Diprophos 1 ml-Suspension zur Injektion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 5 mg Betamethason (als Dipropionat) und 2 mg Betamethason (als Dinatriumphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol	9 mg/ml
Natrium	3,29 mg/ml
Methyl-4-hydroxybenzoat	1,3 mg/ml
Propyl-4-hydroxybenzoat	0,2 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension.

Klare farblose Lösung mit weißen suspendierbaren Mikrokristallen, frei von Fremdpartikel mit einem pH-Wert von 6,5 bis 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diprophos Suspension ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische bzw. lokale Glucocorticoidtherapie ansprechen (falls erforderlich, zusätzlich zur Basistherapie), wenn eine orale bzw. lokale Behandlung nicht möglich oder unzureichend ist.

Diprophos Suspension ist angezeigt bei:

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises:

Akute und subakute Bursitis, akute gichtische Arthritis, juvenile rheumatoide Arthritis, posttraumatische Osteoarthritis, ankylosierende Spondylitis, psoriatische Arthritis, Epikondylitis, akute unspezifische Tendosynovitis, osteoarthritische Synovitis, rheumatisches Fieber vor allem bei Manifestation als Carditis rheumatica.

Neoplastischen Erkrankungen:

Zur lindernden Behandlung von Leukämie und Lymphomen bei Erwachsenen ; bei akuter Leukämie bei Kindern.

Allergischen Erkrankungen:

Zur kurzfristigen Therapie von schweren Verlaufsformen einer allergischen Rhinitis, Arzneimittelallergien, Kontaktdermatitis. Schwere persistierende Formen des Asthma bronchiale (falls mit hochdosierten inhalativen Steroiden in Kombination mit anderen Controller-Medikamenten keine Asthmakontrolle erzielt wird) und im Asthmaanfall, vor allem im Status asthmaticus.

Dermatologischen Erkrankungen:

Ausgedehnte, schwere und akute Formen von folgenden Hauterkrankungen: Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis bullosa, Dermatitis exfoliativa, Neurodermitis, schwere Psoriasis (nur ausnahmsweise wegen Rebound-Effekt), schwere seborrhoische Dermatitis, Keloide, lokalisierte, hypertrophe, infiltrierte, entzündliche Läsionen von Lichen planus, Lichen simplex chronicus, psoriatische Plaques, Granuloma anulare, Erythematodes chronicus discoides, Alopecia areata, Necrobiosis lipoidica diabeticorum.

Kollagenosen:

Während einer Verschlechterung oder als Erhaltungstherapie bei bestimmten Fällen von systemischem Lupus erythematodes.

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:

Kritische Phase von Colitis ulcerosa, regionale Enteritis.

Erkrankungen des Respirationstraktes:

Morbus Boeck (Sarkoidose), Beryllose, Aspirationspneumonie, plötzlich ausbrechende oder disseminierte Lungentuberkulose, vor allem wenn Exsudation, übermäßige entzündliche und proliferative Reaktionen oder Toxinbildung trotz ausreichender Gaben von Chemotherapeutika nicht beherrscht werden können.

Blutkrankheiten:

Erworbene hämolytische Autoimmun-Anämie.

Augenkrankheiten:

Meist subkonjunktivale Applikation bei:

Entzündungen und Immunopathien des vorderen und hinteren Augenabschnittes wie: Neuritis nervi optici (Retrobulbärneuritis), Iritis, Iridozyklitis, Chorioretinitis. Bei Herpes zoster Keratitis des Auges gemeinsam mit einem Virustatikum.

Endokrinen Störungen:

Substitutionstherapie (in Kombination mit einem Mineralocorticoid) bei primärer (Addison-Krankheit) und sekundärer (Sheehan-Syndrom) Nebennierenrinden-Insuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Glucocorticoide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Die Dosierung muss auf die spezifische Lage des Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der aufgetretenen Wirkung und der Corticoidverträglichkeit abgestimmt werden.

