

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Diprofos Depot 14 mg/2 ml Suspensão injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de Diprofos Depot suspensão injectável, contém 6,43 mg de Dipropionato de Betametasona, equivalente a 5 mg de Betametasona e 2,63 mg de Fosfato sódico de Betametasona, equivalente a 2 mg de Betametasona.

Contém os excipientes:

Álcool benzílico: 9 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de metilo: 1,3 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de propilo: 0,2 mg/ml

Sódio: aprox. 3,45 mg/ml (sob a forma de Betametasona, fosfato sódico, Fosfato dissódico di-hidratado, Cloreto de sódio, Edetato dissódico e Carmelose sódica)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável.

Límpida, incolor a ligeiramente amarelada, ligeiramente viscosa com partículas brancas em suspensão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diprofos Depot é indicado no tratamento das doenças agudas e crónicas que respondem aos corticosteróides e, nomeadamente, nas seguintes situações:

Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos moles: artrite reumatóide, osteoartrite, bursite, espondilite anquilosante, epicondilite, radiculite, coccigodinia, ciática, lumbago, torcicolo, quisto ganglionar.

Doenças alérgicas: asma brônquica crónica (incluindo terapêutica adjuvante no estado de mal asmático), febre dos fenos, edema angioneurótico, bronquite alérgica, rinite alérgica sazonal ou perene, reacções a fármacos, doença do soro, picadas de inseto.

Doenças dermatológicas: dermatite atópica (eczema numular), neurodermitite (líquen simples circunscrito), dermatite de contacto, dermatite solar grave, urticária, líquen plano hipertrófico, necrobiose lipídica diabetorum, alopecia areata, lúpus eritematoso discóide, psoríase, quelóides, pênfigo, dermatite herpetiforme, acne quística.

Doenças do colagénio: lúpus eritematoso disseminado, esclerodermia, dermatomiosite, periartrite nodosa.

Doença neoplásica: para tratamento paliativo das leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.

Outras situações: síndroma adrenogenital, colite ulcerosa, ileíte regional, esprue, condições pediátricas (bursite sob calo duro, hallux rigidus, quinto dedo varo), afecções requerendo injecção subconjuntival, discrasias sanguíneas cortico-sensíveis, nefrite e síndroma nefrótico.

A insuficiência adrenocortical, primária ou secundária, pode ser tratada com Diprofos Depot, mas deverá proceder-se à administração de suplementos de mineralocorticóides, se necessário.

Diprofos Depot está recomendado para:

- Injecção intramuscular nas situações que respondem aos corticosteróides sistémicos;
- Injecção directa nos tecidos moles afectados, quando indicado;
- Injecção intra-articular e periarticular em artropatias;
- Injecção intralesional em diversas situações dermatológicas;
- Injecção local em certas perturbações inflamatórias e quísticas do pé.

4.2 Posologia e modo de administração

Vias de administração:

- Via intramuscular;
- Via intra-articular;
- Via periarticular
- Via intrassinovial;
- Via intradérmica;
- Uso intra-lesional

As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas com base na doença específica, na gravidade da mesma e na resposta do doente.

A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até se observar uma resposta satisfatória. Se não ocorrer uma resposta clínica satisfatória, após um período razoável de tempo, deve suspender-se o tratamento com Diprofos Depot e iniciar-se outra terapêutica apropriada.

Administração sistémica: para uma terapêutica sistémica, deve iniciar-se o tratamento com 1 a 2 ml na maioria das situações, repetindo-se conforme necessário. A administração faz-se através de uma injecção intramuscular profunda na região glútea. A dose e frequência da administração dependerão da gravidade da situação patológica e da resposta terapêutica. Podem ser necessários 2 ml, inicialmente, numa doença grave como o lúpus eritematoso ou o estado de mal asmático, resolvido através de medidas adequadas.

Uma ampla variedade de situações dermatológicas responde eficazmente a uma injecção intramuscular de 1 ml de Diprofos Depot, repetindo-se a dose de acordo com a resposta.

Nas perturbações das vias aéreas, o início do alívio dos sintomas ocorre algumas horas após a injecção intramuscular de Diprofos Depot. Obtém-se um controlo eficaz dos sintomas com 1 a 2 ml, na asma brônquica, febre dos fenos, bronquite alérgica e rinite alérgica.

No tratamento da bursite aguda ou crónica, obtém-se excelentes resultados com uma injecção intramuscular de 1 a 2 ml de Diprofos Depot, repetida se necessário.

Administração local: O uso concomitante de um anestésico local só raramente é requerido. Se for necessária a co-administração de um anestésico local, pode misturar-se Diprofos Depot (na seringa, não no frasco) com cloridrato de procaína ou lidocaína a 1% ou 2%, usando preparados que não contenham parabenos. Podem também ser utilizados anestésicos gerais similares. Devem evitar-se anestésicos contendo metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. A dose requerida de Diprofos Depot é primeiro retirada do frasco para a seringa, sendo então o anestésico local misturado e a seringa agitada brevemente.

Nas bursites agudas subdeltoideas, subacromiais, do olecrâneo e prepatelares, uma injecção intrassinovial de 1 a 2 ml de Diprofos Depot pode proporcionar um alívio e restabelecer a amplitude total de movimentos, em apenas algumas horas. Uma vez controlados os sintomas agudos, a bursite crónica pode ser tratada com uma dose reduzida. Nas tenossinovites, tendinites e peritendinites agudas, uma injecção de Diprofos Depot poderá aliviar a situação. Nas formas crónicas destas doenças poderá ser necessária a repetição da injecção, conforme a situação o exija.

Após a administração intra-articular de 0,5 a 2 ml de Diprofos Depot, pode registar-se, em 2 a 4 horas, um alívio da dor, da rigidez e da inflamação, associadas à artrite reumatóide e à osteoartrite. A duração do alívio, a qual varia amplamente em ambas as doenças, é de 4 ou mais semanas na maioria dos casos.

