

Base file: NAT/H/xxxx/IB/1144G – CCDS update anaphylactic reaction – excipients
Updated with: Updated with: BE/H/xxxx/WS/057 -EU excipient update benzyl alcohol and sodium (closing seq:MAT
integrated and latest update Appendix V)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diprophos Disposable Syringe 5 mg + 2 mg/1 ml suspensie voor injectie
Diprophos Disposable Syringe 10 mg + 4 mg/2 ml suspensie voor injectie
Diprophos Ampul 5 mg + 2 mg/1 ml suspensie voor injectie
Diprophos Ampul 10 mg + 4 mg/2 ml suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Betamethason dipropionaat 6,43 mg/ml (= 5 mg Betamethason) - Betamethasoni natriumfosfaat 2,63 mg/ml (= 2 mg Betamethason).

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat 9 mg benzylalcohol per ml.

Diprophos bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De corticoïdentherapie is een adjuvante behandeling en geen substitutie voor een conventionele behandeling.

Intramusculaire toediening

Diprophos is geïndiceerd voor de behandeling van diverse reumatologische, dermatologische en allergische aandoeningen, aandoeningen van het collageen en andere aandoeningen waarvan bekend is dat zij reageren op een behandeling met corticoïden.

Aandoeningen van het skelet en het spierstelsel: (intra-articulaire en peri-articulaire toediening en rechtstreekse toediening in de weke weefsels)

Kortdurende toediening als adjuvante behandeling (om de patiënt te helpen een acute aanval of een exacerbatie door te komen) bij osteoartritis of reumatoïde artritis.

Intralaesionale toediening

In geval van dermatologische aandoeningen.

Lokale toediening in de voet

Kortdurende toediening als adjuvante behandeling (om de patiënt te helpen een acute aanval of een exacerbatie door te komen) voor een bursitis onder een likdoorn, onder eelt, onder calcaneus-spoor, onder een halux rigidus en op de kleine teen, synoviale cysten, metatarsalgie van Morton, tenosynovitis, periostitis van het os cuboideum.

Specifieke situaties

Allergische toestanden

Status asthmaticus, chronisch bronchiaal astma, seizoensgebonden of niet-seizoensgebonden allergische rhinitis, ernstige allergische bronchitis, contactdermatitis, atopische dermatitis, hooikoorts, angioneurotisch oedeem, serumziekte, overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen of als gevolg van insectenbeten.

Reumatoïde aandoeningen

Osteoarthritis, reumatoïde polyarthritis, bursitis, lumbago, sciatica, coccydynia, acute jichtarthritis, torticollis, ganglioncyste, ankyloserende spondylarthritis, radiculitis, exostosis, fasciitis.

Dermatologische aandoeningen

Atopische dermatitis (nummulair eczeem), neurodermatitis (lichen simplex circumscriptus), contactdermatitis, ernstige zonne-actinitis, urticaria, hypertrofe lichen planus, necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata, discoïde lupus erythematosus, psoriasis, keloïden, pemphigus, dermatitis herpetiformis, cystische acne.

Collageenziekten

Bij exacerbatie of als onderhoudsbehandeling in bepaalde geselecteerde gevallen van lupus erythematosus disseminatus, periarteritis nodosa, sclerodermie en dermatomyositis.

Neoplastische aandoeningen

Als palliatieve behandeling bij leukemie en lymfoom bij volwassenen en acute leukemie bij kinderen.

Andere aandoeningen

Adrenogenitaal syndroom, hemorrhagische rectocolitis, regionale ileitis, spruw, bloeddyscrasieën die reageren op corticoïden, nefritis, nefrotisch syndroom.

Een primaire of secundaire cortico-adrenale insufficiëntie kan behandeld worden door toediening van Diprophos, maar indien nodig moeten mineralocorticoïden worden toegevoegd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Schudden voor gebruik.

DE DOSIS IS VARIABEL EN MOET AANGEPAST WORDEN AAN DE INDIVIDUELE BEHOEFTE VAN DE PATIENT, AFHANKELIJK VAN DE BEHANDELDE AANDOENING, DE ERNST VAN DE AANDOENING EN DE RESPONS VAN DE PATIENT.

Dosering

De dosis moet zo laag mogelijk zijn en de behandelingsduur zo kort mogelijk.

De initiële dosis moet aangehouden worden of aangepast worden tot voldoende respons wordt verkregen. Als na een redelijke periode geen bevredigende klinische respons wordt verkregen, moet de behandeling stopgezet worden door geleidelijke vermindering van de dosis Diprophos en moet een andere aangepaste behandeling worden gekozen.

