

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

200/0220

В614424Р-57532

25.01.2022

### 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

Този лекарствен продукт съдържа 9 mgベンзил alcohol на ml, 1,30 mg метил паракидроксибензоат на ml, 0,20 mg пропил паракидроксибензоат на ml 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 бетаметазонови естери, които осигуряват мощен противовъзпалителен, антиревматичен, антиалергичен ефект при лечението на остри и хронични глюокортико-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 глюокортико-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 остръ 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 остръ 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 целогодишн алергичен ринит, оствър 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, оствър пристъп на подагра, тортиколис, ганглиева киста, анкилозиращ спондилит, радикулит, екзостоза, фасциит.

### **Дermатологични 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, херпетiformен дерматит, кистозно акне.

### **Колагенози**

При влошаване или като поддържащо лечение в отделни случаи на лупус еритематозус, полиартериитис 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 надбъречна недостатъчност, може да се прилага Дипрофос, но при добавяне на минералкортикоиди, ако са приложими.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дипрофос се препоръчва за:

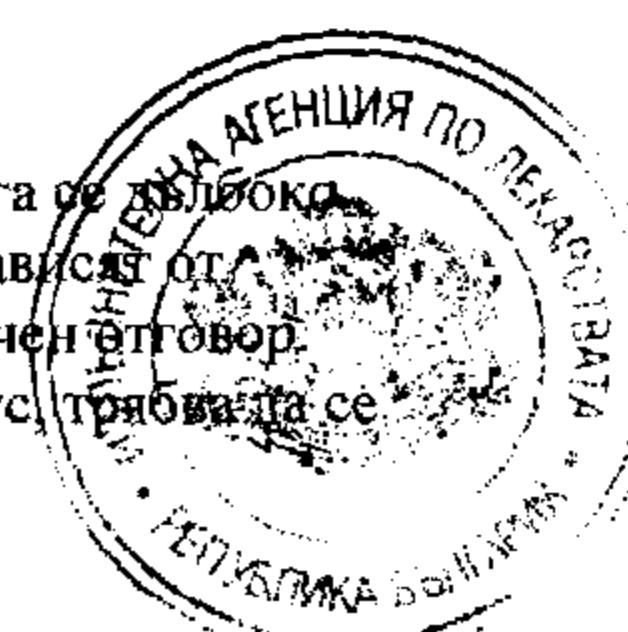
- интрамускулни инжекции при състояния, повлияващи се от системни кортикостероиди;
- инжектиране директно в засегнатите тъкани според показанията;
- интраартикуларни и периартикуларни апликации;
- интрапазийни апликации при различни дерматологични състояния и локално инжектиране при конкретни възпалителни 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 кортикоステроиди.

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, интрабурсална 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 (колоно, таз, рамо)	1 до 2 ml
средни стави (лакът, китка, глезнен)	0,5 до 1 ml
малки стави (ходило, ръка, гръден кош)	0,25 до 0,5 ml

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

За интраклетично лечение се препоръчва вътрекожната доза от 0,2 ml/cm<sup>2</sup> от Дипрофос, която се инжектира с туберкулинова спринцовка и игла № 26. Общата доза Дипрофос от всички участъци не трябва да превиши 1 ml.

Дипрофос може да се прилага с успех при заболявания на ходилата, които се повлияват от кортикоステроиди. 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 оствър подагрозен артрит, подобрението настъпва бързо.

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



Препоръчват се апликации 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 кортикоステроиди 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 приложен интрамускулно при пациенти с идиопатична тромбоцитопенична лурпурра.

#### *При локално приложение:*

Дипрофос е противопоказан при пациенти със системни гъбични инфекции, такива със свръхчувствителност към бетаметазон, други кортикоสเตроиди 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, паралгегия, 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 анафилактоидни/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.



Феохромоцитомна криза, която може да има летален изход, е съобщена след приложение на системни кортикостериоиди. Кортикоидите трябва да се прилагат на пациенти с подозиран или установен феохромоцитом само след съответна оценка на съотношението риска/полза.

## **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 кортикоиди (поради стрес: инфекция, травма, хирургична интервенция) може да предизвика надбъречна недостатъчност. В този случай е нужно постепенно намаляване на дозата. В ситуации на стрес, понякога е необходимо повторно назначаване на кортикостериоиди или увеличаване на дозата.

Намаляването на дозата трябва да се извърши 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 надбъречна 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 надбъречната недостатъчност се състои в прием на кортикостериоиди, минералкортикоиди, вода, натриев хлорид и глюкоза.

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

При съмнения за паразитози е необходимо предварително паразитологично изследване.

При продължителна терапия с кортикостериоиди преминаването от парентерално към перорално приложение изисква внимателна преценка на съотношението полза/рисък 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 инфицирани 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 кортикостериоиди директно в сухожилната тъкан, тъй като е възможно по-късно да настъпи разкъсване на сухожилието.

Интрамускулното инжектиране на кортикостериоиди трябва да се извърши дълбоко в обширна големи мускулни маси, за да се избегне локална атрофия на тъканите.