Uma injecção intra-articular de Diprofos Depot é bem tolerada na articulação e nos tecidos periarticulares. As doses recomendadas para injecção intra-articular são: grandes articulações (joelho, anca, ombro) 1-2 ml; articulações médias (cotovelo, pulso, tornozelo) 0,5-1 ml; pequenas articulações (pés, mãos, tórax) 0,25-0,5 ml.

As situações dermatológicas podem responder à administração intralesional de Diprofos Depot. A resposta de algumas lesões, não tratadas directamente, pode dever-se a um ligeiro efeito sistémico do fármaco. No tratamento intralesional, recomenda-se uma dose intradérmica de 0,2 ml/cm² de Diprofos Depot, administrada uniformemente com uma seringa de tuberculina e uma agulha de calibre 26. A quantidade total de Diprofos Depot, administrada em todos os locais, não deverá exceder 1 ml em cada semana.

Diprofos Depot pode ser usado de forma eficaz em perturbações dos pés que respondem à corticoterapia. A bursite sob calo duro pode ser controlada através de duas injecções sucessivas de 0,25 ml cada. Em algumas situações, como o hallux rigidus, quinto dedo varo e artrite gotosa aguda, o início do alívio pode ser rápido. Uma seringa de tuberculina com uma agulha de calibre 25 é adequada para a maioria das injecções. As doses recomendadas, a intervalos de cerca de uma semana, são: bursite sob calo duro ou mole, 0,25-0,5 ml; bursite no esporão calcâneo, 0,5 ml; bursite no hallux rigidus, 0,5 ml; bursite no quinto dedo varo, 0,5

ml, quisto sinovial, 0,25-0,5 ml; nevralgia de Morton (metatarsalgia), 0,25-0,5 ml; tenossinovite, 0,5 ml; periostite do cubóide, 0,5 ml; artrite gotosa aguda, 0,5-1 ml.

Após a obtenção de uma resposta favorável, a posologia de manutenção adequada deverá ser determinada, diminuindo a dose inicial gradualmente, a intervalos de tempos apropriados, até se atingir a dose mais baixa com a qual se obtém uma resposta clínica adequada.

A exposição do doente a situações de stress não relacionadas com a doença existente pode exigir uma dose mais elevada de Diprofos Depot. Quando se pretender suspender a terapêutica após uma administração a longo prazo, a dose deve ser diminuída de forma gradual.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Tal como sucede com outros corticosteróides, Diprofos Depot está contra-indicado em doentes com infecções fúngicas sistémicas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A terapêutica corticosteróide hormonal é um adjuvante, não uma substituição, para a terapêutica convencional.

Diprofos Depot não se destina a ser usado por via intravenosa ou subcutânea.

Tal como aplicável a todos os injectáveis, é imperativa a utilização de uma técnica asséptica rigorosa, aquando do uso de Diprofos Depot.

Diprofos Depot contém dois ésteres da betametasona, um dos quais, o fosfato sódico de betametasona, desaparece rapidamente do local de injecção. As hipóteses de efeitos sistémicos produzidos por esta porção solúvel de Diprofos Depot devem, portanto, ser consideradas pelo médico durante a utilização deste preparado.

Diprofos Depot deve ser administrado com precaução por via intramuscular a doentes com púrpura trombocitopénica idiopática.

As injecções intramusculares de corticosteróides devem ser administradas profundamente, nas massas musculares maiores, para evitar atrofia tissular local.

As injecções de corticosteróides nos tecidos moles e intralesionais podem produzir efeitos sistémicos, para além dos efeitos locais.

Relativamente à administração intra-articular de corticosteróides, deve notar-se que:

- A administração intra-articular pode produzir efeitos sistémicos, além dos locais.
- É necessário um exame apropriado do líquido articular para excluir um processo séptico.
- A injecção local de corticosteróides numa articulação anteriormente infectada deve ser evitada.

- Um aumento da dor, acompanhado de edema local, maior restrição à mobilidade articular, febre e mal-estar sugerem artrite séptica. Caso se confirme este diagnóstico, deve ser instituída uma terapêutica antibiótica apropriada.
- Não se devem injectar corticosteróides em articulações instáveis, áreas infectadas ou espaços intervertebrais.
- As injecções repetidas nas articulações osteoartríticas podem aumentar a destruição articular.
- Deve evitarse a injecção de corticosteróides directamente na substância dos tendões, devido ao possível aparecimento de ruptura de tendões.
- Após a corticoterapia intra-articular, o doente deve evitar uma utilização excessiva da articulação na qual se obteve o benefício sintomático.

Visto que já ocorreram casos raros de reacções anafilácticas, em doentes medicados com corticosteróides parentéricos, devem adoptar-se medidas de precaução, antes da administração, se o doente tiver uma história de alergia a qualquer fármaco.

Na corticoterapia a longo prazo deve encarar-se a possibilidade de passar da administração parentérica à oral, após ponderar os potenciais riscos e benefícios.

Podem ser necessários ajustamentos posológicos para remissões ou exacerbações do processo patológico e de acordo com a resposta individual à terapêutica e exposição do doente a stress físico e emocional, como sejam infecções graves, cirurgia ou traumatismo. Pode ser necessária monitorização até, pelo menos, um ano após a suspensão da corticoterapia a longo prazo ou com doses elevadas.

Os corticosteróides podem mascarar sinais de infecção e, no decurso da sua utilização, podem surgir novas infecções. A administração destes fármacos pode causar uma diminuição da resistência e da capacidade de localizar as infecções.

O uso prolongado dos corticosteróides pode produzir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente em crianças), glaucoma com possível lesão do nervo óptico e aumento da probabilidade de infecção ocular por fungos ou vírus. Devem efectuar-se periodicamente exames oftalmológicos, especialmente em doentes submetidos a terapêutica prolongada (mais de seis semanas).