Nadat een gunstige respons is verkregen, moet de gepaste onderhoudsdosis bepaald worden door de initiële dosis geleidelijk met kleine hoeveelheden en geschikte tussenpozen te verminderen totdat de laagste dosis met adequate klinische respons bereikt is.

Wijze van toediening

Diprophos mag niet intraveneus of subcutaan toegediend worden.

Systemische toediening

Voor een systemische behandeling begint men in de meeste gevallen met een injectie van 1 tot 2 ml die zo nodig wordt herhaald. Het product wordt toegediend door middel van een diepe intramusculaire (IM) injectie in de bil. De dosering en de frequentie van toediening hangen af van de toestand van de patiënt en van de therapeutische respons. Bij ernstige ziekten zoals lupus erythematosus disseminatus of status asthmaticus, die werden verlicht door geschikte levensreddende procedures, kan in het begin 2 ml nodig zijn.

Een groot aantal dermatologische aandoeningen reageert zeer goed op een IM injectie van 1 ml Diprophos die herhaald wordt naargelang de respons.

Bij ademhalingsaandoeningen trad het begin van verlichting van de symptomen op binnen enkele uren na IM injectie van Diprophos. Met 1 tot 2 ml wordt doeltreffende controle van de symptomen van bronchiaal astma, hooikoorts, allergische bronchitis en allergische rhinitis bereikt.

Voor de behandeling van acute of chronische bursitis worden uitstekende resultaten verkregen met een injectie van 1 tot 2 ml Diprophos IM, die zo nodig herhaald wordt.

Lokale toediening

Gelijktijdig toediening van een lokaal anaestheticum is zelden nodig (de injectie is vrijwel pijnloos). Indien gelijktijdig toedienen van een lokaal anaestheticum gewenst is, kan Diprophos gemengd worden (in de injectiespuit, niet in de flacon) met lidocaïne hydrochloride (1% of 2%), met procaïne hydrochloride (1% of 2%), of met aanverwante lokale anaesthetica, gebruik makend van preparaten zonder parabenen. Anaesthetica die methyl- en propylparahydroxybenzoaten of fenol, etc. bevatten, moeten vermeden worden. De dosis Diprophos wordt eerst uit de flacon in de spuit opgetrokken. Het lokale anaestheticum wordt daarna opgetrokken en de spuit kort geschud.

Bij acute bursitis (subdeltoïd, subacromiaal en b. prepatellaris):
een injectie van 1 of 2 ml rechtstreeks in de bursa verlicht de pijn en herstelt het volledige bewegingsbereik binnen enkele uren.

Bij chronische bursitis:

Nadat een gunstige respons op een acute behandeling werd verkregen, kan de dosis worden verminderd.

Bij tendinitis, tenosynovitis en peritendinitis:

acuut: 1 injectie kan de toestand van de patiënt al verbeteren.

chronisch: herhaling kan nodig zijn, maar hangt af van de toestand van de patiënt.

Bij reumatoïde polyartritis en osteoartritis:

Een intra-articulaire injectie van 0,5 tot 2 ml Diprophos geeft binnen twee tot vier uur verlichting van pijn, gevoeligheid en stijfheid die gepaard gaan met reumatoïde polyartritis en osteoartritis. De duur van de verlichting, die sterk varieert bij beide ziekten, bedraagt meestal vier weken of meer. Een intra-articulaire injectie van Diprophos wordt goed verdragen in het gewricht en in de peri-articulaire weefsels.

Aanbevolen doses:

grote gewrichten (bv. knie, heup): 1 tot 2 ml

middelmatige gewrichten (bv. elleboog): 0,5 tot 1 ml

kleine gewrichten (bv. hand): 0,25 tot 0,5 ml.

Dermatologische aandoeningen:

Dermatologische aandoeningen kunnen reageren op intralaesionale toediening van Diprophos. De respons van sommige letsels die niet direct behandeld zijn, kan toegeschreven worden aan een licht systemisch effect van het geneesmiddel.

0,2 ml/cm² Diprophos wordt intradermaal (niet subcutaan) geïnjecteerd met behulp van een tuberculinespuit met een naald van 26 G. De totale geïnjecteerde hoeveelheid mag voor het geheel van de injectieplaatsen niet meer dan 1 ml bedragen.

Aandoeningen van de voet, die reageren op corticoïden:

Een bursitis onder een likdoorn kon behandeld worden met twee opeenvolgende injecties van 0,25 ml elk. Bij aandoeningen zoals een hallux rigidus (vervorming in flexie van de grote teen), een varus van de kleine teen (deviatie van de kleine teen naar binnen) en een acute jichtartritis kan het begin van de verlichting snel optreden. Een tuberculinespuit met een naald van 25 G en een lengte van 1,9 cm is geschikt voor de meeste injecties in de voet.

