

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİPROVER 2 mg + 5 mg/mL enjeksiyonluk süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Betametazon sodyum fosfat	2,63 mg (2,0 mg betametazona eşdeğer)
Betametazon dipropionat	6,43 mg (5,0 mg betametazona eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Dibazik Sodyum fosfat anhidrit	2,00 mg
Sodyum klorür	5,00 mg
Sodyum Karboksimetilselüloz	5,00 mg
Disodyum EDTA	0,10 mg
Benzil alkol	9,00 mg
Metilparaben (E218)	1,30 mg
Propilparaben (E216)	0,20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon

Yabancı maddeler içermeyen, kolayca süspansiyon haline geçebilen, beyaz partiküller içeren, berrak, renksiz, hafifçe viskoz likid.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kortikoterapi adjuvan bir tedavidir, konvansiyonel tedaviye alternatif değildir.

İntramusküler uygulama

DİPROVER kortikosteroidler ile tedaviye yanıt verdiği bilinen çeşitli romatizmal, dermatolojik ve alerjik hastalıkların yanı sıra kolajen hastalıkları ve diğer hastalıkların tedavisi için endikedir.

Kas-iskelet sistemine uygulama (intraartiküler ve periartiküler uygulama ve yumuşak dokunun içine doğrudan uygulama)

Osteoartrit ve romatoid artritte kısa süreli uygulamada adjuvan tedavi olarak (hastanın akut bir episod veya alevlenme durumunda iyileşebilmesi için)

İntralezyonel uygulama

Dermatolojik hastalıklar için.

Ayağa lokal uygulama

Heloma durum veya heloma molle altında görülen bursit, topuk dikeninin altındaki bursit, halluks rigidusun altındaki bursit, digiti quinti varusun üzerindeki bursit, sinovyal kistler, Morton metatarsaljisi (Morton nöromu), tenosinovit ve küboid kemik periostitinde kısa süreli adjuvan tedavi olarak (hastanın akut bir episod veya alevlenme durumunda iyileşebilmesi için).

Tipik durumlar

Alerjik durumlar

Status asthmaticus, kronik bronşiyal astım, mevsimsel ya da yıl boyu devam eden alerjik rinit, şiddetli alerjik bronşit, kontakt dermatit, atopik dermatit, saman nezlesi, anjiyonörotik ödem, serum hastalığı, ilaçlara karşı veya böcek ısırmalarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Romatizmal hastalıklar

Osteoartrit, romatoid artrit, bursit, lumbago, siyatik, koksidini, akut gut artriti, tortikolis, gangliyon kisti, ankilozan spondilit, radikülit, eksoztoz, fasiit.

Dermatolojik hastalıklar

Atopik dermatit (numüler ekzema), nörodermatit (lokalize liken simpleks), kontakt dermatit, ağır güneş yanığı, ürtiker, hipertrofik liken planus, necrobiosis lipoidica diabetorum, alopesi areata, diskoid lupus eritematosus, keloidler, pemfigus, herpetiform dermatit, kistik akne.

Kollajen hastalıkları

Sistemik lupus eritematosus, skleroderma, dermatomiyozit ve poliarteritis nodosanın seçilmiş vakalarında idame tedavisi olarak veya bir alevlenme sırasında.

Neoplastik hastalıklar

Erişkinlerde lösemi ve lenfomanın ve çocuklarda akut lösemnin palyatif tedavisi

Diğer durumlar

Adrenogenital sendrom, spru, kortikosteroidlere duyarlı kan diskrazileri, nefrit ve nefrotik sendrom.

DİPROVER primer ya da sekonder adrenokortikal yetmezlik tedavisinde kullanılabilir ancak bu durumda mineralokortikoidlerin de tedaviye eklenmesi gerekir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Kullanmadan önce çalkalayınız.

DOZ DEĞİŞKENDİR VE TEDAVİ EDİLEN HASTALIĞA, ŞİDDETİNE VE HASTANIN KLİNİK YANITINA BAĞLI OLARAK HER BİR HASTANIN İHTİYAÇLARI DOĞRULTUSUNDA AYARLANMALIDIR.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz mümkün olduğunca düşük olmalı ve uygulama sıklığı mümkün olduğunca az olmalıdır.

Başlangıç dozu tatmin edici bir yanıt alınıncaya kadar korunmalı ya da ayarlamalar yapılmalıdır. Makul bir süreden sonra tatminkar klinik yanıt alınmaması halinde DİPROVER dozu kademeli biçimde azaltılarak tedavi kesilmeli ve başka uygun bir tedavi seçilmelidir.

Olumlu yanıt alınması durumunda, başlangıç dozu uygun klinik yanıtı ulaşılmasını sağlayan en düşük doza kadar uygun aralıklarla küçük basamaklarla kademeli azaltılarak uygun idame dozu belirlenebilir.

Uygulama şekli:

DİPROVER, intravenöz veya subkutan uygulama için kullanılamaz.

Sistemik Uygulama

Sistemik tedavinin söz konusu olduğu durumların çoğunda tedaviye 1 ila 2 mL ile başlanır ve gerektiğinde tekrarlanır. Ürün derin intramüsküler (IM) enjeksiyonla intragluteal olarak uygulanır. Uygulamanın dozu ve sıklığı, hastanın hastalığının şiddetine ve tedaviye verdiği yanıtı bağlıdır. Uygun hayat kurtarıcı tedavilerle kontrol altına alınmış sistemik lupus eritematosus ve status asthmaticus gibi kritik bir hastalıkta tedaviye 2 mL ile başlanması gerekebilir.

Dermatolojik hastalıkların büyük çoğunluğu 1 mL DİPROVER'in intramüsküler enjeksiyonuna iyi yanıt verir. Hastalığın verdiği yanıtı göre bu dozda uygulama tekrarlanabilir.

Solunum yolu hastalıklarında DİPROVER'in intramüsküler enjeksiyonundan birkaç saat sonra semptomlarda düzelme görülmüştür. Bronşiyal astım, saman nezlesi, alerjik bronşit ve alerjik rinitte 1 ila 2 mL'lik dozlar ile semptomlar üzerinde etkin kontrol sağlanmaktadır.

Gerektiğinde tekrarlanan 1 ila 2 mL'lik IM DİPROVER dozlarıyla akut ve kronik bursit tedavisinde çok iyi sonuçlar alınmıştır.

Lokal Uygulama

Eş zamanlı olarak lokal anestezi kullanılması nadiren gerekli olur (enjeksiyon ağrısızdır). DİPROVER ile birlikte bir lokal anestezi kullanılması isteniyorsa, DİPROVER lidokain hidroklorür (%1 veya %2), prokain hidroklorür (%1 veya %2) veya formülasyonunda paraben bulunmayan benzer bir lokal anestezi ile karıştırılabilir (flakon içinde değil,

enjektör içinde). Metilparaben, propilparaben, fenol ve bunlara benzer maddeleri içeren anesteziklerden kaçınılmalıdır. Önce gereken miktarda DİPROVER ve daha sonra lokal anestezik enjektöre çekilir ve ardından enjektör hafifçe sallanır.

Akut bursit için: (subdeltoid, subakromiyal ve prepatellar):

Doğrudan bursa içine yapılan 1 veya 2 mL'lik enjeksiyon birkaç saat içinde ağrıyı azaltır ve tam hareket serbestliği sağlar.

Kronik bursit için:

Akut tedaviden sonra olumlu yanıt elde edildiğinde doz azaltılabilir.

Tenosinovit, tendinit ve peritendinit için:

Akut: Tek bir enjeksiyon hastanın durumunda hemen iyileşme sağlayabilir.

Kronik: Hastanın durumuna bağlı olarak enjeksiyonlar tekrarlanabilir.

Romatoid artrit ve osteoartrit için:

0,5 ila 2 mL DİPROVER intraartiküler yolla uygulandıktan sonra, romatoid artrit ve osteoartrit ile ilişkili ağrı, sızı ve tutukluğun iyileşmesi için iki ila dört saat yeterli olabilir. İyileşme süresi iki hastalık için büyük bir değişkenlik gösterir ve vakaların çoğunda dört hafta veya daha uzun bir zaman alır. DİPROVER'in intraartiküler enjeksiyonu eklemde ve periartiküler dokularda iyi tolere edilir.

Önerilen dozlar:

Büyük eklemler (diz, kalça gibi)	:1 ila 2 mL
Orta büyüklükte eklemler (dirsek gibi)	:0,5 ila 1 mL
Küçük eklemler (el gibi)	:0,25 ila 0,5 mL

Dermatolojik hastalıklar için:

Dermatolojik hastalıklar intralezyonel DİPROVER uygulamasına yanıt verebilir. Doğrudan tedavi uygulanmayan belirli lezyonların yanıtı tıbbi ürünün hafif sistemik etkisinden kaynaklanabilir. 0,2 mL/cm² DİPROVER, 26 no'lu iğne takılmış tüberkülin enjektörüyle intradermal yolla enjekte edilir (subkutan yolla değil). Tüm enjeksiyon bölgelerine uygulanan toplam miktar 1 mL'yi geçmemelidir.

Kortikosteroidlere duyarlı ayak hastalıkları için:

Heloma durum altında görülen bursit 0,25 mL dozunda iki enjeksiyon ile kontrol altına alınabilir. Halluks rigidus (baş parmağın fleksiyon deformitesi), digiti quinti varus (en küçük ayak parmağının içe kıvrıklığı) ve akut gut artriti gibi hastalıklarda semptomlar hızla giderilir. 1,9 cm'lik 25 G iğne takılmış tüberkülin iğnesi ayağa yapılan enjeksiyonların çoğu için uygundur.

Yaklaşık olarak haftada bir kez uygulanması önerilen dozlar şöyledir:

bursit heloma durum ya da heloma molle altında	: 0,25 ila 0,5 mL
topuk dikeninin altında	: 0,5 mL

halluks rigidusun altında	: 0,5 mL
beşinci ayak parmağında	: 0,5 mL
sinoviyal kistler	: 0,25 ila 0,5 mL
Morton metatarsaljisi	: 0,25 ila 0,5 mL
Tenosinovit	: 0,5 mL
küboid kemik periostiti	: 0,5 mL
akut gut artriti	: 0,5 ila 1 mL

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek yetmezliği durumunda dikkat edilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği: Betametazon karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klirens yavaşlar ya da gecikir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalar ve genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik konusunda genel bir fark gözlenmemiştir. Bazı yaşlı bireylerin daha fazla duyarlı olması göz ardı edilmemekle birlikte, bildirilen diğer klinik deneyimler, yaşlı ve genç hastalar arasındaki tepkilerde farklılıklar tespit edilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DİPROVER, diğer kortikosteroidlerde olduğu gibi, sistemik mantar hastalığı olanlarda, betametazon dipropiyonat, betametazon sodyum fosfat, diğer kortikosteroidler ya da DİPROVER'in içindeki diğer maddelere aşırı duyarlı olan kişilerde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

DİPROVER, idiyopatik trombositopenik purpurası olan hastalarda intramüsküler yoldan UYGULANAMAZ.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DİPROVER intravenöz veya subkutan uygulamada kullanılamaz.

Epidural kortikosteroid enjeksiyonlarından sonra bazıları ölümle sonuçlanan ciddi nörolojik olaylar bildirilmiştir. Raporlanan spesifik olaylar arasında, burada belirtilenlerle sınırlı olmamak üzere, spinal kord enfarktüsü, parapleji, kuadripleji, kortikal körlük ve inme bulunmaktadır. Bu ciddi nörolojik olaylar, floroskopi ile ve floroskopi olmadan bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin epidural uygulamasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır ve kortikosteroidler bu kullanım için onaylanmamıştır.

Sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra ölümcül olabilen feokromositoma krizi bildirilmiştir. Kortikosteroidler, yalnızca uygun bir risk/yarar değerlendirmesinden sonra şüpheli veya tanımlanmış feokromositoma olan hastalara uygulanmalıdır.

ANTİSEPTİK TEKNİKLER GEREKLİDİR.

DİPROVER iki betametazon esteri içerir; bunlardan biri, betametazon sodyum fosfat olup, enjeksiyon yerinden hızla emilir. Bu nedenle, bu ürünü kullanırken hekim DİPROVER'in bu çözünebilir bileşeninin sistemik etkiye yol açabileceğini hesaba katmalıdır.

Kronik kullanım sırasında (çok yüksek dozlarda, sadece kısa bir süre sonra) ya da kortikosteroid gereksiniminde artış olduğunda (enfeksiyon, travma, ameliyat gibi stresli durumlardan sonra) uygulamanın sonlandırılması veya aniden azaltılması adrenal yetmezliği hızlandırabilir. Bu nedenle dozun kademeli olarak azaltılması gerekir. Stresli durumlarda bazen kortikosteroidleri tekrar uygulamak veya dozu arttırmak gerekir.

Doz azaltımı yakın tıbbi gözetim altında yapılmalıdır ve bazı durumlarda uzatılmış veya yüksek doz tedaviden sonra hastanın 1 yıla kadar izlenmesi gerekir.

Adrenal yetmezliğin semptomları şunlardır: rahatsızlık, kas güçsüzlüğü, zihinsel bozukluklar, letarji, kas ve kemik ağrısı, deri deskuamasyonu, dispne, anoreksi, bulantı, kusma, ateş, hipoglisemi, hipotansiyon, dehidratasyon ve hatta, tedavinin ani olarak kesilmesinden sonra ölüm. Adrenal yetmezliğin tedavisi kortikosteroidler, mineralokortikoidler, su, sodyum klorür ve glukoz uygulanmasını içerir.

Kortikosteroidlerin yüksek dozlarının hızlı intravenöz enjeksiyonu kardiyovasküler kollapsa neden olabilir; bu nedenle enjeksiyon 10 dakikalık süre boyunca uygulanmalıdır.

Parenteral kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda seyrek olarak, şok olasılığıyla birlikte anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar gerçekleşmiştir. Kortikosteroidlere alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda uygun önlemler alınmalıdır.

Uzun süreli kortikosteroid tedavilerinde, potansiyel faydalar risklerle karşılaştırıldıktan sonra parenteral uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi düşünülmelidir.

İntraartiküler enjeksiyonlarda şunları bilmek önemlidir:

- Bu tip uygulama lokal ve sistemik etkilere yol açabilir.
- Septik sürecini dışlamak amacıyla eklem içerisinde bulunabilecek sıvının incelenmesi şarttır.
- Daha önceden enfekte olmuş bir ekleme lokal enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır.
- Ağrı ve lokal şişlikte net artış, eklem hareketliliğinde artan kısıtlılık, ateş ve rahatsızlık septik artrit sorusunu akla getirmelidir. Eğer enfeksiyon tanısı doğrulanırsa uygun bir antimikrobik tedaviye başlanmalıdır.
- Stabil olmayan eklemlere, enfekte bölgelere ve intervertebral boşluklara kortikosteroidleri enjekte etmeyiniz.
- Osteoartritli eklemlere enjeksiyonların tekrarlı olarak yapılması eklemdeki tahribatı artırabilir.

-Sonrasında tendon rüptürü ortaya çıkabileceğinden kortikosteroidleri doğrudan tendonların içine enjekte etmekten kaçınınız.

Kortikosteroidlerin intramüsküler enjeksiyonu lokal doku atrofisini önlemek amacıyla büyük kas kitlelerinin içine derin olarak yapılmalıdır.

Yumuşak doku ya da lezyon ve eklem içine kortikosteroid uygulanması, sistemik ve lokal etkilere neden olabilir.

Risk altındaki spesifik gruplar

Betametazonun glukokortikoid özellikleri nedeniyle (glukozun proteinlere dönüşmesi) diyabetik hastalarda betametazon yalnızca kısa bir süre ve sadece yakın tıbbi gözetim altında kullanılabilir.

Hipotiroidizmi ya da sirozu olan hastalarda glukokortikoid etkisinde artış vardır.

Kornea perforasyonu olasılığı sebebiyle oküler herpes simpleksi olan hastalarda DİPROVER kullanımından kaçınılmalıdır.

Kortikosteroidler ile tedavi sırasında psikotik bozukluklar ortaya çıkabilir. Duygusal instabiliteye veya psikoza yatkınlık kortikosteroidlerle tedavi sırasında kötüleşebilir.

Aşağıdaki durumlarda dikkatli olunması önerilir:

- nonspesifik ülseratif kolit, perforasyon riski, apse ve diğer piyogenik enfeksiyonlar;
- divertikülit;
- intestinal anastomoz;
- gastroduodenal ülser;
- böbrek yetmezliği;
- hipertansiyon;
- osteoporoz;
- miyastenia gravis;
- glokom
- akut psikozlar;
- viral ve bakteriyel enfeksiyonlar;
- mantar enfeksiyonları;
- büyüme geriliği;
- tüberküloz;
- Cushing sendromu;
- diyabet;
- kalp yetmezliği;
- tedavisi zor olan epilepsi;
- tromboembolizm veya tromboflebit eğilimleri;
- gebelik.

Kortikosteroid tedavisinin komplikasyonları doz ve tedavi süresiyle bağlantılı olduğundan, her hasta için doz ve tedavi süresi açısından risk/yarar oranının değerlendirilmesi gerekir.

Kortikosteroidler enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir veya enfeksiyonun saptanmasını zorlaştırabilir.

Dirençte azalma nedeniyle kullanım sırasında yeni enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

Uzun süreli kullanım posteriyor subkapsüler katarakta (özellikle çocuklarda) ya da glokoma neden olabilir; bu durumlar optik sinirlere zarar verebilir ve mantarlara veya virüslere bağlı sekonder oküler enfeksiyonları ağırlaştırabilir.

Uzun süreli tedavide (6 haftadan uzun) göz hastalıkları uzmanına düzenli muayeneye gidilmesi gerekir.

Kortikosteroidlerin orta ve yüksek dozları hipertansiyona, sıvı retansiyonuna ve potasyum atılımında artışa neden olabilir. Bu etkilerin, yüksek dozlarda kullanıldıkları durumlar dışında, sentetik türevlerle ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür. Düşük sodyumlu diyet ve potasyum takviyesi düşünülebilir. Tüm kortikosteroidler kalsiyum atılımını artırır.

KORTİKOTERAPİ ALAN HASTALARA AŞAĞIDAKİ TEDAVİLER VERİLEMEZ:

- ÇİÇEK AŞISI;
- NÖROLOJİK KOMPLİKASYON VE YETERSİZ ANTİKOR YANITI RİSKİ NEDENİYLE DİĞER BAĞIŞIKLAMA YÖNTEMLERİ (ÖZELLİKLE YÜKSEK DOZDA).

Bununla birlikte, bağışıklama uygulamaları, kortikosteroidleri hastalıklar için replasman tedavisi olarak alan hastalarda gerçekleştirilebilir (Addison hastalığı gibi).

Kortikosteroidlerin immün supresif dozlarını alan hastalar, özellikle çocuklar, suçiçeği ya da kızamığa maruz kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Aktif tüberküloz durumunda kortikosteroidler, uygun bir antitüberküloz tedavisiyle birlikte kortikosteroidlerin kullanıldığı fulminan veya dissemine tüberküloz vakalarıyla sınırlandırılmalıdır.

Latent tüberkülozu olan veya tüberküline reaksiyon gösteren hastalarda kortikosteroidler endike ise hastalık yeniden aktiveşebileceğinden sıkı takip gereklidir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi sırasında hastalar kemoprofilaksi almalıdır.

Kemoprofilaktik bir programda rifampisin kullanılması durumunda, rifampisin kortikosteroidlerin metabolik hepatik klirensi üzerindeki artırıcı etkisi dikkate alınmalıdır; kortikosteroid dozunda ayarlama gerekebilir.

