

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diprofos Depot 14 mg/2 ml Suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de Diprofos Depot suspensão injetável, 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.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 9 mg/ml de álcool benzílico.

Diprofos Depot contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos moles: artrite reumatoide, 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, reações a fármacos, doença do soro, picadas de inseto.

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

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

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

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

- Injeção intramuscular nas situações que respondem aos corticosteroides sistémicos;
- Injeção direta nos tecidos moles afetados, quando indicado;
- Injeção intra-articular e periarticular em artropatias;
- Injeção intralesional em diversas situações dermatológicas;
- Injeção 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 intralesional

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, 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 injeção 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 injeção 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 injeção 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 crônica, obtêm-se excelentes resultados com uma injeção 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 administração concomitante 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 subdeltoideias, subacromiais, do olecrâneo e prepatelares, uma injeção 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 crônica pode ser tratada com uma dose reduzida. Nas tenossinovites, tendinites e peritendinites agudas, uma injeção de Diprofos Depot poderá aliviar a situação. Nas formas crônicas destas doenças poderá ser necessária a repetição da injeção, conforme a situação o exija.

Após a administração intra-articular de 0,5 a 2 ml de Diprofos Depot, pode registrar-se, em 2 a 4 horas, um alívio da dor, da rigidez e da inflamação, associadas à artrite reumatoide 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 injeção intra-articular de Diprofos Depot é bem tolerada na articulação e nos tecidos periarticulares. As doses recomendadas para injeção 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 diretamente, pode dever-se a um ligeiro efeito sistêmico 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 injeções 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 injeções. 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 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tal como sucede com outros corticosteroides, Diprofos Depot está contraindicado em doentes com infeções fúngicas sistémicas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Foram notificados casos de eventos neurológicos graves, alguns resultando em morte, com a utilização de corticosteroides por injeção epidural. Os eventos específicos notificados incluem, mas não são limitados a, enfarte da espinal medula, paraplegia, quadriplegia, cegueira cortical e AVC. Estes eventos neurológicos graves foram notificados com e sem utilização de fluoroscopia. A segurança e eficácia da administração epidural de corticosteroides não foram estabelecidas, e a utilização de corticosteroides por esta via de administração não está aprovada.

Ocorreram casos raros de reações anafilactoides/anafiláticas, com possibilidade de choque anafilático, em doentes a receber corticosteroides parentéricos. Devem adotar-se medidas de precaução, se o doente tiver uma história de alergia a corticosteroides.

Foi notificada crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, após a administração de corticosteroides sistémicos. Os corticosteroides devem ser administrados apenas a doentes com suspeita ou identificação de feocromocitoma após uma avaliação apropriada de risco/benefício.

Tal como aplicável a todos os injetáveis, 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 injeção. As hipóteses de efeitos sistémicos produzidos por esta porção solúvel de Diprofos Depot devem, portanto, ser consideradas pelo médico durante a utilização deste medicamento.

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

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

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

Relativamente à administração intra-articular de corticosteroides, 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 injeção local de corticosteroides numa articulação anteriormente infetada 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 injetar corticosteroides em articulações instáveis, áreas infetadas ou espaços intervertebrais.
- As injeções repetidas nas articulações osteoartíticas podem aumentar a destruição articular.
- Deve evitar-se a injeção de corticosteroides diretamente na substância dos tendões, devido ao possível aparecimento de rutura de tendões.
- Após a corticoterapia intra-articular, o doente deve evitar uma utilização excessiva da articulação na qual se obteve o benefício sintomático.

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 infeções 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 corticosteroides podem mascarar sinais de infeção e, no decurso da sua utilização, podem surgir novas infeções. A administração destes fármacos pode causar uma diminuição da resistência e da capacidade de localizar as infeções.

O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente em crianças), glaucoma com possível lesão do nervo ótico e aumento da probabilidade de infeção ocular por fungos ou vírus. Devem efetuar-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, exceto se utilizados em doses muito elevadas. Pode ser necessária uma dieta restritiva em sódio e suplementos de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Os doentes submetidos a corticoterapia não devem ser vacinados com vacina contra a varíola. 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 corticosteroides 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 conjunção com o esquema tuberculostático apropriado.

Se os corticosteroides estiverem indicados em doentes com tuberculose latente ou em situação de viragem tuberculínica, é necessária uma observação rigorosa, atendendo à possibilidade de reativação 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 corticosteroides e ajustar, se apropriado, a posologia.