Aanbevolen doses met intervallen van ongeveer 1 week:

bursitis onder likdoorn: 0,25 - 0,5 ml
 onder calcaneus-spoor: 0,5 ml
 onder hallux rigidus: 0,5 ml
 op digiti quinti varus: 0,5 ml
synoviale cysten: 0,25 - 0,5 ml
metatarsalgie van Morton: 0,25 - 0,5 ml
tenosynovitis: 0,5 ml
periostitis van os cuboideum: 0,5 ml
acute jichtartritis: 0,5 - 1 ml.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor corticoïden.
- Systemische schimmelinfecties.

Bij patiënten met idiopathische trombocytopenische purpura MAG Diprophos NIET intramusculair worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diprophos is niet geschikt voor intraveneus of subcutaan gebruik.

Er zijn ernstige neurologische voorvallen gerapporteerd bij epidurale injectie van corticosteroiden, waarvan sommigen zelfs tot de dood hebben geleid. De gerapporteerde voorvallen omvatten onder andere dwarslaesie, paraplegie, quadriplegie, corticale blindheid en cardiovasculair accident. Deze ernstige neurologische voorvallen werden gerapporteerd met en zonder gebruik van fluoroscopie. De veiligheid en werkzaamheid van epidurale toediening van corticosteroiden zijn niet vastgesteld, en de corticosteroiden zijn voor deze wijze van gebruik niet goedgekeurd.

ANTISEPTISCHE TECHNIEKEN ZIJN NOODZAKELIJK.

Diprophos bevat twee betamethasonesters, waarvan betamethason-dinatriumfosfaat snel van de plaats van injectie verdwijnt. Bijgevolg moet de arts bij gebruik van dit product rekening houden met het feit dat de oplosbare fractie van Diprophos een systemisch effect kan hebben.

Abrupt stopzetten of verminderen van de toediening bij chronisch gebruik (bij zeer hoge dosis zelfs reeds na korte tijd) of bij een verhoogde behoefte aan corticoïden (tengevolge van stress: infectie, trauma, chirurgische ingreep), kan bijnierschorsinsufficiëntie bespoedigen. De dosis dient dus geleidelijk verminderd te worden. Bij stress kan het opnieuw toedienen van corticoïden of een dosisverhoging soms nodig zijn.

De vermindering van de dosis moet dus onder strikt medisch toezicht worden uitgevoerd en het is soms noodzakelijk de patiënt te volgen gedurende een periode van maximaal één jaar na het stopzetten van een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses.

De symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn: malaise, spierzwakte, mentale stoornissen, lethargie, spier- en botpijn, desquamatie van de huid, dyspnoea, anorexie, nausea, braken, koorts, hypoglycemie, hypotensie, dehydratie, zelfs overlijden als gevolg van het abrupt onderbreken van de therapie. De bijnierschorsinsufficiëntie wordt behandeld door het toedienen van corticosteroiden, mineralocorticoïden, water, natriumchloride en glucose.

Snelle intraveneuze injecties van hoge dosissen corticoïden kunnen aanleiding geven tot cardiovasculaire collaps; daarom moet de injectie toegediend worden over een periode van 10 minuten.

In zeldzame gevallen hebben zich anafylactoïde/anafylactische reacties met een kans op shock voorgedaan bij patiënten die een parenterale corticosteroidtherapie kregen. Er moeten passende voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van allergische reacties op corticosteroiden.

Bij een langdurige corticoïdentherapie moet bij de overgang van parenterale naar orale toediening rekening gehouden worden met de mogelijke baten en risico's.

Bij intra-articulaire injectie moet het volgende opgemerkt worden:

- Dit type van toediening kan zowel lokale als systemische effecten hebben.
- Onderzoek van eventueel in het gewricht aanwezig vocht is onontbeerlijk om septische processen uit te sluiten.
- Vermijd lokale injectie in een vooraf geïnfecteerd gewricht.
- Een duidelijke toename van pijn en een lokale zwelling, een verdere beperking van gewrichtsbeweging, koorts en malaise, kunnen een aanwijzing zijn voor septische artritis. Als de diagnose van infectie bevestigd wordt, moet een geschikte antimicrobiële behandeling gestart worden.
- Corticoïden mogen niet ingespoten worden in onstabiele gewrichten, geïnfecteerde plaatsen of intervertebrale ruimten.
- Herhaalde injecties in gewrichten die aangetast zijn door osteoartritis kan de gewrichtsbeschadiging verergeren.
- Vermijd het inspuiten van corticoïden direct in de peessubstantie, omdat dit later aanleiding kan geven tot peesbreuken.