As doses médias e elevadas de hidrocortisona ou de cortisona podem provocar aumento da tensão arterial, retenção hidrossalina e depleção de potássio. A ocorrência destes efeitos é menos provável com os derivados sintéticos, excepto se utilizados em doses muito elevadas. Pode ser necessária uma dieta restritiva em sódio e suplementos de potássio. Todos os corticosteróides aumentam a excreção de cálcio.

Os doentes submetidos a corticoterapia não devem ser vacinados com vacina anti-variólica. Não se devem administrar outras vacinas aos doentes em corticoterapia, especialmente em doses elevadas, devido a possíveis complicações neurológicas e à deficiente resposta de anticorpos. No entanto, os doentes em corticoterapia substitutiva, como na doença de Addison, podem ser imunizados.

Os doentes que tomam doses imunossupressoras de corticosteróides devem ser avisados no sentido de evitarem a exposição à varicela e ao sarampo e, se expostos, contactar o médico. Isto revela-se de extrema importância em crianças.

O uso de corticoterapia na tuberculose deve restringir-se aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o fármaco é utilizado em conjugação com o esquema tuberculostático apropriado.

Se os corticosteróides estiverem indicados em doentes com tuberculose latente ou em situação de viragem tuberculínica, é necessária uma observação rigorosa, atendendo à possibilidade de reactivação da doença. Durante a corticoterapia prolongada, estes doentes devem receber quimioprofilaxia. Se se utilizar a rifampicina, num esquema de quimioprofilaxia, deve-se considerar o seu efeito potenciador da depuração metabólica hepática dos corticosteróides e ajustar, se apropriado, à posologia.

Deve usar-se a dose mínima possível do corticosteróide, para controlo da situação. Quando é viável uma redução da dose, a mesma deve ser gradual.

A insuficiência secundária das supra-renais, induzida pelos fármacos, pode resultar de uma suspensão rápida da terapêutica, podendo ser minimizada através de uma redução posológica gradual. Esta insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a suspensão da terapêutica. Assim, se ocorrer stress durante este período, deve reinstituir-se a corticoterapia. Se o doente se encontrar já medicado com corticosteróides, a dose poderá ter de ser aumentada. Dado que a secreção mineralocorticotrófica do córtex supra-renal pode estar afectada, deve administrar-se concomitantemente sal e/ou um mineralocorticotrófico.

O efeito corticosteróide é potenciado nos doentes com hipotiroidismo ou cirrose.

Aconselha-se o uso criterioso dos corticosteróides em doentes com herpes simples ocular, devido à possibilidade de perfuração da córnea.

Podem aparecer desordens psíquicas com a terapêutica corticotrófica. Os corticosteróides podem agravar uma instabilidade emocional ou tendências psicóticas preexistentes.

Os corticosteróides devem ser utilizados com precaução em: colite ulcerosa não-específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abcesso ou outra infecção piogénica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica activa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e myasthenia gravis.

Dado que as complicações da terapêutica com glucocorticotróficos estão dependentes da dose e da duração da terapêutica, deve ponderar-se, para cada caso individual, a relação risco/benefício, no que se refere à escolha da dose e da duração do tratamento.

Dado que a administração de corticosteróides pode perturbar o crescimento em lactentes e crianças, deve-se monitorizar o crescimento e o desenvolvimento destes doentes, quando submetidos a terapêutica prolongada.

Os corticosteróides podem alterar a motilidade e o número de espermatozoides, em alguns doentes.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém 9 mg/ml de álcool benzílico, pelo que não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode causar reacções tóxicas e reacções anafilactóides em crianças até 3 anos de idade.

Este medicamento contém Para-hidroxibenzoato de metilo e Para-hidroxibenzoato de propilo, os quais podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas), e excepcionalmente, broncospasmo.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O uso concomitante de fenobarbital, rifampicina, fenitoína ou efedrina pode potenciar o metabolismo dos corticosteróides, reduzindo os seus efeitos terapêuticos.

Os doentes medicados com corticosteróides e estrogéneos devem ser observados, a fim de detectar um eventual excesso de efeitos corticosteróides.

O uso concomitante de corticosteróides com diuréticos expoliadores de potássio pode aumentar a hipocalémia. O uso concomitante de corticosteróides e digitálicos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digitalica associada à hipocalémia. Os corticosteróides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os doentes medicados com alguma destas associações medicamentosas deve-se monitorizar atentamente os níveis de electrólitos séricos, especialmente o nível de potássio.

O uso concomitante de corticosteróides com anticoagulantes do tipo cumarínico pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, exigindo, por vezes, um ajustamento posológico.

Os efeitos associados dos fármacos anti-inflamatórios não esteróides, ou do álcool, com os glucocorticóides podem causar uma ocorrência mais frequente ou uma maior gravidade de úlcera gastrointestinal.

Os corticosteróides podem diminuir as concentrações de salicilato no sangue. O ácido acetilsalicílico deve ser usado com precaução, quando administrado concomitantemente com os corticosteróides, na hipoprotrombinémia.

Poderá ser necessário o ajuste posológico dos antidiabéticos, quando se administram corticosteróides a doentes diabéticos.

A terapêutica glucocorticóide concomitante pode inibir a resposta à somatotropina. Devem ser evitadas doses de betametasona superiores a 0,3-0,45 mg por metro quadrado de superfície corporal, durante a administração de somatotropina.

