната недостатъчност 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 за интервал от 10 минути.

При съмнения за паразитози е необходимо предварително паразитологично изследване.

При продължителна терапия с кортикостероиди преминаването от парентерално към перорално 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 на налична ставна течност, за да се изключи развитието на сепсис.
- Да се избягва локалното приложение във вече инфектирани стави.
- При ясно увеличаване на болката и локално подуване, допълнително намалена ставна подвижност, фебрилитет и неразположение, може да се предполага наличие на септичен артрит. В случай че наличието на инфекция се потвърди, трябва да се назначи подходящо противомикробно лечение.
- Честото приложение в остеоартритни стави може да увеличи ставната деструкция.
- 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 атрофия на тъканите.

Инжектирането на кортикостероиди в меките тъкани, както и интралезийното 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 (глюконеогенеза).

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

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

Дипрофос не трябва да се прилага при пациенти с очен херпес симплекс поради опасност от перфорация на роговицата.

По време на лечението с кортикостероиди могат да възникнат психични нарушения. Кортикостероидната терапия може да влоши състоянието на пациенти, предразположени към емоционална или психична лабилност.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с:

- неспецифичен улцерозен колит, в случай на заплашваща 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;
- трудно лечима епилепсия;
- склонност към тромбоемболия или тромбоза;
- бременност.

Тъй като усложненията от кортикостероидната терапия са зависими от дозата и продължителността на лечението, съотношението полза/риск трябва внимателно да се оцени при всеки пациент при 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 препаратите при пациенти с повишен риск от инфекции, например такива на хемодиализа 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 зрителния нерв, както и обостряне на вторични очни инфекции, дължащи се на вирусни или гъбични инфекции.

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. Появата 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, ограничаваша приема на сол, както и допълнителен прием на калий. Всички кортикостероиди увеличават калциевата екскреция.

Пациенти, подложени на кортикостероидна терапия, не трябва да провеждат следното лечение:

- **ваксиниране срещу вариола,**
- **други имунизации (особено при високи дози кортикостероиди) поради възможен 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 болест на Адисон).

Пациенти, приемащи кортикостероиди в имunosупресивни дози, трябва да бъдат предупредени да избягват експозиция на варицела или морбили и при контакт да потърсят медицински съвет. Това е от особена важност при децата.

Кортикостероидната терапия при болни с активна туберкулоза трябва да бъде ограничена само при случаи на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се използват заедно с адекватна противотуберкулозна терапия.

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

Ако се използва рифампицин като химиопрофилактика, трябва да се има предвид, че той увеличава чернодробния метаболитен клирънс на кортикостероидите. Може да се наложи промяна в дозата на кортикостероидите.

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

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

При системно и локално приложение (включително интраназално, инхалаторно и вътреочно) на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини за зрителни смущения, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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.

Пациенти, подложени на кортикостероидна терапия, не трябва да провеждат следното лечение:

- **ваксиниране срещу вариола,**
- **други имунизации (особено при високи дози кортикостероиди) поради възможен 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 нарушен глюкозен толеранс.

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

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

Употребата на кортикостероиди заедно със сърдечни гликозиди увеличава опасността от аритмия или дигиталисова интоксикация, свързана с хипокалиемия. Често пациенти, използващи сърдечни гликозиди, приемат и диуретици, което предизвиква загуба на калий; в този случай е необходимо да се приема допълнително калий. Кортикостероидите увеличават загубата на калий, предизвикана от амфотерицин В. При всички пациенти, получаващи подобна лекарствена комбинация, серумните електролити и особено нивото на серумния калий трябва да бъдат внимателно мониторираны.

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

Едновременното приложение на кортикостероидите с кумаринови антикоагуланти, може да намали или да увеличи техния антикоагулантен ефект, което може да наложи промяна на дозата. При пациенти, приемащи антикоагуланти заедно с глюкокортикостероиди, 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 риска от поява и тежестта на гастроинтестинална язва.

Едновременната употреба с нестероидни противовъзпалителни средства или алкохол 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 пероралните лекарства против диабет или инсулина, предвид потенциалния хипергликемичен ефект на глюкокортикостероидите.

Комбинираната терапия със соматотропин може да намали ефекта на този хормон. Не трябва да се използва бетаметазон в дози, по-високи от 300-450 µg (0,3-0,45 mg) дневно на квадратен метър телесна повърхност по време на лечение със соматотропин.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавания риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.

Лабораторни взаимодействия

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

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

Внимание: Дипрофос инжекционна суспензия, съдържа бензилов алкохол, метил- и пропилпарабен.