Intramusculaire injecties van corticoïden moeten diep in de massa van grote spieren gegeven worden om lokale weefselatrofie te vermijden.

De toediening van een corticoïde in weke weefsels of een intralaesionale of intra-articulaire toediening kan zowel systemische als lokale effecten veroorzaken.

Specifieke risicogroepen

Gezien de glucocorticoïde eigenschappen van betamethason (omzetting van eiwitten tot glucose) mag het bij diabetici alleen tijdens een korte periode en onder strikt medisch toezicht gebruikt worden.

Bij patiënten met een hypothyroïdie of een cirrose neemt het glucocorticoïde effect toe.

In geval van oculaire herpes simplex moet het gebruik van Diprophos worden vermeden vanwege de kans op een perforatie van de cornea.

Bij een behandeling op basis van corticoïden kunnen zich psychotische stoornissen voordoen. Een aanleg voor emotionele instabiliteit of psychosen kan verergeren tijdens een behandeling op basis van corticoïden.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- niet-specifieke ulceratieve colitis, in geval van dreigende perforatie; absces of andere pyogene infecties;
- diverticulitis;
- intestinale anastomose;
- gastro-duodenaal ulcus;
- renale insufficiëntie;
- hypertensie;
- osteoporose;
- myasthenia gravis;
- glaucoom;
- acute psychosen;
- virale en bacteriële infecties;
- groeiachterstand;
- tuberculose;
- syndroom van Cushing;
- diabetes;
- hartinsufficiëntie;
- moeilijk te behandelen epilepsie;
- aanleg voor trombo-embolie of tromboflebitis;
- zwangerschap.

Aangezien de complicaties van de corticoïdenbehandeling afhankelijk zijn van dosis en duur van de behandeling, moet met de dosis en de duur van de behandeling rekening gehouden worden voor de risico's-baten-verhouding voor elke patiënt.

Corticoïden kunnen sommige tekenen van infecties maskeren of het opsporen van infecties bemoeilijken. Door verminderde resistentie kunnen nieuwe infecties optreden gedurende het gebruik.

Langdurig gebruik kan aanleiding geven tot posterieur subcapsulair cataract (vooral bij kinderen), tot glaucoom met mogelijk schade aan de optische zenuwen en kan secundaire ooginfecties veroorzaakt door schimmels of virussen verergeren.

Het is aan te raden regelmatig oftalmologische onderzoeken uit te voeren, vooral bij een langdurige behandeling (meer dan 6 weken).

Matige en hoge dosissen corticoïden kunnen tot een toename van de bloeddruk, retentie van water en natrium en een toename van de kaliumexcretie leiden. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk met synthetische derivaten, behalve bij gebruik van hoge dosissen. Een natriumarme voeding en kaliumsupplementen kunnen worden overwogen. Alle corticoïden verhogen de excretie van calcium.

**PATIENTEN ONDER CORTICOSTEROIDENTHERAPIE MOGEN DE VOLGENDE
BEHANDELINGEN NIET ONDERGAAN:**

- VACCINATIE TEGEN VARIOLA;
- ANDERE IMMUNISATIEPROCEDURES (VOORAL BIJ HOGE DOSERING) VANWEGE MOGELIJKE NEUROLOGISCHE COMPLICATIES EN TEKORT AAN ANTILICHAAMRESPONS.

Patiënten die corticoïden krijgen als substitutietherapie (bijv. ziekte van Addison) mogen wel geïmmuniseerd worden.

Patiënten, in het bijzonder kinderen, die behandeld worden met immunosuppressieve dosissen corticoïden, moeten gewaarschuwd worden elke blootstelling aan varicella of mazelen te vermijden.

Corticoïdentherapie bij actieve tuberculose dient beperkt te blijven tot de gevallen van fulminante of uitzaaiende tuberculose waarbij het corticoïde gebruikt wordt in combinatie met een geschikte anti-tuberculosebehandeling.

Als corticoïden geïndiceerd zijn voor patiënten met latente tuberculose of tuberculinreactiviteit, dan moeten zij strikt gevolgd worden aangezien reactivatie van de ziekte kan optreden. Gedurende lange corticoïdentherapie moeten de patiënten chemoprophylactica toegediend krijgen.