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

A insuficiência secundária das suprarrenais, 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 corticosteroides, a dose poderá ter de ser aumentada. Dado que a secreção mineralocorticóide do córtex suprarrenal pode estar afetada, deve administrar-se concomitantemente sal e/ou um mineralocorticóide.

O efeito corticosteroide é potenciado nos doentes com hipotireoidismo ou cirrose.

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

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

Os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em: colite ulcerosa não-específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infeção piogénica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e miastenia grave.

Dado que as complicações da terapêutica com glucocorticoides 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 corticosteroides pode perturbar o crescimento em lactentes e crianças, deve-se monitorizar o crescimento e o desenvolvimento destes doentes, quando submetidos a terapêutica prolongada.

Os corticosteroides podem alterar a motilidade e o número de espermatozóides, em alguns doentes.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico (incluindo intranasal, inalatório e intraocular) de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas de perturbações visuais, que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Diprofos Depot contém álcool benzílico

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

O álcool benzílico tem sido associado com o risco de efeitos secundários graves incluindo problemas de respiração (chamada "síndrome de gasping") em crianças pequenas. A quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida. Não administre a bebés prematuros ou recém-nascidos (até 4 semanas de idade). Não administre durante mais do que uma semana em crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade). Grandes volumes de álcool benzílico podem causar acidose metabólica. Devem ser tomadas precauções especiais quando se prescreve Diprofos Depot a recém-nascidos, grávidas ou mulheres a amamentar e doentes com compromisso hepático ou renal.

Diprofos Depot contém sódio

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

Diprofos Depot contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216), os quais podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas) e, excecionalmente, broncospasmo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos expoliadores de potássio pode aumentar a hipocaliemia. O uso concomitante de corticosteroides e digitálicos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digitálica associada à hipocaliemia. Os corticosteroides 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 eletrólitos séricos, especialmente o nível de potássio.

O uso concomitante de corticosteroides 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 esteroides, ou do álcool, com os glucocorticoides podem causar uma ocorrência mais frequente ou uma maior gravidade de úlcera gastrointestinal.

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

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

A terapêutica glucocorticoide 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.

Interações Fármaco/Testes Laboratoriais - Os corticosteroides podem afetar o teste do nitroblue tatzolium para as infeções bacterianas e produzir resultados falsamente negativos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Dado que não se realizaram estudos adequados de reprodução humana com os corticosteroides, 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.

Gravidez

Os lactentes nascidos de mães medicadas com doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados, para deteção de sinais de hipoadrenalismo. Quando se administram às mães injeções pré-natais de betametasona, os lactentes apresentam supressão transitória da hormona do crescimento fetal e, provavelmente, das hormonas hipofisárias que regulam a produção de corticosteroides pelas zonas fetais e definitivas das suprarrenais fetais. Contudo, essa supressão da hidrocortisona fetal não interfere com a resposta hipófito-córtico-suprarrenal ao stress, após o nascimento.

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

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

As mulheres grávidas, medicadas com corticosteroides, devem ser monitorizadas durante e após o trabalho de parto e o parto, para deteção de insuficiência suprarrenal devido ao stress associado ao nascimento.

Estudos mostraram um risco aumentado de hipoglicemia neonatal após a administração pré-natal de um esquema curto de betametasona a mulheres com risco de parto pré-termo tardio.

Amamentação

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

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

Musculosqueléticas: fraqueza muscular; miopatia dos corticosteroides; perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de miastenia na miastenia grave; osteoporose; fraturas vertebrais de compressão; necrose asséptica das cabeças do fémur e do úmero; fraturas patológicas dos ossos longos; rutura dos tendões; instabilidade articular (devido a injeções intra-articulares repetidas).

Gastrointestinais: soluços, 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 reações aos testes cutâneos; reações 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. Visão turva tem também sido notificada com o uso de corticosteroides (frequência desconhecida) (ver também secção 4.4).

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: reações anafilactoides ou de hipersensibilidade e de tipo hipotensivo ou de shock.

As seguintes reações adversas adicionais estão também relacionadas com a terapêutica corticosteroide parentérica:

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas: Não se espera que a sobredosagem aguda com glucocorticoides, incluindo a betametasona, leve a situações potencialmente fatais. Exceto em doses extremamente elevadas, é pouco provável que uns dias de uma dose excessiva de glucocorticoides produza resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, como nos doentes com diabetes mellitus, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou medicados com digitálicos, anticoagulantes de tipo cumarínico ou diuréticos expoliadores de potássio.