Инжектирането на кортикостериоиди в меките тъкани, както и интраслизийното и 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 глюокортикоидни 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 глюокортикоидите при пациенти с хипотиреоидизъм или цироза.

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

По време на лечението с кортикоиди могат да възникнат психични нарушения.

Кортикоидната терапия може да влоши състоянието на пациенти, предразположени към емоционална или психична лабилност.

Необходимо е повищено 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 тромбофлебит;
- бременност.

Тъй като усложненията от кортикоидната 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.

Кортикоидите могат да маскират някои признания 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 хемодиализа или с протези.

Продължителната употреба на кортикоиди може да предизвика по-късната поява на суб capsular 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 офтамологични прегледи, особено при пациенти на продължителна терапия (повече от 6 седмици).

Високите и средни дози кортикоиди могат да предизвикат повишаване на кръвното налягане, задръжка на вода и соли, повищена 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, ограничаваща приема на сол, както и допълнителен прием на калий. Всички кортикоステроиди увеличават калциевата екскреция.

**Пациенти, подложени на кортикоステроидна терапия, не трябва да провеждат следното лечение:**

- **ваксиниране срещу вариола,**
- **други имунизации (особено при високи дози кортикоステроиди) поради възможен риск от неврологични усложнения и недостатъчен имунен отговор.**

Въпреки това, имунизации могат да се правят на пациенти, които приемат кортикоステроиди като заместителна терапия (например при болест на Адисон).

Пациенти, приемащи кортикоステроиди в имуносупресивни 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.

Кортикоステроидната терапия при болни с активна туберкулоза трябва да бъде ограничена само при случаи на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикоステроидите се използват заедно с адекватна противотуберкулозна терапия.

В случаите, когато кортикоステроиди 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 кортикоステроидна 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 кортикоステроидите. Може да се наложи промяна в дозата на кортикоステроидите.

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

Кортикоステроидите понякога могат да променят подвижността и броя на сперматозоидите при някои пациенти.

**Дипрофос съдържаベンзилов алкохол**

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено „синдром на задушаване“) при малки деца. Минималното количествоベンзилов алкохол, при което може да настъпи токсичност не е известно. Да не се прилага при недоносени бебета или новородени (на възраст до 4 седмици). Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години).

Големи количестваベンзилов алкохол може да причинят метаболитна ацидоза. Трябва да се вземат специални предпазни мерки при предписване на Дипрофос на новородени, бременни или кърмещи пациентки и пациенти с чернодробно или бъбречно заболяване.

**Дипрофос съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Дипрофос инжекционна суспензия съдържа метил паракидроксибензоат и пропилен паракидроксибензоат.



При системно и локално приложение (включително интраназално, инхалаторно и вътречно) на кортикоステроиди 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 офтальмолог 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 кортикоステроиди.

#### **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 кортикоステроидите, в резултат на което да намали терапевтичния им ефект.

**Пациенти, подложени на кортикоステроидна терапия, не трябва да провеждат следното лечение:**

- **ваксиниране срещу вариола,**
- **други имунизации (особено при високи дози кортикоステроиди) поради възможен риск от неврологични усложнения и недостатъчен имунен отговор.**

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

Едновременната употреба на кортикоステроиди с диуретици като тиазидите, може да увеличи риска от нарушен глюкозен толеранс.

Пациенти, получаващи едновременно кортикоステроидна и естрогенна терапия, трябва да бъдат наблюдавани за засилени кортикоステроидни ефекти.

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

Употребата на кортикоステроиди заедно със сърдечни гликозиди увеличава опасността от аритмия или дигиталисова интоксикация, свързана с хипокалиемия. Често пациенти, използвани сърдечни гликозиди, приемат и диуретици, което предизвиква загуба на калий; в този случай е необходимо да се приема допълнително калий. Кортикоステроидите 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 мониторирани.

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

Едновременното приложение на кортикоステроидите 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 глюкокортикоステроиди, не трябва да се пренебрегва вероятността от гастро-интестинална язва, предизвикана от кортикоステроидите или повишен рисък от вътрешна хеморагия.

Кортикоステроидите могат да понижат кръвните концентрации на салицилатите. При намаляване на дозировката на кортикоステроидите или при преустановяване на лечението, пациентът трябва да бъдат наблюдавани за евентуално наличие на салицилизъм. Едновременната употреба на кортикоステроиди със салицилати може да увеличи риска от появя 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 глукокортикоидите.

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 CYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикоидни ефекти. Комбинирането трябва да се избяга, освен ако ползата превишава увеличения рисък от системни кортикоидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикоидни ефекти.

#### **Лабораторни взаимодействия**

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

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

#### **4.6 Бременност и кърмене**

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

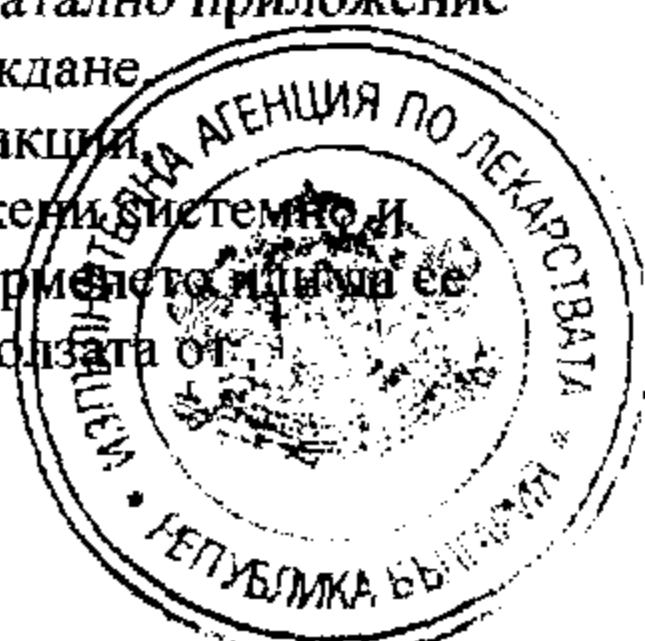
Деца, родени от майки, приемали значителни дози кортикоиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кортико-адренална недостатъчност. Когато на майката е приложена инжекция с бетаметазон по време на бременността, при детето се наблюдава преходно потискане на растежния хормон на плода и вероятно на онези хипофизарни хормони, които регулират продукцията на кортикоиди 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.

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

Кортикоидите преминават плацентарната бариера, затова новородените, както и децата с ниско тегло, родени от майки, приемали кортикоиди през цялата или част от бременността, трябва да бъдат изследвани много внимателно поради много рядката опасност от появя на конгенитална катаракта.

Бременни, лекувани с кортикоиди 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.

Проучвания показват повишен риск от неонатална хипогликемия след антенатално приложение на кратък курс с бетаметазон при жени, с риск от късно преждевременно раждане. 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 предпочтение 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 интракутеринно 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; свръхраздразнителност; безсъние.

**Нарушения на нервната система:**

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

**Нарушения на очите:**

задна субкапсуларна катаракта; повищено въtreочно налягане, глаукома, езофтадим, замъглено зрение.

**Стомашно-чревни нарушения:**

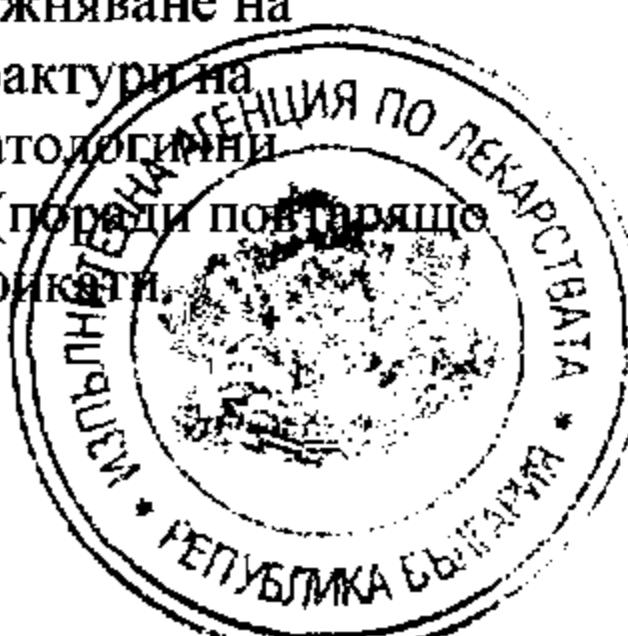
Хълцане; пептична язва с възможна последваща перфорация и хеморагия; панкреатит; балониране на корема; ерозивен езофагит.

**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, кортикоидна миопатия, загуба на мускулна маса; утежняване на миастените 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 (преди повторяще се интра-артрикуларно приложение); микрокристален артрит, появява 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 интрапазионната 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/рисък 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](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

#### **Симптоми**

Острото предозиране с глюкокортикоиди, 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 кортикоидите, 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: глюкокортикоиди. ATC код: H02 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 фармацология:

#### **Обща информация**

Точният механизъм на действие на кортикоидите не е проучен. Във фармакологични дози естествените глюкокортикоиди и техните синтетични аналоги, като бетаметазон, използват главно поради техния противовъзпалителен и/или имуносупресивен ефект.



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

Синтетичните надбъречни аналоги, 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 динатриев 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 динатриев фосфат е силно разтворим във вода и се метаболизира в организма на бетаметазон, биологично активен кортикоид. 2,63 mg бетаметазонов динатриев 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.

Концентрация в кръвта	Интрамускулно инжектиране	
	бетаметазонов	
	натриев фосфат	дипропионат
- 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 кортикоиди, за да повлияе върху техният метаболизъм. Плазменият полуживот на перорално и парентерално приложен бетаметазон е  $\geq 300$  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 кортикоステроиди, 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  $\geq 300$  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 еднодозова токсичност е проследена при мишки, плъхове, морски свинчета и кучета.

Стойностите на LD<sub>50</sub> с 95 % интервал на доверие са както следва:

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

##### 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 глюокортикоид - 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 цепнато 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 (Е1519)  
метил парабен  
пропил парабен  
натриева карбоксиметилцелулоза  
макроголи  
хлороводородна киселина – за корекция на pH  
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**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Нидерландия

## **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**