* ***Systemische Therapie:*** in den meisten Fällen genügt eine Initialdosis von 1,0 – 2,0 ml, die, wenn nötig, wiederholt wird.
  Die Verabreichung erfolgt tief intraglutäal. Die Dosierung und Frequenz der Verabreichung hängt vom Zustand des Patienten und seinem Ansprechen auf die Therapie ab. Bei schweren Erkrankungen wie Lupus erythematodes oder Status asthmaticus sind als Initialdosis 2,0 ml Diprophos Suspension erforderlich. Eine große Anzahl dermatologischer Erkrankungen spricht auf eine intramuskuläre Injektion von Corticosteroiden an (Neurodermitis, Psoriasis, hypertropher Lichen planus, Lichen simplex circumscripta, Ekzeme, Kontaktdermatitis, Arzneimitteldermatitis). Eine intramuskuläre Injektion von 1,0 ml wird in den meisten Fällen genügen. Bei Erkrankungen des Respirationstraktes tritt eine Erleichterung der Symptome wenige Stunden nach einer intramuskulären Injektion von Diprophos Suspension ein. Eine wirksame Kontrolle der Symptome wird mit 1,0 - 2,0 ml bei Bronchialasthma, Heuschnupfen, allergischer Bronchitis und Rhinitis erreicht. Bei der Behandlung akuter oder chronischer Bursitis verabreicht man 1,0 bis 2,0 ml Diprophos Suspension intramuskulär. Wiederholung bei Bedarf.

* Lokale Therapie:

1. ***Bursitis, Tenosynovitis, Peritendinitis, Tendinitis:*** Bei akuter subdeltoider, subakromialer, oleokranaler und präpatellarer Bursitis reicht meist eine intrabursale Injektion von 1,0 - 2,0 ml Diprophos Suspension. Chronische Bursitis kann, wenn die akuten Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, mit reduzierter Dosis behandelt werden. Bei akuter Tenosynovitis, Tendinitis und Peritendinitis kann eine Injektion Diprophos Suspension bereits den Zustand erleichtern. Bei chronischen Formen dieser Erkrankungen wird es notwendig sein, die Injektionen je nach Zustand des Patienten zu wiederholen.
2. ***Rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis:*** eine intraartikulären Injektion von 0,5 - 2,0 ml
   Empfohlene Dosierung zur intraartikulären Injektion:
   – Große Gelenke (Knie, Hüfte, Schulter) 1,0 - 2,0 ml
   – mittelgroße Gelenke (Ellbogen, Handgelenk, Knöchel) 0,5 - 1,0 ml
   – kleine Gelenke (Fuß, Hand, Brustkorb) 0,25 - 0,5 ml
3. ***Dermatologische Erkrankungen, die auf eine intraläsionale Injektion Diprophos Suspension ansprechen können, sind unter anderem:***
   lokalisierte Neurodermitis, Psoriasis, nummuläres Ekzem, Alopecia areata, hypertropher Lichen planus, Lichen planus circumscripta, Keloide, zystische Akne und chronischer Lupus erythematodes discoides. Das Ansprechen von Erkrankungen, die nicht direkt behandelt wurden, ist auf die leicht systemische Wirkung von Diprophos Suspension zurückzuführen. Bei der intraläsionalen Behandlung wird eine intradermale Dosis von 0,2 ml Diprophos Suspension pro cm² empfohlen. Die Gesamtmenge, die an verschiedenen Hautstellen verabreicht wird, soll 1,0 ml pro Woche nicht übersteigen.
4. ***Erkrankungen des Fußes:*** Bei Bursitis über Hallux rigidus , Digitus quintus varus sowie bei akuter gichtischer Arthritis kann eine Erleichterung des Schmerzes nach 5 – 15 Minuten einsetzen. Folgende Dosen werden im Intervall von ungefähr einer Woche empfohlen:

Bursitis unter Heloma durum oder molle	0,25 – 0,5 ml
unter Kalkaneussporn	0,5 ml
über Hallux rigidus	0,5 ml
über Digitius quintus varus	0,25 ml
Synovialzyste	0,25 ml
Morton's Neuralgia (Metatarsalgia)	0,25 – 0,5 ml
Periostitis des Würfelbeines	0,5 ml
Akut gichtische Arthritis	0,5 – 1,0 ml
Tenosynovitis	0,5 ml

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 6 Jahren ist die parenterale Verabreichung von Depot-Corticoiden kontraindiziert. Zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr ist die Anwendung nur bei vitaler Indikation angezeigt.