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

Interacções Fármaco/Testes Laboratoriais - Os corticosteróides podem afectar o teste do nitroblue tatrazolium para as infecções bacterianas e produzir resultados falsamente negativos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Dado que não se realizaram estudos adequados de reprodução humana com os corticosteróides, o uso destes fármacos na gravidez, na lactação e nas mulheres em idade fértil exige que se pesem os possíveis benefícios e os potenciais efeitos indesejáveis para a mãe, para o feto e para a criança. Os lactentes nascidos de mães medicadas com doses substanciais de corticosteróides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados, para detecção de sinais de hipoadrenalismo. Quando se administram às mães injecções pré-natais de betametasona, os lactentes apresentam supressão transitória da hormona do crescimento fetal e, provavelmente, das hormonas hipofisárias que regulam a produção de corticosteróides pelas zonas fetais e definitivas das supra-renais fetais. Contudo, essa supressão da hidrocortisona fetal não interfere com a resposta hipófiso-córtico-supra-renal ao stress, após o nascimento.

Os corticosteróides atravessam a barreira placentária e são excretados no leite materno.

Dado que ocorre passagem transplacentária dos corticosteróides, os recém-nascidos e lactentes jovens, filhos de mães medicadas com corticosteróides durante a maior parte ou parte da gravidez, devem ser cuidadosamente examinados, no sentido de detectar a raríssima ocorrência de cataratas congénitas.

As mulheres grávidas, medicadas com corticosteróides, devem ser monitorizadas durante e após o trabalho de parto e o parto, para detecção de insuficiência supra-renal devido ao stress associado ao nascimento.

Atendendo aos potenciais efeitos indesejáveis de Diprofos Depot nos lactentes alimentados ao peito, deve ponderar-se a suspensão da lactação ou da terapêutica, levando em linha de conta o grau de necessidade do fármaco para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas ao Diprofos Depot, que têm sido as mesmas das reportadas para outros corticosteróides, relacionam-se tanto com a dose como com a duração da terapêutica. Estas reacções podem, em geral, ser revertidas ou minimizadas através de uma redução da dose. Esta abordagem é normalmente preferível à suspensão da terapêutica.

Perturbações hidroelectrolíticas: retenção de sódio; perda de potássio; alcalose hipocaliémica; retenção de fluídos; insuficiência cardíaca congestiva em doentes susceptíveis; hipertensão.

Musculoesqueléticas: fraqueza muscular; miopatia dos corticosteróides; perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de miastenia na myasthenia gravis; osteoporose; fracturas vertebrais de compressão; necrose asséptica das cabeças do fémur e do úmero; fracturas patológicas dos ossos longos; ruptura dos tendões; instabilidade articular (devido a injecções intra-articulares repetidas).

Gastrointestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia subsequente; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerosa.

Dermatológicas: dificuldade na cicatrização de feridas; atrofia cutânea; pele fragilizada; petéquias e equimoses; eritema facial; aumento da sudação; supressão das reacções aos testes cutâneos; reacções do tipo dermatite alérgica; urticária e edema angioneurótico.

Neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com edema papilar (pseudotumor cerebri) habitualmente após a terapêutica; vertigens; cefaleias.

Endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento do estado cunshingoide; supressão do crescimento fetal intra-uterino ou infantil; insuficiência adrenocortical ou hipofisária secundária, especialmente em situações de stress, como trauma, cirurgia, ou doença; diminuição da tolerância aos hidratos de carbono; manifestações de diabetes mellitus latente; aumento das necessidades em insulina ou antidiabéticos orais nos diabéticos.

Oftálmicas: cataratas subcapsulares posteriores; aumento de pressão intra-ocular; glaucoma, exoftalmia.

Metabólicas: balanço negativo de azoto por catabolismo proteico; lipomatose; incluindo lipomatose mediastínica e lipomatose epidural; as quais podem causar complicações neurológicas; ganho ponderal.

Psiquiátricas: euforia; alterações do humor; depressão grave a manifestações psicóticas declaradas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insónia.

Outras: reacções anafilactóides ou de hipersensibilidade e de tipo hipotensivo ou de shock.

As seguintes reacções adversas adicionais estão também relacionadas com a terapêutica corticosteróide parentérica:

- Casos raros de cegueira, associada a terapêutica intralesional na face e cabeça;
- Hiperpigmentação ou hipopigmentação;
- Atrofia subcutânea e cutânea;
- Abcesso estéril;
- Fenómenos vasomotores, após a injecção (após uso intra-articular);
- Artropatia do tipo Charcot.

4.9 Sobredosagem

Sintomas: A sobredosagem aguda com glucocorticóides, incluindo a betametasona, não leva a situações potencialmente fatais. Se não for em doses extremamente elevadas, é pouco provável que uns dias de uma dose excessiva de glucocorticóides produza resultados nocivos, na ausência de contra-indicações específicas, como nos doentes com diabetes mellitus, glaucoma ou úlcera péptica activa, ou medicados com digitálicos, anticoagulantes de tipo cumarínico ou diuréticos expoliadores de potássio.

Tratamento: As complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteróides ou dos efeitos deletérios das doenças básicas ou concomitantes, bem como das interacções medicamentosas, devem ser tratadas apropriadamente.

Manter uma ingestão adequada de fluido e monitorizar os electrólitos no soro e urina, com particular atenção para o equilíbrio do sódio e do potássio, que deverá ser corrigido se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteróides. Glucocorticóides.

Código ATC: H02AB01.

Diprofos Depot é uma associação de ésteres de betametasona solúveis e muito pouco solúveis que proporciona efeitos anti-inflamatórios, antireumáticos e antialérgicos potentes no tratamento de situações que respondem à terapêutica corticosteróide. A actividade terapêutica imediata é atingida pelo éster solúvel, fosfato sódico de betametasona, que é rapidamente absorvido após a injecção. A actividade prolongada é fornecida pelo dipropionato de betametasona, que é apenas ligeiramente solúvel e torna-se num repositório para uma absorção lenta, controlando os sintomas ao longo de um período prolongado. A pequena dimensão dos cristais do dipropionato de betametasona permite a utilização de uma agulha de calibre estreito (até calibre 26) para administração intradérmica e intralesional.