Als rifampicine gebruikt wordt in een chemoprophylactisch programma, dan moet rekening gehouden worden met de verhoogde hepatische metabolische klaring van corticoïden. Aanpassing van de corticoïdendosis kan nodig zijn.

Aangezien corticoïden bij zuigelingen en kinderen de groei kunnen verstoren en endogene corticoïdenproductie kunnen remmen, moet hun groei en ontwikkeling bij langdurige therapie nauwlettend gevolgd worden.

Corticoïden kunnen soms de mobiliteit van de spermatozoa en de hoeveelheid wijzigen bij sommige patiënten.

Diprophos bevat benzyl alcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico

op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspings’-syndroom) bij jonge kinderen. De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Niet toedienen aan premature baby's of voldragen pasgeborenen (jonger dan 4 weken). Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar).

Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen metabole acidose veroorzaken. Voorzichtigheid is aangewezen bij het voorschrijven van Diprophos aan pasgeborenen, vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en aan patiënten met lever- of nierziekte,

Diprophos bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Diprophos bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216) die allergische reacties (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasme kunnen veroorzaken.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch (waaronder intranasaal, geïnhaald en intraoculair) gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken van visuele stoornissen waaronder, cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

De associatie met fenobarbital, rifampicine, fenytoïne of efedrine kan het metabolisme van de corticoïden verhogen met een verminderd therapeutisch effect als gevolg.

PATIENTEN ONDER CORTICOSTEROIDENTHERAPIE MOGEN DE VOLGENDE
BEHANDELINGEN NIET ONDERGAAN:

- VACCINATIE TEGEN VARIOLA,
- ANDERE IMMUNISATIEPROCEDURES (VOORAL BIJ HOGE DOSERING) VANWEGE
MOGELIJKE NEUROLOGISCHE COMPLICATIES EN TEKORT AAN
ANTILICHAAMRESPONS.

Patiënten die corticoïden krijgen als substitutietherapie (bijvoorbeeld ziekte van Addison) mogen wel geïmmuniseerd worden.

De associatie met diuretica zoals thiaziden kan het risico op glucose-intolerantie verhogen.

Patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met een corticoïde en een oestrogeen, moeten gecontroleerd worden op het optreden van overmatige corticoïdeneffecten.

Een gelijktijdige toediening van corticoïden en cardiotonische glycosiden kan het risico op hartaritmieën of digitalistoxiciteit als gevolg van hypokaliëmie verhogen. Het komt vaak voor dat patiënten die cardiotonische glycosiden nemen, ook diuretica gebruiken die een kaliumdepletie veroorzaken; in dat geval is het noodzakelijk het kaliumgehalte te bepalen. Corticoïden kunnen de kaliumdepletie als gevolg van amfotericine B vergroten. Bij alle patiënten die één van deze geneesmiddelencombinaties nemen, moeten de serumelektrolyten, in het bijzonder het kaliumgehalte in het serum, strikt gecontroleerd worden.

Het gelijktijdige gebruik van corticoïden en anticoagulantia van het coumarinetype kan de anticoagulerende effecten verhogen of verminderen, wat een aanpassing van de dosis noodzakelijk kan maken. Bij patiënten die anticoagulantia nemen in combinatie met glucocorticoïden, moet rekening worden gehouden met de kans op een gastro-intestinaal ulcus als gevolg van de corticoïden en met het toegenomen risico op interne bloedingen.

Corticoïden kunnen salicylaatconcentraties in het bloed doen verminderen. Wanneer de corticoïdendosering wordt verminderd of de behandeling wordt stopgezet, moeten de patiënten op salicylisme gecontroleerd worden. Associatie van glucocorticoïden en salicylaten kan de frequentie of de ernst van gastro-intestinale ulceratie doen toenemen.

Associatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of alcohol kan resulteren in een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of de verergering van een bestaand ulcus.

Bij diabetici is het soms noodzakelijk de dosis orale antidiabetica of insuline aan te passen gezien het intrinsieke hyperglykemische effect van glucocorticoïden.

Associatie met somatotropine kan de respons op dit hormoon verminderen. Doses van betamethason van meer dan 300 - 450 mcg (0,3 tot 0,45 mg) per m² lichaamsoppervlakte per dag moeten vermeden worden gedurende de toediening van somatotropine.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde

bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Andere vormen van interactie

Laboratoriumtestinteracties

Corticoïden kunnen de nitroblauwtetrazolium-test beïnvloeden en fout-negatieve resultaten opleveren.