Kinder benötigen teilweise deutlich höhere Glucocorticoiddosen als Erwachsene, um gleiche pharmakologische Wirkung zu erzielen. Daher müssen bei der Therapie von Kindern je nach Lebensalter unterschiedliche Dosisempfehlungen berücksichtigt werden. Bei Kindern werden üblicherweise zwischen 0,02 und 0,125 mg Betamethason/kg KG/Tag oder 0,6 – 3,75 mg Betamethason/m2 Körperoberfläche alle 12 – 24 Stunden empfohlen. Aufgrund der wachstumshemmenden Wirkungen von Glucocorticoiden müssen Kinder während der Therapie genau überwacht werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Anwendung nur unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Osteoporose-Risiko erhöht).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion kommt es zu erhöhten Plasmaspiegeln von Glucocorticoiden aufgrund verlangsamter Metabolisierung. Aufgrund des veränderten Metabolismus reichen meist niedrigere Dosen, um die gleichen klinisch erwünschten Wirkungen zu erzielen.

Bei Patienten mit Hypothyreose kommt es zu einer verstärkten Glucocorticoidwirkung. Es muss daher entsprechend niedriger dosiert werden.

Art der Anwendung

Diprophos Suspension kann intramuskulär, intraartikulär, intraläsional, intradermal oder als lokale Infiltration (intrabursal, intratendineal, periartikulär) verabreicht werden. Die Behandlungsdauer ist abhängig von Art und Schwere der Erkrankung und wird vom Arzt bestimmt.
Mit der tief intraglutäalen Anwendung kann die sonst mögliche Entstehung einer lokalen Gewebeatrophie weitestgehend vermieden werden. Nach der Injektion sollte ein steriler Tupfer 1 – 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle gepresst werden, um das Rücklaufen der Suspension in den Stichkanal zu vermeiden.
Bei der Lokaltherapie (intraartikulär, subläsional, intrafokal) sollte das Präparat abgesetzt und eine andere Therapie eingeleitet werden, wenn nach 3 – 5 Injektionen keine zufriedenstellende Reaktion erreicht wird.
Bei Ergüssen wird zunächst abpunktiert, um schnellere Schmerzfreiheit zu erreichen und das Corticoid nicht unnötig zu verdünnen.
Diprophos Suspension muss bei der Lokaltherapie unter aseptischen Bedingungen appliziert werden und das Hautgebiet soll operationsmäßig vorbereitet werden.
Die unbeabsichtigte Injektion in periartikuläre Weichteile lässt den Effekt der intraartikulären Applikation vermissen; sie wirkt ähnlich wie eine intramuskuläre Injektion.
Bei wiederholter Anwendung sollte ein Injektionsintervall von 3 – 4 Wochen eingehalten werden.
ACHTUNG: Diprophos darf nicht intravenös verabreicht werden!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Systemmykosen
- Magen- und Duodenalulzera
- höhergradige Osteoporose
- schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis)
- Virosen, z.B. Varicellen, Herpes simplex des Auges, Herpes zoster (virämische Phase)
- Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form)
- HBsAg-positive chronisch aktive Hepatitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- bei Patienten mit idiopathischer thrombopenischer Purpura darf Diprophos nicht intramuskulär verabreicht werden
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach einer Schutzimpfung
- bei Psychosen in der Anamnese nur bei vitaler Indikation
- Infektionen im Applikationsbereich

Bei Kindern unter 6 Jahren ist die parenterale Verabreichung von Depot-Corticoiden kontraindiziert. Zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr ist die Anwendung nur bei vitaler Indikation angezeigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In jedem Fall sind die Risiken gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abzuwägen und die Beherrschung der Grundkrankheit anzustreben.