Os glucocorticóides, tal como a betametasona, provocam efeitos metabólicos variados e profundos e modificam a resposta imunitária do corpo a diversos estímulos.

A betametasona tem uma alta actividade glucocorticóide e baixa actividade mineralocorticóide.

Farmacologia animal

Actividade anti-inflamatória: Avaliaram-se os efeitos anti-inflamatórios comparativos após uma injecção intramuscular única de 10 mg de dipropionato de betametasona, de 10 mg de uma suspensão de fosfato sódico de betametasona/acetato de betametasona (equivalente a 6 mg de betametasona) ou de 40 mg de 6 alfa-metilprednisolona, em cães com artrite induzida experimentalmente através de uma injecção intrassinovial de cristais de urato de sódio. Os sintomas de claudicação registaram uma redução e um retardamento, durante pelo menos 24 dias, após a injecção de dipropionato de betametasona, em comparação com 8 dias após a injecção de fosfato sódico de betametasona/acetato de betametasona e 10 dias com a injecção de metilprednisolona.

Dado que a presença dos microcristais de dipropionato de betametasona foi correlacionada com a duração da actividade anti-inflamatória, realizou-se um estudo de deposição em ratos, no qual foram detectados microcristais entre as fibras musculares, nos animais autopsiados, durante 13 dias após uma injecção intramuscular única de 0,5 ml (5 mg) de dipropionato de betametasona.

Com vista a medir os efeitos anti-inflamatórios e timolíticos do dipropionato de betametasona, tratou-se a inflamação de orelhas de ratos, induzida com óleo de cróton, com uma injecção intramuscular única de 60, 120, 150 ou 180 mcg de corticosteróide. O efeito anti-inflamatório, medido durante um intervalo de 6 horas após o tratamento, foi evidente com as doses de 150 e 180 mcg. A timólise avaliada 48 horas após a terapêutica, ocorreu com todas as doses, sendo o efeito máximo obtido com a dose de 60 mcg.

Seleccionou-se o ensaio da bolsa granulomatosa no rato para avaliar as actividades anti-inflamatória e corticosteróide do dipropionato de betametasona em comparação com as do acetato de betametasona e acetato de prednisolona, tendo este último servido como padrão de referência. Cada corticosteróide foi administrado por via subcutânea em 3 níveis posológicos, uma vez por dia durante 4 dias. Os animais foram sacrificados 24 horas após a última injecção, tendo-se determinado o volume do exsudado e os pesos do timo e das supra-renais, que constituem parâmetros indicadores da actividade anti-inflamatória, corticosteróide e de supressão do ACTH, respectivamente. Embora o dipropionato de betametasona revelasse actividade nestes ensaios, as suas potências relativas na supressão da formação de exsudados e na indução de timólise foram, respectivamente, de 0,4 e 1,7 vezes as do acetato de prednisolona. Em relação ao acetato de betametasona, as mesmas actividades foram, respectivamente, 23 e 15 vezes superiores às do acetato de prednisolona. A atrofia supra-renal foi muito mais acentuada com o acetato de betametasona do que com o dipropionato de betametasona.

Ensaios de depressão dos eosinófilos: Avaliou-se a depressão dos eosinófilos em cães machos, com o objectivo de comparar os efeitos de uma injecção intramuscular única de 10 mg de dipropionato de betametasona ou de acetato de betametasona. Os estudos incluíram ensaios de comparação da resposta à dose de injecções intramuscular únicas de 5, 2,5 ou 1,25 mg de dipropionato de betametasona e 20, 10 ou 5 mg de acetato de betametasona. Ocorreu, com ambos os preparados experimentais e em todos os níveis ensaiados, uma acentuada eosinopenia nas 6 horas seguintes à injecção. A persistência da eosinopenia para além das 6 horas foi dependente do fármaco e da dose. Após a injecção de 1,25 mg de dipropionato de betametasona, o efeito eosinopénico persistiu para além de 7 dias; com 2,5 e 5 mg o efeito perdurou por um período médio de 19 e 27 dias, respectivamente. O acetato de betametasona, pelo contrário, nas doses de 5, 10 e 20 mg, teve um efeito que durou, respectivamente, 5, 20 e 30 dias. Os dados sugerem que, em doses iguais, o dipropionato de betametasona tem uma duração de acção superior à do acetato de betametasona e que é necessária uma dose cerca de quatro vezes superior à deste último para se obter uma duração de acção comparável à do primeiro.

Os estudos comparativos da duração da actividade eosinopénica no cão demonstraram ser necessários 1,25 mg de acetonido de triancinolona, 3,7 mg de diacetato de triancinolona e 10 mg de 6 alfa-metilprednisolona, injectados por via intramuscular, para produzir uma duração de acção semelhante à obtida com 1,25 mg de dipropionato de betametasona. Estudou-se a duração da acção nos dez dias pós-injecção, tendo a eosinopénia começado a baixar no 3º dia após tratamento ou por esta altura.

Uma injecção intramuscular única de 10 mg de dipropionato de betametasona, em cães, deprimiu a contagem de eosinófilos em mais de 50% durante 30 dias. Uma injecção intramuscular única da suspensão de fosfato sódico de

betametasona/acetato de betametasona (equivalente a 6 mg de betametasona) ou de 40 mg de 6 alfa-metilprednisolona produziu depressão dos eosinófilos, em cães, durante apenas 20 e 10 dias, respectivamente.

Potencial timolítico: A actividade timolítica do dipropionato de betametasona foi comparada à do acetato de prednisolona, betametasona e ésteres seleccionados de betametasona, administrados por via oral a ratinhos, uma vez por dia durante dois dias.