4.6 Бременност и кърмене

Тъй като не са провеждани проучвания за тератогенност при хора, употребата на кортикостероиди по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал трябва да става след внимателна оценка на потенциалните ползи и евентуални рискове за майката и плода.

Деца, родени от майки, приемали значителни дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кортико-адренална недостатъчност. Когато на майката е приложена инжекция с 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 надбъбречните жлези на плода. Въпреки това супресията на хидрокортизона у плода не влияе върху хипоталамо-надбъбречната реакция спрямо стрес след раждането.

Кортикостероидите преминават плацентарната бариера и се откриват в майчиното мляко на кърмещи жени.

Кортикостероидите преминават плацентарната бариера, затова новородените, както и децата с ниско тегло, 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 мониторирани 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 Дипрофос при кърмачета, не се препоръчва при кърмещи жени системно и локално приложение. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Дипрофос, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дипрофос не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, характерни за Дипрофос, се припокриват с тези за другите кортикостероиди и също така са 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.

Нарушения на имунната система:

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

Нарушения на ендокринната система:

нарушения в менструалния цикъл; развитие на синдром на Кушинг; забавено интраутеринно развитие на плода, забавен растеж при деца; вторични надбъбречни и хипофизарни нарушения, особено по време на стрес, като травма, оперативна намеса или заболяване; намален въглехидратен толеранс, манифестиране на латентен захарен диабет, повишени нужди от инсулин или перорални хипогликемични лекарства при диабетици.

Нарушения на метаболизма и храненето:

отрицателен азотен баланс, дължащ се на белтъчен катаболизъм; липоматоза, включваща медиастинална и епидурална липоматоза, която може да предизвика неврологични усложнения; наддаване на тегло.

Психични нарушения:

еуфория, потиснатост, тежка депресия до психотични прояви; личностови промени; свръхраздрозителност; безсъние.

Нарушения на нервната система:

конвулсии, повишено вътречерепно налягане с папиледем (*pseudotumor cerebri*), обикновено след лечение; вертиго; главоболие; приливи на топлина.

Нарушения на очите:

задна субкапсуларна катаракта; повишено вътреочно налягане, глаукома, екзофтальм, замъглено зрение.

Стомашно-чревни нарушения:

Хълцане; пептична язва с възможна последваща перфорация и хеморагия; панкреатит; балониране на корема; ерозивен езофагит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

затруднено зарастване на рани; кожна атрофия; тънка и лесно ранима кожа; петехии и екхимози; еритем на лицето; увеличено изпотяване; потиснати реакции на кожни тестове; реакции като алергичен дерматит, уртикария, ангионевротичен едем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

мускулна слабост, кортикостероидна миопатия, загуба на мускулна маса; утежняване на миастенните симптоми при *myasthenia gravis*; остеопороза; компресионни фрактури на прешлените; асептични некрози на главата на раменната и бедрената кост; патологични фрактури на дългите кости; руптура на сухожилие; нестабилност на ставите (поради повтарящо се интра-артикуларно приложение); микрокристален артрит, поява на калцификати.

Водно-електролитни нарушения:

задръжка на натрий, загуба на калий, хипокалиемична алкалоза; задръжка на течности; застойна сърдечна недостатъчност при рискови пациенти; хипертония.

Други нежелани лекарствени реакции, свързани с парентералната кортикостероидна 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Острото предозиране с глюкокортикостероиди, включително с бетаметазон, не се очаква да предизвика животозастрашаващо състояние. С изключение на екстремно високи дози, няколкодневното приложение на високи дози не се очаква да доведе до вредни резултати при липсата на специфични противопоказания, каквито има при пациенти със захарен диабет,

глаукома, активна пептична язва, както и при пациенти, подложени на лечение с дигиталисови гликозиди, кумаринови антикоагуланти или калий-губещи диуретици.

Лечение

Усложненията в резултат от метаболитните ефекти на кортикостероидите, от вредните ефекти върху основното или съпътстващото заболяване или поради лекарствени взаимодействия, трябва да се лекуват по подходящ начин.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: глюкокортикостероиди. АТС код: N02 AB01.

Дипрофос представлява комбинация от разтворими и много слабо разтворими бетаметазонови естери. Бързият терапевтичен ефект се осъществява от разтворимия естер бетаметазонов натриев фосфат, който се резорбира бързо след приложението. Продължителността на ефекта се дължи на бетаметазоновия дипропионат, който е слабо разтворим и има депо действие, осигурявайки бавна резорбция и по този начин контролира 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 бетаметазоновият дипропионат и бетаметазоновият натриев фосфат, имат локална резорбция и предизвикват локални и системни, терапевтични и други ефекти.