- Diprophos Suspension darf nicht intravenös verabreicht werden!
- Im Zusammenhang mit epiduraler Injektion wurden schwerwiegende neurologische Ereignisse, einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Im Speziellen umfassen diese berichteten Ereignisse Rückenmarksinfarkte, Paraplegie, Tetraplegie, kortikale Blindheit und Schlaganfall, sind jedoch nicht beschränkt auf die Genannten. Diese schwerwiegenden neurologischen Ereignisse wurden sowohl nach Verwendung von Fluoroskopie als auch ohne Einsatz einer fluoroskopischen Untersuchung berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer epiduralen Verabreichung von Corticosteroiden ist nicht erwiesen und Corticosteroide sind für diese Anwendung nicht zugelassen.
- Bei folgenden Erkrankungen sollte keine intraartikuläre Injektion erfolgen:
  - Bakterielle Arthritiden
  - Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks
  - Sehnenruptur
  - Instabilität des zu behandelnden Gelenks
  - Periartikuläre Kalzifikation
  - Charcot-Gelenk
  - Blutungsneigung (durch Antikoagulantien oder spontan)
- Vor Beginn einer Glucocorticoidtherapie ist eine genaue Untersuchung erforderlich, insbesondere sind Magen- und Duodenalulzera auszuschließen.
- Zur Prophylaxe von Ulzera im Verdauungstrakt sind bei entsprechend disponierten Patienten Gaben von säurehemmenden Präparaten und eine sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgen/Gastroskopie) angezeigt.
- Bei jeder länger dauernden Glucocorticoid-Therapie sind regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers, der Blutgerinnung sowie röntgenologische Untersuchungen der Wirbelsäule und augenärztliche Kontrollen

durchzuführen.

- Bei länger dauernder Behandlung sind, unabhängig von den krankheitsbedingten Kontrollen, abhängig von der Dosierung und der individuellen Ausgangslage des Patienten, in angemessenen Abständen Überwachungsmaßnahmen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen vorzunehmen.
- Eine länger dauernde Anwendung darf zur Vermeidung eines Glucocorticoid-Entzugssyndroms nicht abrupt abgesetzt werden. Es ist ausschleichend zu dosieren, eventuell unter ACTH-Gabe.
- Auch bei lokaler Anwendung, insbesondere bei hoher Dosierung, wiederholter Anwendung und bei Anwendung an größeren Gelenken sind die Nebenwirkungen und Gegenanzeigen einer systemischen Glucocorticoidtherapie zu beachten. Es muss so injiziert werden, dass Depots im subkutanen Fettgewebe vermieden werden.
- Vorsichtige Anwendung bei Myasthenia gravis
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypothyreose oder Zirrhose, da dabei die Corticoidwirkung verstärkt wird.
- Glucocorticoide sollen nicht in infiziertes Gewebe, direkt in Sehnen oder in Zwischenwirbelräume injiziert werden.
- Bei intraartikulären Injektionen sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen: nur kleine Dosis pro Injektion, Wiederholungsinjektion in das gleiche Gelenk nicht innerhalb von 4 Wochen, maximal 3 – 4 Injektionen pro Gelenk. Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glucocorticoiden in stark belasteten Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. Es ist wichtig, die Patienten genauestens anzuleiten, die symptomatisch gebesserten Gelenke nicht überzubelasten, solange die entzündlichen Prozesse noch anhalten.
- Diprophos Suspension nicht im Gesicht anwenden und nicht in subkutanes Fettgewebe injizieren (es können aseptische Fettgewebsnekrosen entstehen).
- Wenn lokale oder systemische Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch) vorhanden sind, ist eine alleinige Therapie mit Diprophos nicht angezeigt, aber es kann mit genügender Vorsicht in Verbindung mit einer antimikrobiellen Therapie verwendet werden.
- Während einer Corticosteroidbehandlung sollten Patienten nicht gegen Windpocken geimpft werden. Bei Patienten, die Corticosteroide in besonders hohen Dosen erhalten, sollten keine anderen Immunisierungen vorgenommen werden, da möglicherweise die Gefahr neurologischer Komplikationen und das Fehlen einer Antikörper-Reaktion besteht.
- Bei Patienten, die Corticosteroide als Ersatztherapie, z.B. bei Morbus Addison, erhalten, können jedoch Immunisierungen vorgenommen werden.
- Patienten und besonders Kinder unter immunsuppressiven Dosen von Corticosteroiden müssen vor Ansteckung mit Windpocken und Masern gewarnt werden. Wenn eine Exposition doch erfolgt ist, soll ärztliche Beratung eingeholt werden.
- Bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr sollte wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) eingelegt werden.
- Strenge Indikationsstellung bei gleichzeitiger Therapie der Grunderkrankung von
  - Diabetes mellitus
  - Tuberkulose
  - akuten und chronisch bakteriellen und Amöbeninfektionen
  - Hypertonie
  - thromboembolischen Prozessen
  - Herz- und Niereninsuffizienz
  - akuter Glomerulonephritis
  - chronischer Nephritis