Vinte e quatro horas após a segunda dose, verificou-se que o dipropionato de betametasona era duas vezes mais potente do que a betametasona e cerca de 10 vezes mais potente do que o acetato de prednisolona, tomando o peso do timo como índice de actividade. O dipropionato de betametasona foi também mais potente do que os outros ésteres de betametasona testados (21-propionato; 21-fosfato sódico; 17-valerato; 17-valerato, 21-fosfato sódico), com excepção do 17-propionato e do 17-propionato-21-fosfato sódico, os quais foram ligeiramente mais potentes do que o dipropionato de betametasona.

Ratos adrenalectomizados: Avaliou-se o tempo de sobrevida em ratos adrenalectomizados, aos quais se administrou uma injeção subcutânea única de 0,25 mg de dipropionato, álcool ou acetato de betametasona. Os três corticosteróides tiveram acções protectoras comparáveis.

Num outro estudo, medicaram-se ratos adrenalectomizados por via subcutânea, com 6 ou 300 mcg de dipropionato de betametasona, acetato de betametasona ou álcool de betametasona, em doses divididas. Não se observaram diferenças significativas na excreção urinária de sódio, entre os grupos tratados e os controlos. A excreção de potássio aumentou significativamente em todos os grupos.

Actividade glucogénica: Comparou-se a acção glucogénica de uma injeção intramuscular única de dipropionato de betametasona com a de betametasona e de outros corticosteróides experimentais, em vitelos. Dosearam-se os níveis de glicémia basais até 48 horas antes da administração e, pelo menos, uma vez ao dia após a injeção. A acção glucogénica do dipropionato de betametasona revelou-se ligeiramente inferior à da betametasona, mas superior à do 17-butirato de betametasona. Não se constataram diferenças significativas entre a betametasona, a dexametasona e o 21-nicotinato de dexametasona.

Estudos clínicos: Uma injeção intramuscular de 1,0 ml de Diprofos Depot produziu alívio com início em algumas horas e, em alguns casos, em uma hora. Um número significativo de doentes medicados com uma injeção intramuscular única de Diprofos Depot referiu uma remissão prolongada de sintomas, durante três e, frequentemente, quatro semanas.

A injeção local, intra-articular e periarticular de Diprofos Depot produziu, na maioria dos casos, um alívio rápido nas 24 horas subsequentes e, em certos casos, em algumas horas. O alívio imediato da dor e da tumefacção e a melhoria na locomoção são geralmente mantidos, graças ao efeito a longo prazo do dipropionato de betametasona, durante um período de quatro ou mais semanas e podem ser permanentes nas situações auto-limitadas. Uma injeção intra-articular de Diprofos Depot garante, particularmente, a actividade local desejada, com efeitos sistémicos mínimos ou clinicamente irrelevantes, em especial como terapêutica adjuvante no controlo das situações de artrite.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacologia clínica

Informação geral: Desconhece-se o mecanismo de acção exacto dos corticosteróides. Em doses farmacológicas, os glucocorticóides naturais ou os seus análogos sintéticos - como a betametasona - são principalmente usados devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.

A betametasona não possui uma actividade mineralocorticotíde significativa, pelo que é inadequada como agente único no tratamento de situações nas quais possa existir insuficiência supra-renal.

Os análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo o dipropionato de betametasona e o fosfato sódico de betametasona, são absorvidos a partir dos locais de injecção, produzindo efeitos terapêuticos e farmacológicos locais e sistémicos e outros efeitos farmacológicos.

Tal como sucede com outros glucocorticóides, a betametasona é metabolizada no fígado. Quimicamente, a betametasona é suficientemente diferente dos corticosteróides naturais, para afectar o seu metabolismo. A semi-vida plasmática da betametasona, administrada por via oral ou parentérica, é de ≥ 300 minutos, em contraste com a da hidrocortisona, que é de cerca de 90 minutos. Em indivíduos com doença hepática, a depuração da betametasona foi mais lenta do que em indivíduos saudáveis.

Parece que o nível biologicamente eficaz de um corticosteróide se relaciona mais com o nível de produto não ligado, do que com a concentração plasmática total do mesmo. A betametasona liga-se substancialmente às proteínas plasmáticas (média de 62,5%); contudo, em níveis plasmáticos habituais, normais, a hidrocortisona liga-se em 89%. A betametasona em concentrações até 100 vezes as da hidrocortisona, não afecta a ligação desta, ligando-se sobretudo à albumina.

Não foi demonstrada qualquer relação específica entre os níveis séricos de corticosteróides (totais ou não ligados) e os efeitos terapêuticos, dado que os efeitos farmacodinâmicos dos corticosteróides persistem geralmente para além do período em que os seus níveis plasmáticos são mensuráveis. Embora a semi-vida plasmática da betametasona, administrada por via sistémica, seja de ≥ 300 minutos, a semi-vida biológica é de 36 a 54 horas. Com excepção da terapêutica de substituição, as doses eficazes e seguras dos corticosteróides foram determinadas através de ensaios essencialmente empíricos.

Associação de dipropionato de betametasona/fosfato sódico de betametasona: Administraram-se, a seis indivíduos saudáveis do sexo masculino, injecções intramuscular de betametasona marcada com tritio, de acordo com o seguinte esquema: dois receberam 5 mg de dipropionato de betametasona marcado; dois, 1,66 mg de fosfato sódico de betametasona marcado e dois, uma associação de 5 mg de uma suspensão de dipropionato de betametasona marcada, mais 2 mg de uma solução de fosfato sódico de betametasona não marcado (Diprofos Depot).

Neste estudo, o fosfato sódico de betametasona em injecção intramuscular foi rapidamente absorvido e imediatamente hidrolisado, atingindo um nível plasmático máximo em 60 minutos. Foi quase completamente excretado no primeiro dia após a

administração, sendo uma quantidade mínima excretada no segundo dia. Cerca de 80% da radioactividade pode ser doseada na urina. Por outro lado, o dipropionato de betametasona foi muito lentamente absorvido, metabolizado de forma gradual e parcialmente excretado durante mais de 10 dias. A maioria da radioactividade foi, porém, excretada em 7 a 8 dias. De igual modo, quando se injectou a associação (Diprofos Depot suspensão injectável), cerca de 40% da radioactividade foi excretada em dez dias, sendo a maior parte excretada ao 7º dia.

Após a injecção isolada de fosfato sódico de betametasona, o nível de cortisol plasmático foi suprimido durante 30 a 60 minutos após a injecção, tendo declinado rapidamente até um nível basal, em 4 horas. A excreção urinária de 17-hidroxicorticosteróide foi afectada de forma semelhante. Este efeito, contudo, não se manteve por mais de 3 dias, após os quais ocorreu recuperação em ambos os indivíduos.

Tal como para a injecção isolada de fosfato sódico de betametasona, os níveis de cortisol plasmático foram suprimidos 60 minutos após a injecção de dipropionato de betametasona, isolado ou associado ao fosfato (Diprofos Depot suspensão injectável), declinando até aos níveis basais em 4 horas.

A excreção urinária de 17-hidroxicorticosteróide sofreu uma alteração durante o período de observação de dez dias, em todos os indivíduos aos quais se administrou dipropionato de betametasona isolado ou a associação (Diprofos Depot suspensão injectável). Registou-se uma recuperação em todos os indivíduos entre o 10º e o 19º dias após a administração do fármaco.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal

Dipropionato de Betametasona: Realizaram-se estudos de toxicidade intramuscular com doses únicas de dipropionato de betametasona no ratinho, rato, coelho e cão. Os estudos de toxicidade oral com doses únicas foram efectuados no ratinho, rato, cobaio e cão. Os valores de DL50, com um intervalo de confiança de 95%, foram os seguintes:

	Intramuscular	Oral
Ratinho	60,7 a 94,1 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rato	> 100 mg/kg	> 6240 mg/kg
Coelho	2,5 a 5,0 mg/kg	-----
Cobaio	-----	> 2000 mg/kg
Cão	> 29,8 mg/kg	> 780 mg/kg

Num estudo de toxicidade de doses repetidas, com a duração de 4 semanas, administraram-se doses orais de 0,12, 0,36, 1,2 e 3,6 mg/kg de dipropionato de betametasona. Não se observaram efeitos tóxicos inesperados com qualquer nível posológico. Todas as alterações relacionadas com os efeitos farmacológicos de um corticosteróide (p.ex.º redução do ganho ponderal corporal, atrofia supra-renal e tímica, linfopenia e hipoplasia dos gânglios linfáticos relacionados com a dose) foram reversíveis num período de recuperação de duas semanas.

Um estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de quatro semanas, em cães medicados uma vez ao dia, por via oral, com 0,05, 0,5 ou 1,0 mg/Kg de

dipropionato de betametasona, não demonstrou qualquer efeito tóxico. As diferenças hematológicas, bioquímicas e fisiológicas relacionadas com a dose, bem como as alterações orgânicas, foram típicas da administração de corticosteróides, sendo reversíveis.

Num estudo de toxicidade de duas semanas, em ratos, injectou-se dipropionato de betametasona por via intramuscular, uma vez ao dia (0,05; 0,15 ou 0,50 mg/kg) ou uma vez por semana (0,35, 1,0 ou 3,5 mg/kg). Não ocorreram alterações para além das esperadas com a terapêutica corticosteróide, nomeadamente, redução do ganho ponderal corporal, atrofia supra-renal e tímica, linfopenia e hipoplasia dos gânglios linfáticos relacionadas com a dose.

Num estudo de toxicidade de duas semanas, consistindo na administração de duas injecções intramuscular únicas, semanais, de 0,35; 1,0 ou 3,5 mg/Kg de dipropionato de betametasona, o fármaco foi injectado nos músculos posteriores das coxas de cães. O corticosteróide revelou uma potência sistémica com acção prolongada, aparentemente devido à sua deposição no local da injecção. Os efeitos colaterais indesejáveis foram mínimos: ligeira retenção de sal, diurese e desidratação cutânea. Não se observou atrofia muscular. Num dos animais medicados com doses elevadas, ocorreu uma atrofia testicular irreversível.

Num estudo de toxicidade de treze semanas em ratos, aos quais se administraram uma vez por semana, doses intramuscular de 0,1, 0,5 e 1,0 mg/kg de dipropionato de betametasona, o fármaco foi bem tolerado. A mortalidade, em todos os grupos farmacológicos tratados, foi baixa; ocorreram efeitos corticosteróides típicos, como redução do ganho ponderal corporal e involução dos órgãos do sistema reticulo-endotelial, como o baço e o timo.

Realizou-se um estudo de dois meses sobre a toxicidade hepática potencial, em coelhos aos quais se administraram injecções intra-muscular semanais de 1 mg/Kg de dipropionato de betametasona. O fármaco induziu a aparência de esteatose extensa, a qual foi reversível após um período de recuperação. Este aspecto parece ser um efeito específico do dipropionato de betametasona.

Num estudo de três meses sobre a toxicidade intramuscular, em coelhos aos quais se administrhou uma injecção semanal de 0,1; 0,5 ou 1,0 mg/Kg de dipropionato de betametasona, demonstrou-se uma boa tolerância farmacológica, ao nível posológico de 0,1 mg/Kg. Ocorreram lesões de esteatose hepática com 0,5 e 1,0 mg/Kg, parecendo ser, nos coelhos, um efeito do dipropionato de betametasona dependente da dose.