Kortikosteroidlerin bebeklerin ve çocukların büyüme hızını azaltabilmesi ve endojen kortikosteroid üretimini engelleyebilmesi nedeniyle uzun süreli kortikosteroid tedavisi

sırasında büyüme ve gelişme dikkatle izlenmelidir.

Kortikosteroidler bazen bazı hastalarda spermlerin sayısını ve hareketliliğini değiştirebilir.

Görme Bozuklukları

Sistemik ve topikal (intranazal, inhale ve intraoküler dahil) kortikosteroid kullanımında görme bozuklukları bildirilebilmektedir. Eğer hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar görülürse, hastanın katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi seyrek görülen hastalıkların da dahil olabileceği görme bozukluklarının olası nedenlerinin değerlendirilmesi için oftalmoloğa sevkı düşünülmelidir.

Benzil alkol:

Bu ilaç her 1 mL’de 9 mg benzil alkol içerir.

Benzil alkol alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Benzil alkol eliminasyonu değişkendir; yenidoğan gibi küçük bebeklerde ve alkol dehidrojenaz polimorfizmi olan bireylerde benzil alkol vücutta birikir ve toksisiteye yol açar.

İntravenöz benzil alkol uygulaması, yenidoğanlarda ciddi advers olaylar ve ölümle ilişkilendirilmiştir (“nefes darlığı sendromu”). Toksisitenin meydana gelebileceği minimum benzil alkol miktarı bilinmemektedir.

Küçük çocuklarda birikme (akümülayon) nedeniyle artmış risk söz konusudur.

Özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan kişilerde, birikim ve toksisite riski (metabolik asidoz) nedeniyle yüksek hacimler dikkatli ve sadece gerekli ise kullanılmalıdır.

DİPROVER, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmeli) ve istisnai olarak bronkospazma neden olabilecek metil paraben (E218) ve propil paraben (E216) içerir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23 mg)’dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçlar ile etkileşim:

Fenobarbital, rifampin, fenitoin ya da efedrin kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında, kortikosteroidlerin metabolizmasını hızlandırdıklarından terapötik etkilerini azaltabilir.

KORTİKOTERAPİ ALAN HASTALARA AŞAĞIDAKİ TEDAVİLER VERİLEMEZ:

- ÇİÇEK AŞISI;
- NÖROLOJİK KOMPLİKASYON VE YETERSİZ ANTİKOR YANITI RİSKİ NEDENİYLE DİĞER BAĞIŞIKLAMA YÖNTEMLERİ (ÖZELLİKLE YÜKSEK

DOZDA).

Bununla birlikte kortikosteroidleri replasman tedavisi olarak alan hastalarda bağışıklama uygulamaları gerçekleştirilebilir (Addison hastalığı gibi).

Tiyazidler gibi diüretikler ile kombine kullanım glukoz intoleransı riskini arttırabilir.

Kortikosteroid ile eş zamanlı olarak östrojen alan hastalar aşırı kortikosteroid etkileri yönünden izlenmelidir.

Kortikosteroidlerin kardiyak glikozitler ile eş zamanlı uygulanması hipokalemiye bağlı olarak aritmi ya da dijitalis toksisite riskini arttırabilir. Kardiyak glikozitleri alan hastalar genellikle potasyum kaybına neden olan diüretikler de alırlar; bu durumda potasyum düzeyi ölçümleri yapmak önemlidir. Kortikosteroidler, amfoterisin B'nin neden olduğu potasyum kaybını arttırabilir. Bu ilaç kombinasyonlarından birini alan tüm hastalarda serum elektrolitleri, özellikle de serum potasyum düzeyi yakından izlenmelidir.

Kortikosteroidlerin kumarin tipi antikoagülanlarla birlikte kullanımı antikoagülan etkileri doz ayarlaması gerektirecek kadar arttırabilir ya da azaltabilir. Glukokortikoidler ile birlikte antikoagülan alan hastalarda kortikosteroidler ile indüklenen gastrointestinal ülser olasılığı veya iç kanama riskinde artış olasılığı dikkate alınmalıdır.

Kortikosteroidler kanda salisilatların konsantrasyonunu düşürebilir. Kortikosteroidlerin dozu düşürülürken veya tedavi kesilirken, hastalar salisilizm varlığı yönünden kontrol edilmelidir. Glukokortikoidlerin salisilatlar ile kombine kullanımı gastrointestinal ülserin sıklığını ve şiddetini arttırabilir.

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar veya alkol ile kombine kullanım gastrointestinal ülser gelişme riskini veya mevcut ülserin kötüleşme riskini arttırabilir.

Glukokortikoidlerin intrinsik hiperglisemik etkisi nedeniyle, diyabetik hastalarda bazen oral anti diyabetik ajanların veya insülinin dozunun ayarlanması gerekir.

Somatotropin ile kombine kullanım bu hormona yanıtı inhibe edebilir. Somatotropin uygulanması sırasında, vücut yüzey alanının metrekaresi başına günde 300- 450 mcg'den (0,3-0,45 mg) yüksek betametazon dozlarından kaçınılmalıdır.

CYP3A inhibitörleriyle (örn., kobisistat içeren ürünler) eş zamanlı tedavinin sistemik yan etkilerin riskini arttırması beklenir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerinin riskinde artıştan fazla olmadıkça bu kombinasyondan kaçınılmalıdır; böyle bir durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

Diğer etkileşim şekilleri:

Laboratuvar testleri

Kortikosteroidler nitroblue tetrazolium redüksiyon testini etkileyerek yalancı negatif sonuçlara neden olabilir.

Hasta kortikosteroidler ile tedavi edilirken, parametrelerin ve laboratuvar testlerinin (deri testleri, tiroid hormon düzeyleri gibi) yorumlanması sırasında bu durum dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Bu yaş grubunda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

İnsanlarda yeterli teratojenik çalışmalar yapılmadığından glukokortikoidler gebelik sırasında, laktasyon döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara, yalnızca bu ilaçların annenin, embriyonun veya fetusun sağlığına faydaları ve potansiyel riskleri kapsamlı biçimde değerlendirildikten sonra uygulanabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda DİPROVER kullanımı hakkında yeterli veri olmadığı için, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların uygun kontrasepsiyon kullanmaları önerilir.

Hem kortikosteroid hem de östrojen alan hastalar, aşırı kortikosteroid etkileri için gözlemlenmelidir.

Gebelik dönemi

Doğumdan önce kortikoterapi endike ise, avantajlar ve dezavantajlar tartılmalı ve klinik fayda yan etkiler (büyümenin inhibisyonu ve artmış enfeksiyon riski dahil) ile karşılaştırılmalıdır.

Bazı durumlarda kortikosteroid tedavisine gebelik döneminde devam edilmesi ve hatta dozunun arttırılması gerekir (örn., replasman kortikoterapisinde).

Betametazonun intramusküler yolla uygulanması, ürünün doğumdan >24 saat önce (gebeliğin 32.haftasından önce) verilmesi halinde fetusta dispne sıklığında anlamlı bir azalma sağlar.

Yayınlanmış veriler kortikosteroidlerin gebeliğin 32. haftasından sonra profilaktik kullanımının halen tartışmalı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hekim kortikosteroidler gebeliğin 32. haftasından sonra kullanıldığında, anne ve fetusa yönelik faydaları ve potansiyel riskleri karşılaştırmalıdır.

Kortikosteroidler doğumdan sonra hyalin membran hastalığının tedavisi için endike

değildir.

Prematüre bebeklerde hyalin membran hastalığının profilaktik tedavisinde, kortikosteroidler preeklampsisi veya eklampsisi olan veya plasenta lezyonlarına dair bulguları olan gebe kadınlara uygulanmamalıdır.

Gebeliği sırasında yüksek dozlarda kortikosteroidler verilen annelerin bebekleri, adrenal yetmezlik bulguları açısından dikkatle izlenmelidir.

Doğumdan önce annelere betametazon enjeksiyonları uygulandığında bebeklerde, fetüs adrenal bezlerinin hem definitif zonunda hem de fetal zonlarında, fetal büyüme hormonunun ve muhtemelen steroidlerin üretimini düzenleyen hipofiz hormonlarının geçici inhibisyonu görülmektedir. Ancak, fetal hidrokortizonun inhibisyonu doğum sonrasında strese karşı verilen pitüiter-adrenokortikal yanıtı etkilemez.

Kortikosteroidler plasentadan kolayca geçtiğinden, gebeliklerinin büyük bölümünde veya bazı dönemlerinde kortikosteroid verilen annelerin yenidoğan bebekleri veya küçük çocukları çok nadir görülen konjenital katarakt olasılığı açısından dikkatle muayene edilmelidir.

Gebelik döneminde kortikosteroid alan kadınlar, doğumdan kaynaklanan strese bağlı adrenal yetmezliğin tespit edilmesi amacıyla kontraksiyonlar sırasında ve sonrasında ve doğum sırasında izlenmelidir.

Çalışmalar, geç preterm doğum riski taşıyan kadınlara uygulanan antenatal kısa süreli betametazonun neonatal hipoglisemi riskinin arttığını göstermiştir.

Laktasyon dönemi

Kortikosteroidler plasenta bariyerini geçer ve anne sütünde saptanabilir.

DİPROVER anne sütüyle beslenen bebeklerde advers reaksiyonlara yol açabildiğinden, tıbbi ürünün anne açısından önemi dikkate alınarak emzirmenin durdurulması ve tıbbi ürünün kesilmesi arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

DİPROVER'in üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileriyle ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yüksek dozlar uygulandığında merkezi etkiler (öfori, insomnia ve uzun süreli tedavi sırasında ortaya çıkabilecek görme bozuklukları açısından dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

DİPROVER ile gözlemlenen advers reaksiyonlar, diğer kortikosteroidler için belirtilenlerle aynı olup hem doz hem de tedavi süresi ile ilgilidir.

Genel olarak kortikosteroidler ile gözlenen advers reaksiyonlar arasında, aşağıdaki etkiler özellikle belirtilmelidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Kortikosteroidler cilt testlerinin inhibisyonuna neden olabilir, enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir ve latent bir enfeksiyonu aktif hale getirebilirler. Ayrıca, özellikle mikobakteriler, tüberküloz, Candida albicans veya virüs nedenli enfeksiyona karşı direnci azaltabilirler. Anafilaktik ve alerjik reaksiyonlar, hipotansif reaksiyonlar veya şokla ilgili reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor: Cushing sendromunun klinik semptomları, menstrüel bozukluklar diyabetiklerde insülin veya oral antidiyabetik ajanlara olan ihtiyaç artışı, fetal çocuk gelişiminde inhibisyon, karbonhidratlara karşı toleransta düşüş, latent diabetes mellitus belirtileri, özellikle stres durumunda (travma, cerrahi operasyon ve hastalık gibi) zararlı olan hipofiz ve adrenal korteksin sekonder inhibisyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Protein katabolizması ile birlikte negatif azot dengesi, lipomatoz, kilo artışı, sodyum retansiyonu, potasyum kaybı, hipokalemik alkaloz, sıvı retansiyonu

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Öfori, duygudurum bozuklukları, kişilik değişiklikleri ve şiddetli depresyon, hiperiritabilite, insomnia, özellikle psikiyatrik öyküsü olan hastalarda psikotik reaksiyonlar, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Nöbetler, vertigo, baş ağrısı, migren, artmış intrakranial basınç (psödotümör serebri)

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: İntraoküler basınçta artış (psödotümör serebri: bkz. Sinir sistemi hastalıkları); glokom, posterior subkapsüler katarakt, ekzoftalmus, bulanık görme (ayrıca bkz. bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Kanamalı ve olası perforasyonlu gastrik ülser, pankreatit, abdominal distansiyon, bağırsak perforasyonu, ülseratif özofajit, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Deri atrofisi, iyileşmede gecikme, ince ve hassas deri, peteşi, morarma,alerjik dermatit, anjiyonörotik ödem, fasial eritem, terlemede artış, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kaslarda güçsüzlük, kaslarda kütle kaybı, miyastenia gravis’de miyastenik semptomların alevlenmesi, bazen şiddetli kemik ağrısı ve spontan kırıklarla osteoporoz (vertebral kompresyon kırıkları), aseptik kemik nekrozu (femur ve humerus başlarında), tendon rüptürü, steroid miyopati, patolojik kırıklar, eklem instabilitesi

AŞAĞIDAKİ YAN ETKİLER PARENTERAL KORTİKOTERAPİ SIRASINDA GÖZLENEBİLİR:

Yüz ve kafanın intralezyonel tedavisi ile ilişkili nadir görülen körlük vakaları, hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon, subkutan ve kutanöz atrofi, steril apse, enjeksiyon sonrası alevlenme (eklem içi kullanımdan sonra), Charcot artropatisi.

Tekrarlanan eklem içi uygulamadan sonra, eklem hasarı meydana gelebilir. Kontaminasyon riski vardır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Betametazon dahil olmak üzere, glukokortikoidlerin akut doz aşımaları hayati tehlike oluşturmaz.

Diyabet, glokom, aktif peptik ülser gibi spesifik kontrendikasyonların yokluğunda veya dijitalis, kumarin tipi antikoagülan ya da potasyum kaybına yol açan diüretikler gibi ilaçlar alınırken, birkaç gün süreyle çok yüksek dozlarda glukokortikoid kullanımı çok ciddi

sonuçlar doğurmamaktadır.

Önlemler:

Kortikosteroidlerin metabolik etkileri, temel hastalığın ya da eşlik eden hastalığın zararlı etkileri ya da ilaç etkileşimleri sonucunda oluşan komplikasyonların uygun tedavisi yapılmalıdır. Yeterli sıvı alımı sağlanmalı, serum ve idrar elektrolitleri, özellikle sodyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir. Elektrolit dengesizliği varsa tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik kortikosteroidler, glukokortikoidler
ATC kodu: H02AB01

Betametazon sentetik bir glukokortikoiddir (9 alfa-floro-16 beta-metilprednizolon). Betametazon güçlü antienflamatuvar, immün supresif ve antialerjik etkilere sahiptir.

Betametazon klinik yönden anlamlı mineralokortikoid etkiye sahip değildir. Glukokortikoidler hücre membranlarına difüzyonla yayılır ve spesifik sitoplazmik reseptörler ile kompleksler oluştururlar. Daha sonra bu kompleksler hücre çekirdeğine girer, DNA'ya (kromatin) bağlanır ve elçi RNA transkripsiyonunu ve çeşitli enzimlerin protein sentezini uyarırlar. Sonuç olarak sistemik glukokortikoid kullanımında gözlenen etkilerden bu kompleksler sorumludur. Enflamasyon ve bağışıklık süreçleri üzerindeki önemli etkilerine ek olarak, glukokortikoidler karbonhidratlar, proteinler ve lipidlerin metabolizmasını da etkilerler. Son olarak, kardiyovasküler sistem, iskelet kasları ve merkezi sinir sistemini de etkilerler.

Enflamasyon ve bağışıklık süreçleri üzerindeki etki:

Glukokortikoidlerin antienflamatuvar, immün supresif ve antialerjik özellikleri onların terapötik uygulamalarının çok önemli bir kısmından sorumludur. Bu özelliklerin ana bileşenleri şunlardır: enflamasyon bölgesinde immün yönden aktif hücrelerin sayısında azalma, vazodilatasyonda azalma, lizozom membranlarının stabilizasyonu, fagositozun inhibisyonu, prostaglandinlerin ve ilgili maddelerin üretiminde azalma.

Antienflamatuvar aktivite hidrokortizonunkinden yaklaşık 25 kat daha fazla ve prednizolonunkinden 8-10 kat daha fazladır (ağırlık temelinde).

Karbonhidratların ve proteinlerin metabolizması üzerindeki etki:

Glukokortikoidler protein katabolizmasını uyarır. Açığa çıkan aminoasitler karaciğerde glukoneogenez işlemiyle glukoz ve glikojene dönüştürülür. Periferik dokularda glukoz alımı azalır ve bu da özellikle diyabete yatkınlığı olan hastalarda hiperglisemiye ve glukozüriye neden olur.

Lipid metabolizması üzerindeki etki:

Glukokortikoidler lipolitik aktiviteye sahiptir. Bu lipoliz ekstremitelerde daha belirgindir.

Glukokortikoidler esas olarak gövde, boyun ve baş bölgesinde görülen lipojenik etkiye de sahiptir. Tüm bu etkiler yağ depolarının yeniden dağılımına neden olur.

Kortikosteroidlerin maksimum farmakolojik aktivitesi pik serum düzeylerinden daha sonra ortaya çıkar ve bu, bu ilaçların etkilerinin çoğunun tıbbi ürünün direkt aktivitesine değil, enzim aktivitesinin değişmesine bağlı olduğunu gösterir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Betametazon dipropionat ve betametazon sodyum fosfatı içeren sentetik adrenokortikal analoglar, lokal enjeksiyon yerinden absorbe edilerek lokal ve sistemik terapötik etkiler ve diğer farmakolojik etkiler oluştururlar.

Dağılım: Bir kortikosteroidin biyolojik etki düzeyinin kortikosteroidin toplam plazma konsantrasyonundan çok, bağlanmamış kortikosteroid ile ilişkili olduğu görünmektedir. Betametazon önemli düzeyde plazma proteinlerine bağlanır (konsantrasyon aralığının ortalaması = %62,5); ancak genel normal plazma seviyelerinde hidrokortizon %89 oranında bağlanır. Hidrokortizonun 100 katına kadar olan konsantrasyonlarda betametazon hidrokortizonun bağlanmasını etkilememektedir; betametazon esas olarak albumine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon: Diğer glukokortikosteroidler gibi betametazon da karaciğerde metabolize olur. Kimyasal açıdan betametazon, metabolizmasını etkileyecek kadar diğer doğal kortikosteroidlerden belirli derecede farklıdır.

Eliminasyon: Genel olarak kortikosteroidlerin farmakodinamik etkileri, ölçülebilir plazma düzeyleri periyodundan da uzun sürdüğünden, kortikosteroid kan düzeyleri (total veya bağlanmamış) ile terapötik etkileri arasında herhangi bir özgün ilişki gösterilmemiştir.

Sistemik olarak verilen betametazonun plazma yarılanma süresi 300 dakika veya daha uzun olup, biyolojik yarılanma süresi 36-54 saat arasındadır. İkame tedavisi dışında etkin ve güvenilir kortikosteroid dozları temel olarak ampirik denemelerle belirlenmiştir.

Oral veya parenteral yoldan uygulanan betametazonun plazma yarı ömrü, yaklaşık 90 dakika olan hidrokortizonun aksine > 300 dakikadır. Hepatik hastalığı olan hastalarda, betametazonun klirensi normal deneklerden daha yavaştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Uygulanabilir değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik Sodyum fosfat anhidrit
Sodyum Klorür
Disodyum EDTA
Polisorbat 80
Benzil Alkol
Metilparaben (E218)
Propilparaben (E216)
Sodyum Karboksimetilselüloz
Polietilen Glikol
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

DİPROVER, bileşiminde metilparaben, propilparaben, fenol ve bunlarabenzar maddeleri içeren anesteziplerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında, donmaktan korunarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj şekli : Ampul
Ambalaj Malzemesi : Renksiz cam Tip I

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Farma İlaç A.Ş.
Akbaba Mahallesi Maraş Caddesi
No:52/2/1
Beykoz/İSTANBUL
Tel: (0216) 324 38 38
Faks: (0216) 317 04 98
E-mail: info@haver.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2021/367

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