  Eine Glucocorticoidtherapie ist unter strengen Vorsichtsmaßnahmen nur durchzuführen, wenn eine gleichzeitige, die Grundkrankheit beherrschende Therapie (Antidiabetika, Tuberkulostatika, Chemotherapeutika bzw. Antibiotika, Antikoagulantien etc.) möglich ist.
- Eine Corticosteroid-Therapie kann das Risiko des Auftretens einer Tuberkulose (Tbc) bei Patienten mit latenter Tbc erhöhen. Diese Patienten müssen hinsichtlich einer Reaktivierung einer Tbc engmaschig überwacht werden. Wenn eine Langzeittherapie bei solchen Patienten erforderlich ist, kann eine antituberkulöse Chemotherapie angezeigt sein. Die Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten mit aktiver Tbc muss auf Fälle einer Verschlimmerung oder disseminierten Erkrankung, wenn die Anwendung von Corticosteroiden für das Management der Erkrankung zusammen mit einer geeigneten Tbc-Therapie erfolgt, beschränkt bleiben.
- Betamethason kann, wie andere Glucocorticoide, einen Diabetes mellitus verschleiern.
- Corticoide können die Motilität und die Zahl der Spermien erhöhen.
- Wegen der möglichen fruchtschädigenden Wirkung sollen Frauen im gebärfähigen Alter dazu angehalten werden, den Eintritt einer Schwangerschaft bzw. eine bestehende Schwangerschaft zu melden.

- Bei gleichzeitiger Tokolyse muss eventuell die Flüssigkeitszufuhr reduziert werden.
- Neuere Studiendaten deuten darauf hin, dass nach wiederholter Gabe von Glucocorticoiden nach dem Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer early onset Sepsis besteht.
- Die Nahrung soll kalium-, eiweiß- und vitaminreich, dabei aber fett-, kohlenhydrat- und kochsalzarm sein.
- Diprophos enthält 9 mg/ml Benzylalkohol. Diprophos darf nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.
- Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herzglykoside	Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kalium-Mangel.
Saluretika, Amphotericin B	Zusätzliche Kalium-Ausscheidung.
orale Antidiabetika	Blutzuckersenkung wird vermindert.
Cumarin-Derivate	Antikoagulantienwirkung wird abgeschwächt.
Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin, Ephedrin	Corticoidwirkung wird vermindert.
Östrogene	Corticoidwirkung wird verstärkt.
Aspirin	a) Aspirin ist als magenbelastend bekannt und Glucocorticoide können diese unerwünschten Wirkungen maskieren. Der Mechanismus ist unbekannt. b) Glucocorticoide verringern die Wirkung von Salicylaten. Beim Absetzen von Diprophos ist daher das Risiko für unerwünschte Wirkungen der Salicylate erhöht. Es besteht ein vergrößertes Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen (a) und das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von Aspirin (b).
NSAIDs (Nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel)	Die gastrointestinale Blutungsgefahr wird durch gleichzeitige Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika erhöht.
ACE-Hemmer	Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmstoffen kann das Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen erhöht sein.
Chloroquin, Hydrochloroquin, Mefloquin	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien und Kardiomyopathien.
Ciclosporin	Die Wirkung sowohl von Ciclosporin als auch der Glucocorticoide wird bei gleichzeitiger Anwendung erhöht.
Isoniazid	Glucocorticoide erhöhen die Clearance von Isoniazid und senken dessen Serumkonzentration.
Wachstumshormone	Eine Abschwächung oder Verhinderung der Wirkung von Wachstumshormonen ist möglich.
Ketoconazol	Die Wirkung von Ketoconazol wird durch verminderte Ausscheidung von Glucocorticoiden verstärkt.
Bupropion	Die gleichzeitige Gabe mit systemischen Glucocorticoiden kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.
Methotrexat	Verstärkte Wirkung von Glucocorticoiden, der Mechanismus ist unbekannt.
Protirelin	Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
Antibiotika	Es wird berichtet, dass Makrolidantibiotika eine signifikante Verminderung der Corticosteroid- Clearance bewirken.

- Bakterielle oder virale Lebendimpfstoffe:
  Erfolgt 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glucocorticoidbehandlung, so ist mit einer Verminderung oder Fehlen der immunisierenden Wirkung zu rechnen.
- Tot- und Toxoid-Impfstoffe:
  Mangelhafter Impfschutz ist möglich. Die Immunantwort auf Impfungen mit Tot- oder Toxoid-Impfstoffen kann bei gleichzeitiger systemischer Glucocorticoid-Therapie ausbleiben oder vermindert sein. Die systemische Anwendung von Glucocorticoiden in pharmakologischer Dosierung kann die Immunreaktion bei Kontakt mit Krankheitserregern unterdrücken. Die Bildung einer ausreichenden Menge von Antikörpern (Immunglobulinen) wird so möglicherweise verhindert. Betroffen ist hauptsächlich die primäre Immunantwort, aber auch die sekundäre Immunantwort kann betroffen sein.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

- Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.
- Corticoide können beim Blautetrazoliumtest zur Erkennung systemischer bakterieller Infektionen fälsch-

lich eine positive Reaktion vortäuschen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Reproduktionsstudien am Menschen sind nicht durchgeführt worden. Daher darf Diprophos während der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Frauen in gebärfähigem Alter nur bei vitaler Indikation und Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses für Mutter und Fötus angewendet werden. Grundsätzlich sollten in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft keine kortisonhältigen Arzneimittel angewendet werden.

Während der Therapie und bis zum Ausscheiden des Corticoids darf nicht gestillt werden.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft längerdauernd oder in höherer Dosierung Corticosteroide erhalten haben, müssen genau auf Zeichen von Hypoadrenalismus untersucht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diprophos hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar):

Endokrine Erkrankungen

Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Impotenz, Pseudo-Cushing-Syndrom, Wachstumsverzögerungen bei Föten und bei Kindern, sekundäre, adrenokortikale und hypophysäre Nichtansprechbarkeit, besonders unter Stress sowie bei Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Krankheit; verringerte Kohlehydrattoleranz, Manifestation von latentem Diabetes mellitus, Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika bei Diabetikern.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention, Wasserretention, vermehrte Kaliumausscheidung, hypokalämische Alkalose, Hypertonie, Stauungsinsuffizienz bei empfindlichen Patienten. Hyperglykämie, Glukosurie, katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz).

Psychiatrische Erkrankungen

Euphorie, Stimmungsschwankungen, schwere Depressionen bis hin zu psychotischen Manifestationen, Veränderungen der Persönlichkeit, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe, Pseudotumor cerebri mit gesteigertem Hirndruck und Papillenödem (üblicherweise nach der Behandlung), Kopfschmerzen, Schwindel.

Augenerkrankungen

Posteriorer subkapsulärer Katarakt, Glaukom, Exophthalmus, Ansteigen des Augendrucks.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Magen-Darm-Beschwerden, Schluckauf, Aktivierung und Entstehung von Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni, peptische Ulzera mit möglicher Perforation und Hämorrhagie, Pankreatitis, Trommelbauch, ulzeröse Ösophagitis. Bei Prädisposition z.B. durch Alkoholismus: Pankreatitis, bei Colitis ulcerosa: Perforationsgefahr.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Verzögerte Wund - und Knochenheilung, Hautatrophie (dünne Haut), Petechien, Ekchymosen, Erytheme im Gesicht, verstärktes Schwitzen, unterdrückte Reaktionen auf Hauttests, subkutane Fettatrophie, Purpura, Striae rubrae, Hyperpigmentation, Steroidakne, allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Miliaria, Hypertrichosis, Follikulitis und periorale Dermatitis.

Gefäßerkrankungen

Nekrotische Angiitis, Teleangiektasien, Erhöhung des Thromboserisikos, bei Prädisposition durch chronischen Rheumatismus: Vaskulitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Hitzegefühl besonders nach intraarterieller Injektion.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Rötung, Bläschenbildung auf der Haut sowie Herz-Kreislauf-Reaktionen (schockähnliche Zustände, Blutdruckabfall).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Verschlimmerung oder Maskierung von Infektionen, Begünstigung der Entstehung bzw. Aktivierung von Mykosen, Virus- und anderen Infekten (z.B. Tuberkulose).

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelschwäche, Corticosteroidmyopathie, Verlust von Muskelmasse, Verschlimmerung der Symptome bei Myasthenia gravis, Osteoporose, Wirbelsäulenkompressionsfrakturen, aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf), Sehnenriss, pathologische Frakturen langer Knochen, Gelenkinstabilitäten (durch wiederholte intraartikuläre Injektionen).

Zusätzliche Nebenwirkungen, die mit parenteraler Corticosteroidtherapie in Verbindung stehen, beinhalten seltene Vorfälle von Erblindung in Zusammenhang mit intraläsionaler Therapie um den Mund und am Kopf, Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung, subkutane oder kutane Gewebeatrophie, steriles Abszess,

Aufflammen nach Injektion (nach intraartikulärer Anwendung) und charcot-ähnliche Arthropatie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei akuter Überdosierung mit Glucocorticoiden, einschließlich Betamethason, ist nicht zu erwarten, dass es zu einer lebensbedrohlichen Situation kommt. Auch bei extrem hohen Dosen führt eine übermäßige Glucocorticoiddosis durch einige Tage zu keiner Gefährdung des Patienten, wenn spezielle Kontraindikationen wie Diabetes, Glaukom, gastrointestinale Ulzera sowie gleichzeitige Behandlung mit Digitalis, Antikoagulantien (Cumarin-Typ) und Kalium sparenden Diuretika ausgeschlossen werden können.
Die möglicherweise auftretenden Glucocorticoid-Nebenwirkungen müssen entsprechend symptomatisch behandelt werden. Zur Ulkusprophylaxe sollte ein H_2-Rezeptorenblocker oder ein Antazidum verabreicht werden. Bei Diabetikern muss der Blutglukosespiegel überwacht und die Antidiabetika-Dosis bei Bedarf erhöht werden. Bei erhöhter Infektgefährdung kann eine Antibiotikatherapie erforderlich sein.
Behandlung: Ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Kontrolle der Elektrolyte im Serum und Harn, insbesondere des Gleichgewichts von Natrium und Kalium. Gestörtes Elektrolytgleichgewicht ist auszugleichen.
Ein Antidot für Diprophos ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Betamethason
ATC-Code: H02A B01
Diprophos enthält eine Kombination aus einem leicht und einem schwer löslichen Ester des Glucocorticoids Betamethason, das eine relative Glucocorticoid-Wirkung von 30 und keine relative Mineralocorticoid-Wirkung aufweist. Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,0 mg/Tag.
Betamethason hat ausgeprägte entzündungshemmende, antirheumatische und antiallergische Wirkung.
Betamethason-Dinatriumphosphat ist leicht löslich und übt einen Soforteffekt aus. Das schwerlösliche Betamethasondipropionat entfaltet eine Langzeitwirkung, die über zwei bis vier Wochen andauert.
Betamethason passiert die Plazenta.
Betamethason fördert die Surfactant-Synthese in der fetalen Lunge.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethason-Dinatriumphosphat wird im Körper zu Betamethason, der biologisch aktiven Form, hydrolysiert, erreicht innerhalb von 60 Minuten den höchsten Blutspiegel und wird fast gänzlich nach dem ersten Tag ausgeschieden. Betamethasondipropionat, das in Wasser praktisch unlöslich ist, liegt in Diprophos in Form von Mikrokristallen vor und wird nur sehr langsam am Ort der Injektion hydrolysiert, allmählich metabolisiert und ausgeschieden. Es ist deshalb noch nach 2 Wochen in messbarer Konzentration im Blut vorhanden.
Intraartikuläre Injektionen erzielen die gewünschte Wirkung mit minimalen bis keinen klinisch signifikanten systemischen Wirkungen.
Betamethason wird wie andere Glucocorticoide in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertzeit beträgt etwa 5 Stunden, während die biologische zwischen 36 und 54 Stunden liegt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen erfolgt der Abbau langsamer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei akuten Toxizitätsstudien, in denen an Mäuse, Ratten und Hunde parenteral Betamethason-Dinatriumphosphat verabreicht wurde, sind keine signifikanten speziesspezifischen Unterschiede beobachtet worden. Die Symptome bei Nagern waren Hypoaktivität, Ptosis, Polydipsie, Polyurie und Muskelschwäche. Bei Hunden wurden Polydipsie, Polyurie und aufgetriebener Leib während der ersten Woche nach Verabreichung beobachtet. Junge Hunde zeigten nach intravenösen Injektionen von 0,5 mg/kg Betamethason-Dinatriumphosphat keine Nebenwirkungen.
In einer Studie auf chronische Toxizität an Ratten wurden Dosen von 0, 0,15 und 0,5 ml von Betamethason auf die Dauer von 6 Monaten verabreicht. Die höchste Dosisgruppe wurde zuletzt auf 0,33 ml reduziert. Die meisten aufgetretenen Reaktionen waren typisch für Glucocorticoide. Es waren dies eine verminderte Leucozytenzahl, Gewichtsverlust, Muskelatrophien und/oder Alopezie. Andere Reaktionen, die sekundär auf Pneumonie bei den meisten Tieren der Hochdosisgruppe auftraten, waren erhöhte Neutrophilenzahl und durch histopathologischen Befund erwiesen Infektionen in manchen Geweben. Zusätzlich wurde eine geringe Atrophie der Nebennierenrinde und damit verbunden ein vermindertes Gewicht der Nebenniere beobach-

tet.
In vitro und in vivo Studien mit Betamethasonnatriumphosphat zeigten keine Nachweise für ein genotoxisches Potential. Mutagenitätsstudien mit Betamethason sind nicht durchgeführt worden. Doch zeigten Studien mit Prednisolon keine mutagenen Wirkungen.
Eine verminderte Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich nach oralen Gaben von Betamethason paarten, beobachtet. Eine chronische Langzeit-Toxizitätsstudie an Hunden zeigte, dass hohe Dosen von Prednisolon den Brunstzyklus unterdrückten.
Betamethason erwies sich als teratogen bei Ratten und Kaninchen nach Injektionen der ein- bis zweifachen humanen Dosis. Die überwiegende Missbildung war Gaumenspalte. Bei vier- bis achtfacher humaner Dosis erwies sich Betamethason bei Ratten und Kaninchen als embryozid.
Eine Serie von lokalen Toxizitätsstudien wurde an Kaninchen durchgeführt, um das lokale Irritationspotential von Betamethason zu untersuchen. Intramuskuläre und intra-arterielle Injektionen zeigten, dass Betamethason ohne Anzeichen von Schmerz oder Entzündung gut vertragen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Methyl-4-hydroxybenzoat
Propyl-4-hydroxybenzoat
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Natriumedetat
Polysorbat 80
Natriumcarboxymethylcellulose
Polyethylenglycol
Salzsäure zur pH-Einstellung und
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Lokalanästhetika, die Vasokonstriktoren wie Methyl- oder Propyl-4-hydroxybenzoate enthalten, sollten nicht verwendet werden. Stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Corticoids.
Das Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml-Ampulle, Typ I-Flintglas
Packungsgrößen: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionssuspension wird nach dem Schütteln der Ampulle in der erforderlichen Menge aufgezogen. Lokalanästhetika, die Vasokonstriktoren und Konservierungsmittel wie Methyl- oder Propyl-4-hydroxybenzoate enthalten, sollten nicht verwendet werden.
Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht mikrobiologisch kontaminiert wird.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien
E-Mail: msd-medizin@merck.com

8. Zulassungsnummer

16.460

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. April 1979 / 16. April 2014

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.