Als de patiënt behandeld wordt met corticoïden moet hiermee rekening worden gehouden bij de interpretatie van parameters en biologische analyses (huidtests, bepaling van schildklierhormonenspiegel,...).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Aangezien er niet voldoende teratologische onderzoeken zijn verricht bij de mens, mogen glucocorticoïden tijdens de zwangerschap, de borstvoedingsperiode en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd alleen worden toegediend nadat de verwachte heilzame effecten van deze middelen zijn afgewogen tegen de mogelijke risico's voor moeder, embryo en foetus.

Zwangerschap

Wanneer vóór de bevalling corticoïdentherapie is geïndiceerd, moeten de voor- en nadelen afgewogen worden en moet het klinische voordeel vergeleken worden met de bijwerkingen (met name een mogelijke groeivertraging en verhoogd risico op infectie).

In sommige gevallen is het nodig om de behandeling met corticoïdenpreparaten tijdens de zwangerschap voort te zetten of zelfs de dosis te verhogen (bijvoorbeeld bij substitutietherapie met corticoïden).

Intramusculaire toediening van betamethason leidt tot een aanzienlijke vermindering van de frequentie van dyspnoe bij de foetus als het product méér dan 24 uur vóór de bevalling (vóór de 32^e zwangerschapsweek) wordt toegediend.

Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat het profylactische gebruik van corticoïden na de 32^e zwangerschapsweek nog altijd controversieel is. De arts moet dan ook de voordelen en de potentiële gevaren voor de moeder en de foetus afwegen bij gebruik van corticoïden na de 32^e zwangerschapsweek.

Corticoïden zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van hyaliene-membranenziekte na de geboorte.

In geval van profylactische behandeling van hyaliene-membranenziekte bij prematuren mogen corticoïden niet worden toegediend aan zwangere vrouwen met pre-eclampsie of eclampsie of met tekens van placentaire beschadiging.

Kinderen van moeders die aanzienlijke doses corticoïden toegediend kregen tijdens de zwangerschap, moeten nauwlettend gevolgd worden op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Wanneer moeders vóór de bevalling injecties met betamethason toegediend krijgen, vertonen hun zuigelingen een tijdelijke remming van het foetale groeihormoon en waarschijnlijk ook van de hypofysehormonen die de corticoïdenproductie regelen, zowel in de definitieve als foetale zones van de bijniere van de foetus. De remming van het foetale hydrocortison beïnvloedde echter niet de hypofyse-bijnier-respons op stress na de geboorte.

Aangezien corticoïden door de placenta heen gaan, moeten pasgeborenen en baby's van moeders die gedurende een groot gedeelte of een bepaald gedeelte van de zwangerschap behandeld werden met corticoïden, zorgvuldig onderzocht worden om een mogelijk, hoewel zeer zeldzaam, congenitaal cataract op te sporen.

Vrouwen die gedurende de zwangerschap corticoïden toegediend kregen, moeten gedurende en na de ontsluitingsweeën en tijdens de verlossing gecontroleerd worden op bijnierschorsinsufficiëntie, tengevolge van de stress veroorzaakt door de geboorte.

Borstvoeding

Corticoïden passeren de placentabarière en komen voor in de moedermelk.

Aangezien de mogelijkheid bestaat dat Diprophos ongewenste bijwerkingen veroorzaakt bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient de beslissing genomen te worden om of de borstvoeding of het toedienen van corticoïden stop te zetten, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voorzichtigheid is geboden in verband met de centrale effecten van de toediening van hoge dosissen (euforie, slaperigheid) en gezichtsstoornissen die zich bij een langdurige behandeling kunnen voordoen.

4.8 Bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen met Diprophos, die overeenkomen met die van andere corticosteroïden, zijn afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling.

Als bijwerkingen van corticoïden in het algemeen wordt vooral op de volgende effecten gewezen:

Vocht- en elektrolytenstoornissen:

Natriumretentie - Kaliumverlies - Hypokaliëmie - alkalose - Waterretentie - Congestieve hartinsufficiëntie bij gepredisponeerde patiënten - Hypertensie;

Skelet- en spierstelsel aandoeningen:

Spierzwakte - Verlies van spiermassa - Verergering van de symptomen bij myasthenie - Osteoporose met soms intense botpijn en spontane fracturen (wervelcompressiefracturen) - Aseptische botnecrose (femurkop en humeruskop) - Peesruptuur - Steroïdale myopathie - Pathologische fracturen - Gewrichtsinstabiliteit;

Dermatologische aandoeningen:

Huidatrofie - Vertraagde wondheling - Broze en dunne huid - Petechiae - Ecchymosen - Allergische dermatitis - Angioneurotisch oedeem - Erytheem in het gezicht - Toegenomen transpiratie - Urticaria;