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

Manter uma ingestão adequada de fluído e monitorizar os eletrólitos 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. Corticosteroides. Glucocorticoides.

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 corticosteroide. A atividade terapêutica imediata é atingida pelo éster solúvel, fosfato sódico de betametasona, que é rapidamente absorvido após a injeção. A atividade 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 glucocorticoides, 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 atividade glucocorticoide e baixa atividade mineralocorticoide.

Farmacologia animal

Atividade anti-inflamatória: Avaliaram-se os efeitos anti-inflamatórios comparativos após uma injeção 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 injeção intrassinovial de cristais de urato de sódio. Os sintomas de claudicação registaram uma redução e um retardamento, durante pelo menos 24 dias, após a injeção de dipropionato de betametasona, em comparação com 8 dias após a injeção de fosfato sódico de betametasona/acetato de betametasona e 10 dias com a injeção de metilprednisolona.

Dado que a presença dos microcristais de dipropionato de betametasona foi correlacionada com a duração da atividade anti-inflamatória, realizou-se um estudo de deposição em ratos, no qual foram detetados microcristais entre as fibras musculares, nos animais autopsiados, durante 13 dias após uma injeção 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 injeção intramuscular única de 60, 120, 150 ou 180 mcg de corticosteroide. 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.

Selecionou-se o ensaio da bolsa granulomatosa no rato para avaliar as atividades anti-inflamatória e corticosteroide 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 corticosteroide 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 injeção, tendo-se determinado o volume do exsudado e os pesos do timo e das suprarrenais, que constituem parâmetros indicadores da atividade anti-inflamatória, corticosteroide e de supressão do ACTH, respetivamente. Embora o dipropionato de betametasona revelasse atividade nestes ensaios, as suas potências relativas na supressão da formação de exsudados e na indução de timólise foram, respetivamente, de 0,4 e 1,7 vezes as do acetato de prednisolona. Em relação ao acetato de betametasona, as mesmas atividades foram, respetivamente, 23 e 15 vezes superiores às do acetato de prednisolona. A atrofia suprarrenal foi muito mais acentuada com o acetato de betametasona do que com o dipropionato de betametasona.

Ensaio de depressão dos eosinófilos: Avaliou-se a depressão dos eosinófilos em cães machos, com o objetivo de comparar os efeitos de uma injeção 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 injeções intramusculares 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 injeção. A persistência da eosinopenia para além das 6 horas foi dependente do fármaco e da dose. Após a injeção 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, respetivamente. O acetato de betametasona, pelo contrário, nas doses de 5, 10 e 20 mg, teve um efeito que durou, respetivamente, 5, 20 e 30 dias. Os dados sugerem que, em doses iguais, o dipropionato de betametasona tem uma duração de ação 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 ação comparável à do primeiro.

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

Uma injeção intramuscular única de 10 mg de dipropionato de betametasona, em cães, deprimiu a contagem de eosinófilos em mais de 50% durante 30 dias. Uma injeção 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, respetivamente.

Potencial timolítico: A atividade timolítica do dipropionato de betametasona foi comparada à do acetato de prednisolona, betametasona e ésteres selecionados 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 atividade. 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 exceção 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 sobrevivência em ratos adrenalectomizados, aos quais se administrou uma injeção subcutânea única de 0,25 mg de dipropionato, álcool ou acetato de betametasona. Os três corticosteroides tiveram ações protetoras 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 controles. A excreção de potássio aumentou significativamente em todos os grupos.

Atividade glucogénica: Comparou-se a ação glucogénica de uma injeção intramuscular única de dipropionato de betametasona com a de betametasona e de outros corticosteroides 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 ação glucogénica do dipropionato de betametasona revelou-se ligeiramente inferior à da betametasona, mas superior à do 17-butilato 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 tumefação 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 autolimitadas. Uma injeção intra-articular de Diprofos Depot garante, particularmente, a atividade local desejada, com efeitos sistêmicos 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 ação exato dos corticosteroides. Em doses farmacológicas, os glucocorticoides naturais ou os seus análogos sintéticos - como a betametasona - são principalmente usados devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossuppressores.

A betametasona não possui uma atividade mineralocorticóide significativa, pelo que é inadequada como agente único no tratamento de situações nas quais possa existir insuficiência suprarrenal.