Клинични проучвания

Интрамускулното приложение на 1 ml Дипрофос 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, лекувани с единична доза интрамускулна инжекция Дипрофос.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Бетаметазоновият натриев фосфат и бетаметазоновият дипропионат се резорбират на мястото на инжектиране и предизвикват терапевтичен ефект, както и останалите фармакологични ефекти на локално и системно ниво.

Бетаметазоновият натриев фосфат е силно разтворим във вода и се метаболизира в организма на бетаметазон, биологично активен кортикостероид. 2,63 mg бетаметазонов натриев фосфат са еквивалентни на 2 mg бетаметазон.

С използване на бетаметазонов 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.

<i>Концентрация в кръвта</i>	<i>Интрамускулно инжектиране</i>	
	<i>бетаметазонов</i>	
	<i>натриев фосфат</i>	<i>дипропионат</i>
- Максимална плазмена концентрация	1 час след приложение	Бавна резорбция
- Плазмен полуживот след единична доза	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 неговият клирънс е забавен.

В химично отношение бетаметазон се различава значимо от естествените кортикостероиди, за да повлияе върху техният метаболизъм. Плазменият полуживот на перорално и парентерално приложен бетаметазон е ≥ 300 min за разлика от този на хидрокортизона, който е приблизително 90 min. При пациенти с чернодробно увреждане бетаметазоновият 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. Бетаметазон се свързва значително с плазмените белтъци (повече от 62,5%), но при нормални плазмени нива хидрокортизонът е 89 % свързан. Бетаметазон, в концентрации 100 пъти повече от тези на хидрокортизона, не оказва влияние върху свързването му (на хидрокортизона). Бетаметазон се свързва предимно с албумин.

Не е установена зависимост между нивото на кортикостероидите в кръвта (общи и свързани) и терапевтичния ефект, тъй като фармакодинамичните ефекти на кортикостероидите продължават по-дълго от периода на измеримите им плазмени нива. Докато плазменият полуживот на бетаметазон 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

Бетаметазонов дипропионат:

Проведени са изследвания за токсичност с единична интрамускулна доза бетаметазонов дипропионат при мишки, плъхове, зайци и кучета; пероралната еднократна токсичност е проследена при мишки, плъхове, морски свинчета и кучета.

Стойностите на LD₅₀ с 95 % интервал на доверие са както следва:

	Интрамускулно	Перорално
Мишки	60,7 до 94,1 mg/kg ¹²	> 2 000 mg/kg ¹⁴
Плъхове	>100 mg/kg ¹²	> 6 240 mg/kg ¹³
Зайци	2,5 до 5,0 mg/kg ¹⁷	-----
Морски свинчета	-----	> 2 000 mg/kg ¹⁴
Кучета	>29,8 mg/kg ¹⁵	> 780 mg/kg ¹⁶

Бетаметазонов натриев фосфат:

Проведени са проучвания с единична доза бетаметазонов натриев фосфат, приложен парентерално на мишки, плъхове и кучета, както и перорално на мишки. Не са наблюдавани съществени разлики.

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

Наблюдавана е намалена плодовитост при мъжки и женски плъхове, чифтосани след перорално приложение на бетаметазон.

Бетаметазон проявява тератогенна активност при плъхове и зайци, инжектирани с бетаметазонов натриев фосфат, в дози, превишаващи един до два пъти тези при хора. Преобладаващата малформация е цепната небце (palatoschisis). Способността на кортикостероидите да предизвикват palatoschisis при множество животински видове е добре изучена. В дози осем до десет пъти по-високи дози от тези при хора, бетаметазоновият натриев фосфат проявява ембриоциден ефект при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

динатриев хидрогенфосфат дихидрат
натриев хлорид
динатриев едетат
полисорбат 80
бензилов алкохол
метил парахидроксибензоат
пропил парахидроксибензоат
натриева карбоксиметилцелулоза
макроголи
хлороводородна киселина – за корекция на рН
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дипрофос инжекционна суспензия се предлага в ампули от 1 ml по 1 и 5 броя в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да се разклаща преди употреба.

Да се пази от светлина и да не се замразява.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
бул. "Никола Вапцаров" №55, ЕКСПО 2000, ет.1
Източно крило, Сектори В1 и В2
район Лозенец
гр. София 1407, България
тел. 02/819 3737
факс: 02/862 5196
имейл: info-msdbg@merck.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20010270

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 06 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 13 януари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2018