Gastro-intestinale aandoeningen:

Maagulcus met mogelijke perforatie en bloeding - Pancreatitis - Abdominale uitzetting - Intestinale perforatie - Ulceratieve oesofagitis - Nausea - Braken;

Neurologische aandoeningen:

Convulsies - Vertigo - Hoofdpijn - Toename van de intracraniale druk (pseudo-hersentumor);

Psychiatrische stoornissen:

Euforie - Verandering van humeur - Persoonlijkheidsstoornissen en ernstige depressie - Overmatige prikkelbaarheid - Slaperigheid - Psychotische reacties, in het bijzonder bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis - Depressie;

Oftalmologische aandoeningen:

Toename van de intra-oculaire druk (pseudo-hersentumor: zie neurologisch); Glaucoom - Achterste subcapsulair cataract – Exophthalmus- Wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Endocriene aandoeningen:

Klinische symptomen van het syndroom van Cushing - Menstruatiestoornissen - Toename van de behoefte aan insuline of orale antidiabetica bij patiënten met diabetes - Remming van de foetale groei of van de groei bij kinderen - Verminderde tolerantie voor koolhydraten - Tekenen van latente diabetes - Secundaire remming van de hypofyse en de bijnierschors, vooral nefast in geval van stress (zoals trauma, chirurgische ingreep en ziekte);

Metabolische stoornissen:

Negatieve stikstofbalans door eiwitkatabolisme - Lipomatose - Gewichtstoename;

Immuunsysteemaandoeningen:

Corticosteroïden kunnen huidtests beïnvloeden, de symptomen van een infectie maskeren en een latente infectie activeren, maar ook een vermindering van de resistentie tegen infecties veroorzaken, met name tegen mycobacteriën, tuberculose, Candida albicans en virussen.

Andere:

Anafylactische reacties of overgevoeligheidsreacties, hypotensieve reacties of reacties als gevolg van shock kunnen zich voordoen.

DE VOLGENDE BIJKOMENDE REACTIES KUNNEN OPTREDEN TIJDENS PARENTERALE CORTICOIDENTHERAPIE:

Zeldzame gevallen van blindheid als gevolg van een intralaesionale toediening ter hoogte van het aangezicht of het hoofd - Hyperpigmentatie of hypopigmentatie - Subcutane en cutane atrofie - Steriele abscessen - Exacerbatie postinjectie (na intra-articulaire injectie) - Artropathie van het type Charcot.

Bij herhaalde intra-articulaire injecties kunnen gewrichtsletsels optreden. Er bestaat een risico op besmetting.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **Voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute overdosering met glucocorticoïden, inclusief betamethason, leidt niet tot levensbedreigende situaties.

Behalve bij de meest extreme doseringen is het niet waarschijnlijk dat overdosering met glucocorticoïden gedurende enkele dagen schadelijke gevolgen zal hebben als specifieke contra-indicaties zoals diabetes mellitus, glaucoom, actieve maagzweer, of bij toediening van medicatie zoals digitalis, coumarine-anticoagulantia of kaliumsparende diuretica, niet aanwezig zijn.

Maatregelen

Complicaties die voortvloeien uit de metabolische effecten van het corticoïde of uit het schadelijke effect van de belangrijkste ziekte of van de bijkomende ziekten, evenals complicaties te wijten aan geneesmiddelinteracties, moeten op gepaste wijze behandeld worden. Zorg voor een adequate vloeistofinname en controleer elektrolyten in serum en urine, met name de natrium- en kaliumbalans. Behandel elektrolytenonevenwicht indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticoïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden, ATC-code: H02A B01.

Betamethason is een synthetisch glucocorticoïde (9-alfa-fluoro-16-bèta-methylprednisolon).
Betamethason heeft een sterke anti-inflammatoire, anti-allergische en immunosuppressieve werking.

Betamethason heeft geen klinisch significante mineralocorticoïde effecten. Glucocorticoïden diffunderen door de celmembranen heen en vormen complexen met specifieke cytoplasmatische receptoren. Deze complexen dringen dan door in de celkern, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de daaropvolgende proteïnesynthese van verschillende enzymen die verantwoordelijk worden geacht voor de effecten bij systemisch gebruik van glucocorticoïden. Naast hun aanzienlijke invloed op het inflammatie- en immuunproces, beïnvloeden de glucocorticoïden ook het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme. Ze hebben eveneens een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centraal zenuwstelsel.