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

Tal como sucede com outros glucocorticoides, a betametasona é metabolizada no fígado. Quimicamente, a betametasona é suficientemente diferente dos corticosteroides naturais, para afetar 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 corticosteroide 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 afeta a ligação desta, ligando-se sobretudo à albumina.

Não foi demonstrada qualquer relação específica entre os níveis séricos de corticosteroides (totais ou não ligados) e os efeitos terapêuticos, dado que os efeitos farmacodinâmicos dos corticosteroides persistem geralmente para além do período em que os seus níveis plasmáticos são mensuráveis. Embora a semi-vida plasmática da betametasona, administrada por via sistêmica, seja de ≥ 300 minutos, a semi-vida biológica é de 36 a 54 horas. Com exceção da terapêutica de substituição, as doses eficazes e seguras dos corticosteroides 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, injeções intramuscular de betametasona marcada com trítio, 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 injeção 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 radioatividade 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 radioatividade foi,

porém, excretada em 7 a 8 dias. De igual modo, quando se injetou a associação (Diprofos Depot suspensão injetável), cerca de 40% da radioatividade foi excretada em dez dias, sendo a maior parte excretada ao 7º dia.

Após a injeção isolada de fosfato sódico de betametasona, o nível de cortisol plasmático foi suprimido durante 30 a 60 minutos após a injeção, tendo declinado rapidamente até um nível basal, em 4 horas. A excreção urinária de 17-hidroxycorticosteróide foi afetada 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 injeção isolada de fosfato sódico de betametasona, os níveis de cortisol plasmático foram suprimidos 60 minutos após a injeção de dipropionato de betametasona, isolado ou associado ao fosfato (Diprofos Depot suspensão injetável), declinando até aos níveis basais em 4 horas.

A excreção urinária de 17-hidroxycorticosteróide 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 injetável). Registou-se uma recuperação em todos os indivíduos entre o 10º e o 19º dia 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 efetuados 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 corticosteroide (p. ex. redução do ganho ponderal corporal, atrofia suprarrenal 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 corticosteroides, sendo reversíveis.

Num estudo de toxicidade de duas semanas, em ratos, injetou-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 corticosteroide, nomeadamente, redução do ganho ponderal corporal, atrofia suprarrenal e tímica, linfopenia e hipoplasia dos gânglios linfáticos relacionadas com a dose.

Num estudo de toxicidade de duas semanas, consistindo na administração de duas injeções intramusculares únicas, semanais, de 0,35; 1,0 ou 3,5 mg/Kg de dipropionato de betametasona, o fármaco foi injetado nos músculos posteriores das coxas de cães. O corticosteroide revelou uma potência sistémica com ação prolongada, aparentemente devido à sua deposição no local da injeção. Os efeitos colaterais indesejáveis foram mínimos: ligeira retenção de sal, diurese e desidratação cutânea. Não se observou atrofia muscular. Num dos animais medicado 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 intramusculares 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 corticosteroides 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 injeções intramusculares 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 aspeto parece ser um efeito específico do dipropionato de betametasona.

Num estudo de três meses sobre a toxicidade intramuscular, em coelhos aos quais se administrou uma injeção 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 injeção, tendo-se detetado efeitos corticosteroides sistémicos ligeiros, relacionados com a dose. Não se observou toxicidade ou qualquer indicação de atividade 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 suprarrenal. Não ocorreram efeitos tóxicos.

Injetaram-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 corticosteroides, para além do acetato de metilprednisolona (como incidência de reabsorções, baixo peso corporal da ninhada, baixa taxa de sobrevivência, ocorrência de hérnia umbilical, cefalocelos, patas anormalmente fletidas, fenda palatina, efeitos estes relacionados com a dose).

Três de quatro ratinhos fêmea medicadas com doses por 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 intramusculares 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 intra-peritoneal, 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 injeções 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 glucocorticoide - 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 injeção, 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 corticosteroides 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 (E1519);
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218);
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216);
Carmelose sódica;
Macrogol 3350;
Ácido clorídrico 1M (ajuste de pH 6,7-7,7);
Água para preparações injetáveis;
Nitrogénio.

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 injetáveis e as ampolas dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis 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 5 ampolas com 2 ml de suspensão injetável (Embalagem hospitalar).
Embalagem com 10 ampolas 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.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Rua Alexandre Herculano, 50 – Piso 9
1250-011 Lisboa
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: 17 de janeiro de 1977
Data da última renovação: 15 de maio de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO