

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIPROSONE® Depot 1 ml Ampulle
2,0 mg/ml + 5,0 mg/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.), Betamethasondipropionat (Ph.Eur.).

1 Ampulle mit 1 ml Injektionssuspension enthält 2,63 mg Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) (entsprechend 2,0 mg Betamethason) und 6,43 mg Betamethasondipropionat (Ph.Eur.) (entsprechend 5,0 mg Betamethason).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Benzylalkohol pro 1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Kristallsuspension)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intraartikuläre Injektionen:

- nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen und persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken,
- Arthritis bei Pseudogicht/Chondrokalzinose,
- aktivierte Arthrose,
- verschiedene akute Formen der Periarthropathia humeroscapularis.

Infiltrationstherapie:

- Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung),
- nicht bakterielle Bursitis,
- Periarthropathien, Insertionstendopathien,
- Engpass-Syndrome bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen,
- Enthesitiden bei Spondyloarthropathien.

Indiziert ist eine Infiltrationstherapie nur, wenn eine umschriebene, nicht bakterielle, entzündliche Reaktion vorliegt.

DIPROSONE Depot ist eine Kristallsuspension, die neben dem leicht wasserlöslichen Betamethasondihydrogenphosphat das schwer wasserlösliche Betamethasondipropionat, letzteres mit einer mittleren Partikelgröße von 6 µm, enthält (s. 5.2). Kristallsuspensionen sollten vorrangig zur intraartikulären Therapie großer Gelenke eingesetzt werden. Hierbei können Suspensionen mit geringer Kristallgröße eine bessere lokale Verträglichkeit besitzen. Suspensionen mit langer Verweildauer im Gelenk sollten bevorzugt verwendet werden, da sie eine längere lokale Wirksamkeit und eine geringere systemische Wirkung aufweisen. Zur Verweildauer von DIPROSONE Depot im Gelenk siehe 5.2.

Die Therapie kleiner Gelenke sollte wegen der geringeren Gewebsreizung vorrangig

mit wässrigen Lösungen oder mikrokristallinen Suspensionen erfolgen.

Es empfiehlt sich, zur Infiltrationstherapie bevorzugt wässrige Glukokortikoid-Lösungen oder mikrokristalline Suspensionen zu verwenden, um Kristallreaktionen und insbesondere Sehenschäden und Sehnenruptur zu vermeiden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Intraartikuläre Anwendung:

Dosierung:

Bei der intraartikulären Anwendung ist die Dosierung abhängig von der Größe des Gelenks und von der Schwere der Symptome. Im Allgemeinen genügen bei Erwachsenen zur Besserung der Beschwerden für:

Kleine Gelenke: (z. B. Finger, Zehen)	0,25–0,5 ml
Mittelgroße Gelenke: (z. B. Schulter, Ellenbogen)	0,5–1 ml
Große Gelenke: (z. B. Hüfte, Knie)	1–2 ml

Art:

Intraartikuläre Injektionen sind wie offene Gelenkeingriffe zu betrachten und nur unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen.

Eine Untersuchung der Gelenkflüssigkeit sollte erfolgen, um einen septischen Prozess auszuschließen. Eine lokale Injektion in ein infiziertes Gelenk sollte vermieden werden. Der Patient sollte eine übermäßige Strapazierung des behandelten Gelenks vermeiden.

Dauer:

In der Regel reicht eine einmalige intraartikuläre Injektion für eine erfolgreiche Symptomlinderung aus. Wird eine erneute Injektion als notwendig erachtet, sollte diese frühestens nach 3–4 Wochen erfolgen, die Zahl der Injektionen pro Gelenk ist auf 3–4 pro Jahr zu beschränken. Insbesondere nach wiederholter Injektion ist eine ärztliche Kontrolle des behandelten Gelenks angezeigt.

Infiltrationstherapie:

Dosierung:

0,25–1,0 ml, in seltenen Fällen bis 2,0 ml. Bei Bursitis sind mind. 0,5 ml erforderlich. Bei Synovialzysten werden nach Absaugen des Exsudates 0,25–0,5 ml durch die Absaugkanüle injiziert und ein Druckverband angelegt.

Art:

DIPROSONE Depot wird in den Bereich des stärksten Schmerzes bzw. der Sehnenansätze infiltriert. Bei Epikondylitis humeri (Tennisellenbogen), Tendopathien, Weichteilrheumatismus etc. wird in das Gebiet der größten Schmerzhaftigkeit fächerförmig infiltriert. Eine intratendinöse Injektion muss unter allen Umständen vermieden werden! Es ist auf strenge aseptische Kautelen zu achten!

Dauer:

Eine Wiederholung der Applikation ist möglich, wobei ein Abstand von 3–4 Wochen zwischen den Injektionen eingehalten werden soll.

Anwendung von Lokalanästhetika:

Wird die Kombination mit einem Lokalanästhetikum gewünscht, kann DIPROSONE Depot z. B. mit 1%igem oder 2%igem Lidocain oder anderen Lokalanästhetika gemischt werden.

Lokalanästhetika, die Parabene oder Phenol enthalten, sind zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Zur intraartikulären Anwendung und Infiltrationstherapie von DIPROSONE Depot bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor. Daher wird die Anwendung von DIPROSONE Depot bei Kindern nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten:

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

Zur Beachtung:

DIPROSONE Depot darf nicht intravenös gegeben werden!

Kristallsuspension vor Gebrauch gut aufschütteln!

Ampullen: Die Dosis nach dem Aufschütteln sofort mit einer Spritze entnehmen!

Allgemein sollte die niedrigst mögliche Dosierung von Kortikosteroiden bei der Langzeittherapie angewendet werden. Eine eventuelle Dosisminderung sollte schrittweise erfolgen.

Dosisanpassungen können erforderlich sein aufgrund Remission oder Verschlechterung des Krankheitsprozesses, individuell unterschiedlichem Ansprechen des Patienten auf die Therapie oder wenn der Patient emotionalem oder physischem Stress ausgesetzt ist, wie z. B. bei schweren Infektionen, Operationen oder Verletzungen. Eine Überwachung kann bis zu einem Jahr nach Beendigung einer Langzeit- oder Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Kortikosteroide, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Intraartikuläre Injektion und Infiltrationstherapie: Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks oder des Applikationsbereichs, Psoriasis herid im Applikationsbereich, Blutungsneigung (spontan oder durch Antikoagulanzen), periartikuläre Kalzifikation, Instabilität des zu behandelnden Gelenks, nicht vaskularisierte Knochennekrose, Sehnenruptur, Charcot-Gelenk.
- Bei länger dauernder Therapie: Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische Anamnese, akute Infektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen), HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis, ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen, systemische Mykosen und Parasitosen, Poliomyelitis, Lymphadenitis nach BCG-Impfung, Eng- und Weitwinkelglaukom, Amöbeninfektion, Herpes ophthalmicus.

– DIPROSONE Depot darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intraartikuläre Anwendung:

Jede Gelenkpunktion kann zu Verletzungen von Gefäßen, Nerven sowie periartikulären und artikulären Strukturen führen.

Die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden erhöht substanzimmanent die Gefahr einer Gelenkinfektion. Diese ist zu unterscheiden von einer Kristallsynovitis, die bereits nach wenigen Stunden auftritt, keine Allgemeinsymptome hervorruft und in wenigen Tagen wieder abklingt. Das Auftreten einer Kristallsynovitis hängt u. a. von der Kristallgröße des Präparates ab (s. 5.2).

Eine merkliche Verstärkung der Schmerzen und eine lokale Schwellung, ferner eine Einschränkung der Beweglichkeit des Gelenks, Fieber und Unwohlsein deuten auf eine septische Arthritis hin. Wenn die Diagnose einer Sepsis bestätigt wird, ist eine adäquate antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Glukokortikoiden dürfen nicht in instabile Gelenke und sollten nicht in Zwischenwirbelräume injiziert werden. Wiederholte Injektionen in Gelenke, die von Osteoarthritis betroffen sind, können die Gelenkerstörung beschleunigen.

Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glukokortikoiden in gewichttragenden Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. Ursache dafür ist möglicherweise eine Überbeanspruchung des betroffenen Gelenks nach Rückgang der Schmerzen oder anderer Symptome.

Infiltrationstherapie:

Jede Punktion kann zu Verletzungen von Gefäßen, Nerven sowie periartikulären Strukturen führen. Die infiltrative Anwendung von Glukokortikoiden erhöht substanzimmanent die Gefahr einer Infektion im Bereich der behandelten Gewebsstrukturen.

Direkte Injektionen von Glukokortikoiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da dies im späteren Verlauf zu Sehnenrupturen führen kann.

Allgemein:

Während der Anwendung von Kortikosteroiden können neue Infektionen auftreten oder Symptome einer Infektion überdeckt werden. Eine verminderte Widerstandsfähigkeit kann auftreten und die Lokalisation von Infektionen erschwert sein. Des Weiteren können Sekundärinfekte durch Pilze oder Viren am Auge vermehrt auftreten.

Während einer Behandlung mit Kortikosteroiden sollten Patienten nicht gegen Pocken geimpft werden sowie allgemein keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden. Insbesondere bei hohen Kortikosteroiddosen sollten auch andere Impfungen nicht vorgenommen werden, da die Gefahr von neurologischen Komplikationen und ausbleibender Antikörperbildung besteht.

Im Falle einer Substitutionstherapie mit Kortikosteroiden, z. B. bei Morbus Addison,

kann jedoch eine Immunisierung durchgeführt werden.

In seltenen Fällen traten bei Patienten unter parenteraler Therapie mit Kortikosteroiden schwere bis lebensbedrohliche anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen mit potenziellem Schock auf. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem auch über Fälle von Kreislaufversagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg berichtet. Bei Patienten mit bekannter allergischer Disposition oder mit allergischen Reaktionen auf Kortikosteroide in der Vorgeschichte sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Bei bestehenden Infektionen darf DIPROSONE Depot nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden, bei Tuberkulose in der Anamnese (Cave: Reaktivierung) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz. Wenn Kortikosteroide bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder positivem Tuberkulintest angewendet werden, ist eine sorgfältige Überwachung nötig, da es zum erneuten Ausbruch der Krankheit kommen kann. Bei einer länger dauernden Kortikosteroidtherapie sollte eine Chemoprophylaxe durchgeführt werden. Falls Rifampicin zur Chemoprophylaxe verwendet wird, muss dessen beschleunigender Effekt auf die Metabolisierung von Kortikosteroiden beachtet werden; möglicherweise ist eine Anpassung der Kortikosteroiddosis nötig.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Während der Anwendung von DIPROSONE Depot ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit DIPROSONE Depot ist bei Patienten mit schwer einstellbarem Bluthochdruck eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Bei Patienten mit Hypothyreose oder Leberzirrhose zeigen Kortikosteroide eine verstärkte Wirkung.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf DIPROSONE Depot nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

Auch Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis, Niereninsuffizienz, Cushing-Syndrom,

Thrombophlebitis, Ulcus pepticum in der Anamnese, Osteoporose.

Vorsicht bei Patienten mit okulärem Herpes simplex aufgrund der möglichen cornealen Perforation.

Acetylsalicylsäure sollte in Kombination mit Kortikosteroiden mit Vorsicht bei Hypoprothrombinämie verwendet werden.

Bei einer lang dauernden Therapie mit DIPROSONE Depot sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und Natrium-Restriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen. Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken: Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z. B. während Infektionen, nach Unfällen, bei verstärkter körperlicher Belastung), Cortison-Entzugssyndrom.

Nach der systemischen Anwendung von Kortikosteroiden wurde über das Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit DIPROSONE Depot Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei einer Langzeit-Kortikoidtherapie sollte ein Wechsel von der parenteralen zur oralen Gabe in Betracht gezogen werden, wobei möglicher Nutzen und Risiken gegeneinander abgewogen werden müssen.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden: Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden. Der Nitroblau-Tetrazolium-Test zum Nachweis einer bakteriellen Infektion kann zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Epidurale Injektion: Schwerwiegende neurologische Ereignisse, einige mit letalem

Ausgang, wurden bei epiduraler Injektion von Kortikosteroiden berichtet. Die im Einzelnen berichteten Ereignisse umfassen unter anderem Rückenmarkinfarkt, Querschnittlähmung, Quadriplegie, Rindenblindheit und Schlaganfall. Diese schwerwiegenden Ereignisse wurden sowohl nach fluoroskopischer Untersuchung als auch ohne Anwendung dieses Verfahrens berichtet. Sicherheit und Wirksamkeit einer epiduralen Anwendung von Kortikosteroiden sind nicht erwiesen. Kortikosteroide sind für diese Art der Anwendung nicht zugelassen.

Die Anwendung von DIPROSONE Depot kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen („Gasping-Syndrom“) bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

DIPROSONE Depot enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auch bei lokaler Applikation (intraartikuläre und infiltrative Anwendung) von Betamethason-Derivaten können die folgenden systemischen Interaktionen nicht ausgeschlossen werden:

- Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.
 - Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol: Die systemischen Glukokortikoidnebenwirkungen können verstärkt werden.
- Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.
- ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

- Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.
- Saluretika/Laxantien, Amphotericin B: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.
- Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.
- Cumarin-Derivate: Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt oder auch verstärkt werden.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika und Salicylate, Alkohol: Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.
- Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (s. a. Abschnitt 4.8).
- Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit DIPROSONE Depot sind möglich.
- Praziquantel: Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.
- Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.
- Somatotropin: Die Wirkung von Somatotropin kann vermindert werden.
- Protirelin: Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
- Ciclosporin: Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.
- Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Ephedrin: Kortikoidwirkung vermindert.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

- Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.
- Der Nitroblau-Tetrazolium-Test zum Nachweis einer bakteriellen Infektion kann zu falsch negativen Ergebnissen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Fetus nicht auszuschließen. Betamethason führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Studien haben ein erhöhtes Risiko neonataler Hypoglykämie in Folge pränataler Kurzzeitanwendung von Betamethason bei Frauen mit dem Risiko einer späten Frühgeburt gezeigt.

Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestellt werden.

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

DIPROSONE Depot hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Intraartikuläre Anwendung:

Lokale Reizungen und Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen). Die Entwicklung einer Hautatrophie und einer Atrophie des Unterhautgewebes an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden, wenn Glukokortikoide nicht sorgfältig in die Gelenkhöhle injiziert werden. Nach wiederholten intraartikulären Injektionen kann es zu Gelenkinstabilität kommen. Verbunden mit der Applikationstechnik kann es zu Verletzungen von Gefäßen oder Nerven sowie periartikulären und artikulären Strukturen kommen. Charcot-artige Arthropathie ist möglich. Bei jeder Gelenkpunktion ist die Einschleppung von Keimen (Infektion) möglich. Die Gelenkinfektion ist differentialdiagnostisch von einer Kristallsynovitis zu unterscheiden, die bereits nach wenigen Stunden auftritt, im Gegensatz zur Gelenkinfektion aber keine Allgemeinsymptome hervorruft und in wenigen Tagen wieder abklingt. Das Auftreten einer Kristallsynovitis hängt u. a. von der Kristallgröße des Präparates ab (siehe 5.2).

Infiltrative Anwendung:

Lokale Reizungen und systemische Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen). Die Entwicklung einer Hautatrophie und/oder einer Atrophie des Unterhautgewebes mit Depigmentierung und Lanugoverlust an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden. In sehr seltenen Fällen kann es zu Sehenschäden und/oder einer späteren Sehnenruptur kommen. Verbunden mit der Applikationstechnik kann auch eine Keimverschleppung (Infektion) sowie die Verletzung von Gefäßen oder Nerven nicht ausgeschlossen werden.

Intraartikuläre und infiltrative Anwendung:

Auch bei lokaler Applikation (intraartikuläre und infiltrative Anwendung) von Betamethason-Derivaten können die folgenden systemischen Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden:

Endokrine Erkrankungen:

Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (unregelmäßige Menstruation, Impotenz, veränderte Beweglichkeit und An-

zahl der Spermien), sekundäre, adrenokortikale und hypophysäre Nichtansprechbarkeit, besonders unter Stress sowie bei Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Krankheit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (Cave: Rhythmusstörungen), hypokaliämische Alkalose, Flüssigkeitsretention, bei prädisponierten Patienten Stauungsherzinsuffizienz, gesteigerte Calciumausscheidung, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika, negative Stickstoffbilanz aufgrund eines Protein-Katabolismus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, Rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimitteloxanthem, Hautverdünnung, Gesichtserythem, verstärktes Schwitzen, allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur, Wirbelfrakturen, Frakturen der langen Röhrenknochen, kortikosteroide Myopathie, Verschlimmerung der Symptome bei Myasthenia gravis, steriler Abszess.

Psychiatrische Erkrankungen:

Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Pseudotumor cerebri (insb. bei Kindern), Krämpfe, Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Drehschwindel, Kopfschmerz.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Schluckauf, Bauchblähung, ulzerative Ösophagitis.

Gefäßerkrankungen:

Blutdruckerhöhung, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen, anaphylaktoide oder Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Blutdruckabfall und Schockreaktionen.

Augenerkrankungen:

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Exophthalmus, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit DIPROSONE Depot sind nicht bekannt. Bei chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen. Bei auftretenden Komplikationen sollte die jeweils angemessene Behandlung durchgeführt werden. Auf eine entsprechende Flüssigkeitsaufnahme sollte geachtet und Elektrolytkonzentrationen im Serum und Urin – insbesondere von Natrium und Kalium – überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Elektrolytstörung behandelt werden.

Ein Antidot für DIPROSONE Depot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid
ATC-Code: H02AB

DIPROSONE Depot ist die Kombination des Natriumsalzes eines leicht wasserlöslichen Phosphorsäure-Esters des Betamethasons mit einem schwer wasserlöslichen Propionsäure-Ester desselben Kortikosteroids. Wirksam ist in beiden Fällen nach enzymatischer Esterspaltung der freie Alkohol Betamethason.

Betamethason ist ein fluoriertes Glukokortikoid, das eine etwa 25fach stärkere anti-entzündliche Wirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Cortisol besitzt. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente fehlt dagegen fast vollkommen.

Glukokortikoide wie Betamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert.

Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion einer transienten NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Suppressibilität der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u. a. auch von individuellen Faktoren ab.

Die Cushing-Schwellendosis wird bei systemischer Gabe mit 1–1,5 mg/Tag angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kortikosteroide werden in unterschiedlichen Maßen an Plasmaproteine gebunden, durch die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.

Betamethason hat eine Proteinbindung von 62,5 % (zum Vergleich Hydrokortison 89 %). Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Blutspiegel (total oder ungebunden) und Dauer der therapeutischen Wirksamkeit. Während die Plasmahalbwertszeit von Betamethason ≥ 300 Minuten beträgt, wurde die biologische Halbwertszeit bei systemischer Gabe mit 36–54 Stunden ermittelt.

DIPROSONE Depot ist eine Kristallsuspension. Die mittlere Partikelgröße von Betamethasondipropionat in DIPROSONE Depot liegt bei etwa 6 μm ; mehr als 95 % der Partikel sind kleiner als 10 μm . Betamethasondihydrogenphosphat, die leicht wasserlösliche Kortikosteroid-Komponente von DIPROSONE Depot, führt bei lokaler Applikation zu einem schnellen Wirkungseintritt, während die Langzeitwirkung durch den in Kristallform suspendierten schwerlöslichen Propionsäure-Ester hervorgerufen wird.

Eine Besserung der Symptomatik tritt bei intraartikulärer Gabe gewöhnlich innerhalb weniger Stunden (in einigen Fällen innerhalb einer Stunde) ein.

Bei intraartikulärer Applikation beträgt die Wirkdauer von Betamethasondihydrogenphosphat 2–4 Tage und die von Betamethasondipropionat 4–6 oder mehr Wochen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg ² /kg)
Maus	peroral i.m.	> 2.000 60,7–94,1
Ratte	peroral i.m.	> 6.240 > 100
Meerschweinchen	peroral	> 2.000

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg*/kg)
Hund	peroral i.m.	> 780 > 29,7
Kaninchen	i.m.	2,5–5,0

* Angegeben als Betamethason

Chronische Toxizität

Spezielle Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Betamethasondihydrogenphosphat und Betamethasondipropionat am Tier liegen nicht vor.

Ratten, die über 9 Monate täglich 0,05–1 mg/kg Betamethason oral erhielten, zeigten erst in der höchsten Dosisgruppe Veränderungen, wie sie für Kortikosteroide typisch sind, wie Lymphopenie, Eosinopenie und Ansteigen der neutrophilen Blutkörperchen. Unerwartete toxische Effekte wurden nicht gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Betamethason zeigte negative Ergebnisse in Mutagenitätstests an Bakterien (*Salmonella* und *Escherichia*) und an Säugerzellen (CHO/HGPRT).

Ein positives Ergebnis wurde im Chromosomenaberrationstest *in vitro* an Humanlymphozyten und ein uneindeutiges Ergebnis im Mikronukleustest *in vivo* am Knochenmark der Maus festgestellt. Dieses Wirkungsmuster gleicht dem von Dexamethason und Hydrokortison und wird als Wirkungsmerkmal der Kortikoid-Stoffklasse angesehen.

Langzeitstudien am Tier zum kanzerogenen Potenzial von Betamethason wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Betamethasondinatriumphosphat zeigte bei parenteraler Applikation teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen. Die am häufigsten auftretenden Missbildungen waren Gaumenspalten. Höhere Dosierungen erwiesen sich als embryolethal.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ampulle:
Benzylalkohol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Carmellose-Natrium, Macrogol 3350, Salzsäure 36 %, Wasser für Injektionszwecke.

Enthält 9 mg Benzylalkohol pro 1 ml.

6.2 Inkompatibilitäten

Licht, Oxidationsmittel und stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Kortikoids.

DIPROSONE Depot sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ausnahme: Lokalanästhetika (s. Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nach Anbruch sofort verwenden.

Ampullen:

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 24 Monate im unversehrten Behältnis.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Vor Licht geschützt aufbewahren.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionssuspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.
Hinweise zur richtigen Entsorgung von nicht-verbrauchten Arzneimitteln sind unter www.bfarm.de/anzneimittelentsorgung verfügbar.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München
E-Mail: dproc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

DIPROSONE Depot 1 ml Ampulle:
6451228.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

FACH-2000027-0000