Invloed op het inflammatie- en immuunproces:

De anti-inflammatoire, immunosuppressieve en anti-allergische eigenschappen van de glucocorticoïden zijn verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van hun therapeutische toepassingen. De belangrijkste aspecten van deze eigenschappen zijn: vermindering van de immuunactieve cellen ter hoogte van de ontstekingshaard, verminderde vasodilatatie, stabilisatie van de lysosomale membranen, remming van de fagocytose, verminderde productie van prostaglandines en verwante stoffen.

De anti-inflammatoire werking is ongeveer 25 keer sterker dan die van hydrocortison en 8 tot 10 keer sterker dan die van prednisolon (op basis van het gewicht).

Invloed op het koolhydraat- en eiwitmetabolisme:

Glucocorticoïden stimuleren het eiwitkatabolisme. De vrijgekomen aminozuren worden in de lever via glyconeogenese omgezet in glucose en glycogeen. De glucoseopname in perifere weefsels vermindert, wat aanleiding kan geven tot hyperglykemie en glucosurie, vooral bij patiënten met aanleg voor diabetes.

Invloed op het vetmetabolisme:

Glucocorticoïden werken lipolytisch. De lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen. Tevens hebben zij een lipogenetisch effect dat zich vooral manifesteert ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Dit alles heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

De maximale farmacologische werking van corticoïden treedt na de maximale bloedspiegel op, hetgeen erop wijst dat de meeste effecten van die geneesmiddelen eerder het resultaat zijn van een wijziging van de enzymatische activiteit dan van een rechtstreekse werking van het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Betamethasondinaatriumfosfaat en betamethasondipropionaat worden geresorbeerd vanuit de injectieplaats en veroorzaken lokale en systemische therapeutische en andere farmacologische effecten.

Betamethasondinaatriumfosfaat is zeer goed oplosbaar in water en wordt in het organisme gemetaboliseerd tot betamethason, het biologisch actieve corticoïde. 2,63 mg betamethasondinaatriumfosfaat is equivalent aan 2 mg betamethason.

Een langdurige werking wordt verkregen door het gebruik van betamethasondipropionaat, een vrijwel onoplosbare verbinding die een afzetting vormt en dus langzamer geresorbeerd wordt en de symptomen langer verlicht.

<i>Bloedspiegels</i>	<i>Intramusculaire injectie</i>	
	<i>betamethason</i>	<i>dipropionas</i>
Piek in plasmaconcentratie	1 uur na toediening	Langzame absorptie
Plasmahalfwaardetijd na eenmalige dosis	3 uren tot 5 u	Geleidelijke metabolisatie
Excretietijd	24 uren	Meer dan 10 dagen
Biologische halfwaardetijd	36 uren tot 54 uren	

Betamethason wordt gemetaboliseerd in de lever. Betamethason bindt zich hoofdzakelijk aan albumine. Bij patiënten met een leveraandoening is de klaring van betamethason trager of vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat (watervrij dinatriumfosfaat voor Diprophos Disposable Syringe), natriumchloride, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, benzylalcohol (E1519), methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, natriumcarboxymethylcellulose, macrogolen, waterstofchloride, water voor injecties, stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gelijktijdige toediening van een lokaal anestheticum is zelden nodig. Indien gelijktijdig toedienen van een lokaal anaestheticum gewenst is, kan Diprophos gemengd worden (in de injectiespuit, niet in de flacon) met lidocaïne hydrochloride (1% of 2%), met procaïne hydrochloride (1% of 2%), of met aanverwante lokale anaesthetica, gebruik makend van preparaten zonder parabenen. Het toedienen van anesthetica die methylparabeen, propylparabeen, fenol, enz. bevatten moet worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Diprophos Disposable Syringe:
Bewaren bij een temperatuur van maximaal 30 °C.

Diprophos Ampul:
Bewaren bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diprophos Disposable Syringe:

Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 1 ml
Verpakking met 3 voorgevulde spuiten van 1 ml
Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 2 ml
Verpakking met 3 voorgevulde spuiten van 2 ml

Diprophos Ampul:

Verpakking met 1 ampul van 1 ml
Verpakking met 3 ampullen van 1 ml
Verpakking met 1 ampul van 2 ml
Verpakking met 3 ampullen van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Diprophos Disposable Syringe (1 ml): BE110801
Diprophos Disposable Syringe (2 ml): BE110792
Diprophos Ampul (1ml): BE110826
Diprophos Ampul (2ml): BE479111

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Diprophos Disposable Syringe: 1 juli 1978

Diprophos Ampul (1ml): 1 juli 1978

Diprophos Ampul (2ml): 18 augustus 2015

Datum van laatste verlenging:

17 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 04/2021