Um estudo de toxicidade de um ano sobre o dipropionato de betametasona, administrado por via intramuscular a ratos, uma vez por semana, nas doses de 0,5 ou 3,5 mg/kg, ou em semanas alternadas nas doses de 1,5 ou 3,0 mg/Kg, revelou uma boa tolerância do fármaco. Ocorreu uma irritação tissular mínima nos locais da injecção, tendo-se detectado efeitos corticosteróides sistémicos ligeiros, relacionados com a dose. Não se observou toxicidade ou qualquer indicação de actividade carcinogénica.

Realizou-se um estudo de um ano sobre toxicidade intramuscular em cães, aos quais o dipropionato de betametasona foi administrado em dois esquemas posológicos: 0,05 ou 0,10 mg/Kg, uma vez por semana ou 0,05, 0,10 ou 0,25 mg/Kg uma vez

por semana, em semanas alternadas. Apenas se observaram efeitos fisiológicos relacionados com a dose, nomeadamente, eosinopenia, poliúria e atrofia do córtex supra-renal. Não ocorreram efeitos tóxicos.

Injectaram-se coelhos fêmea por via intramuscular, com 0,015 ou 0,050 mg/Kg de dipropionato de betametasona, ou 0,050 mg/Kg de acetato de metilprednisolona (como controlo positivo) em dias alternados, do 6º ou 18º, após o acasalamento. No 30º dia, sacrificaram-se os animais e procedeu-se ao exame da ninhada. A administração de dipropionato de betametasona causou efeitos teratogénicos típicos de muitos outros corticosteróides, para além do acetato de metilprednisolona (como incidência de reabsorções, baixo peso corporal da ninhada, baixa taxa de sobrevida, ocorrência de hérnia umbilical, cefalocelos, patas anormalmente flectidas, fenda palatina, efeitos estes relacionados com a dose).

Três de quatro ratinhos fêmea medicadas com doses via intramuscular diárias de 0,325 mg/Kg de dipropionato de betametasona, do 6º ao 15º dia após o acasalamento, tiveram ninhadas normais. Doses mais elevadas, até 32,5 mg/Kg, causaram reabsorção dos produtos da concepção.

Administraram-se a ratos fêmea doses intramuscular diárias de 1 ou 2 mg/Kg de dipropionato de betametasona, do 6 ao 15 dia, após acasalamento. Não se observaram efeitos adversos em qualquer das mães ou das crias.

Fosfato sódico de betametasona: Realizaram-se estudos de dose única com fosfato sódico de betametasona, administrado por via parentérica em ratinhos, ratos e cães e por via oral em ratinhos. Não se observaram diferenças significativas entre as espécies.

Nos ratos e ratinhos, os valores da DL50 foram semelhantes (cerca de 900 mg/Kg) quando o fosfato de betametasona foi administrado por via intraperitoneal, subcutânea, intravenosa ou intramuscular. Após a administração oral em ratinhos, o valor da DL50 foi de 1460 mg/Kg. A sintomatologia nos roedores incluiu hipoactividade, ptose, polidipsia, poliúria e fraqueza muscular.

Não foi determinado o valor da DL50 em cães, aos quais se administrou fosfato sódico de betametasona intramuscular, dado que sobreviveram a doses equivalentes a 100 mg/Kg de álcool de betametasona. Na primeira semana após a administração, observou-se polidipsia, poliúria e distensão abdominal. Os cachorros que foram medicados com injecções intravenosas únicas de 0,5 mg/Kg de fosfato de betametasona não revelaram quaisquer efeitos colaterais.

Embora a betametasona não tenha sido estudada relativamente aos efeitos mutagénicos, os estudos com outro glucocorticóide - a prednisolona - foram negativos.

Em ratos machos e fêmeas acasalados após a administração oral de betametasona, observou-se um decréscimo na fertilidade.

A betametasona demonstrou ser teratogénica em ratos e coelhos, quando administrada por injecção, na forma de fosfato sódico de betametasona, em doses cerca de uma a duas vezes superiores à dose humana. A malformação predominante foi a fenda palatina. A capacidade de os corticosteróides induzirem fenda palatina em

diversas espécies animais encontra-se bem estabelecida. Com doses quatro a oito vezes superiores à dose humana, o fosfato sódico de betametasona foi embriocida em ratos e coelhos

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado;
Cloreto de sódio;
Edetato dissódico;
Polissorbato 80;
Álcool benzílico;
Para-hidroxibenzoato de metilo;
Para-hidroxibenzoato de propilo;
Carmelose sódica;
Macrogol 3350;
Ácido clorídrico 1M (ajuste de pH 6,7-7,7);
Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter os frascos para injectáveis e as ampolas dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis em Vidro Tipo I incolor.

Ampola em Vidro tipo I incolor.

Embalagem com uma ampola com 2 ml de suspensão injetável.

Embalagem com um frasco para injetáveis com 2 ml de suspensão injetável.

Embalagem com 5ampolas com 2 ml de suspensão injetável (Embalagem hospitalar).

Embalagem com 10ampolas com 2 ml de suspensão injetável (Embalagem hospitalar).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar antes de usar.

APROVADO EM
23-03-2017
INFARMED

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Quinta da Fonte, 19
Edifício Vasco da Gama
2770-192 Paço de Arcos
Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8452904 - 1 Frasco para injetáveis com 2 ml de Suspensão injetável, 14 mg/2 ml, Vidro Tipo I incolor.

Nº de registo: 8452912 - 1 Ampola com 2 ml de Suspensão injetável, 14 mg/2 ml, Vidro Tipo I incolor + 1 Seringa para injetáveis.

Nº de registo: 5584156 - 5 Ampolas com 2 ml de Suspensão injetável, 14 mg/2 ml, Vidro Tipo I incolor (Embalagem hospitalar).

Nº de registo: 8452920 - 10 Ampolas com 2 ml de Suspensão injetável, 14 mg/2 ml, Vidro Tipo I incolor. (Embalagem hospitalar).

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 17 de Janeiro de 1977

Data da revisão da autorização de introdução no mercado: 15 de Maio de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO