

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone, oplossing voor injectie 4 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celestone, oplossing voor injectie 4 mg/ml bevat per milliliter 5,3 mg betamethasondinatriumfosfaat (overeenkomend met 4 mg betamethason per milliliter).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celestone, oplossing voor injectie, is bedoeld voor spoedeisende gevallen, wanneer een snelle en sterke hormonale werking nodig of gewenst is.

Celestone, oplossing voor injectie, is geïndiceerd bij de behandeling van verschillende aandoeningen:

Reumatologische aandoeningen

- geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty, Sjögren) van reumatoïde artritis, inclusief juveniele reumatoïde artritis
- acuut reuma
- lupus erythematoses disseminatus
- panarteriitis nodosa en andere vasculitiden
- arteriitis temporalis (polymyalgia rheumatica)
- poly- en dermatomyositis.

Pulmonale aandoeningen

- chronische obstructieve longziekten
- status asthmaticus
- geselecteerde gevallen van sarcoïdose
- allergische longaandoeningen, zoals 'organic dust disease' en eosinofiele longinfiltratie
- cryptogene fibroserende alveolitis.

Gastro-intestinale aandoeningen

- colitis ulcerosa
- enteritis regionalis (ziekte van Crohn)
- bepaalde vormen van hepatitis.

Hematologische aandoeningen

- auto-immuun-hemolytische anemie
- idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen
- reticulo-lymfoproliferatieve aandoeningen (zie ook onder oncologische aandoeningen).

Nefrologische aandoeningen

- geselecteerde gevallen van nefrotisch syndroom.

Endocrinologische aandoeningen

- congenitale bijnierhyperplasie
- endocriene exoftalmus.

Oncologische aandoeningen

- lymfatische leukemieën, vooral de acute vormen
- maligne lymfomen; de ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin
- gemetastaseerd mammacarcinoom
- hypercalciëmie ten gevolge van skeletmetastasen of de ziekte van Kahler
- de ziekte van Kahler.

Neurologische aandoeningen

- acute exacerbaties van multipale sclerose
- cerebraal oedeem ten gevolge van hersenmetastasen.

Oogheelkundige aandoeningen

- choroïdoretinitis
- iridocyclitis
- neuritis optica
- arteriitis temporalis
- pseudotumor orbitae.

Dermatologische aandoeningen

- pemphigus vulgaris en parapemphigus
- erythrodermieën
- ernstige vormen van erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnsonsyndroom)
- mycosis fungoides
- bulleuze dermatitis herpetiformis.

Diversen

- als adjuvans bij heftige allergische en anafylactische reacties
- als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie
- adjuvans bij preventie van misselijkheid en braken bij behandeling van kanker met oncolytica met een ernstig emetogeen effect
- antepartumgebruik bij de preventie van ademhalingsmoeilijkheden bij vroeggeboren kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De benodigde dosis is variabel en moet individueel worden bepaald aan de hand van:

- de specifieke kenmerken van de aandoening
- de ernst van de aandoening
- de respons van de patiënt.

Volwassenen

De initiële dosis Celestone, oplossing voor injectie, voor volwassenen bedraagt maximaal 8 mg betamethason per dag, afhankelijk van de specifieke aandoening die wordt behandeld. Bij minder ernstige aandoeningen zullen lagere doses in het algemeen voldoen, terwijl bij bepaalde patiënten een hogere initiële dosis nodig kan zijn.

De initiële dosis moet worden aangehouden of aangepast totdat een gewenste respons wordt waargenomen. Als binnen een redelijke termijn geen gewenste klinische respons optreedt, moet de behandeling met Celestone worden stopgezet en een andere geschikte therapie worden gestart.

Indien een gewenste respons wordt waargenomen, moet de juiste onderhoudsdosering worden bepaald door de initiële dosis in kleine stappen te verlagen op geschikte tijdsintervallen, totdat de laagste dosis is bereikt die een adequate klinische respons onderhoudt.

Pediatrische patiënten

De gebruikelijke initiële pediatrische dosis betamethason intramusculair varieert van 0,02 tot 0,125 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag. Doseringen voor kinderen moeten worden bepaald met dezelfde overwegingen als voor volwassenen in plaats van strikte toepassing van ratio's voor leeftijd of lichaamsgewicht.

Wijze van toediening

Celestone, oplossing voor injectie, kan via een infuus worden toegediend met isotone zoutoplossingen of dextrose-oplossingen in de gewenste hoeveelheid oplossing. De toevoeging van Celestone injectie aan de oplossing voor intraveneus gebruik moet gebeuren op het moment van toediening. Ongebruikte oplossing moet onmiddellijk in de koelkast worden bewaard en binnen 24 uur worden gebruikt.

Toedieningsweg

De aanbevolen toedieningswegen voor Celestone, oplossing voor injectie zijn:

1. intramusculaire injectie: voor allergische, dermatologische, reumatische en andere aandoeningen die reageren op toediening van systemische corticosteroiden, inclusief bursitis
2. directe injectie in het aangedane zachte weefsel bij bursitis en gerelateerde inflammatoire peesaandoeningen, zoals tenosynovitis, en bij inflammatoire spieraandoeningen zoals fibrositis en myositis
3. intra-articulaire en peri-articulaire injectie bij reumatoïde artritis en osteo-artritis
4. intralesionale injectie bij diverse dermatologische aandoeningen
5. lokale injectie bij bepaalde inflammatoire voetaandoeningen
6. in noodgevallen wordt de intraveneuze toedieningsweg aanbevolen.

Doseringsaanbevelingen voor verschillende aandoeningen

Cerebraal oedeem

Objectief en subjectief bewijs van verbetering kan binnen enkele uren na toediening van 2 tot 4 mg betamethason optreden. Comateuze patiënten kunnen conventionele doseringen krijgen variërend van 2 mg tot 4 mg viermaal per dag.

Niertransplantatieafstotingsperioden

Bij de eerste aanwijzingen en diagnose van acute of vertraagde afstoting, wordt Celestone, oplossing voor injectie, per infuus gegeven met een initiële dosis van 60 mg betamethason gedurende de eerste 24 uur. Er kunnen kleine verschillen in dosering zijn naargelang de individuele omstandigheden.

Antepartumgebruik bij de preventie van ademhalingsmoeilijkheden bij vroeggeboren kinderen

Indien het nodig wordt geacht om de bevalling vóór de 32e week van de zwangerschap te induceren, of indien de vroegtijdige geboorte vóór de 32e week van de zwangerschap onvermijdelijk is vanwege obstetrische complicaties, wordt het aanbevolen om Celestone injectie, 4 tot 6 mg betamethason om de 12 uur intramusculair toe te dienen gedurende 24 tot 48 uur (2 tot 4 doses) vóór het verwachte tijdstip van de bevalling.

De behandeling moet minimaal 24 uur (of beter nog 48 tot 72 uur) vóór de bevalling gestart worden om het corticosteroid actief te laten worden en een klinisch detecteerbaar effect te hebben.

Celestone, oplossing voor injectie, moet ook worden overwogen voor de profylactische behandeling als bekend is dat de foetus een lage lecithine-sfingomyelineratio heeft (of een verlaagde schuimstabiliteitstest op vruchtwater). In deze situatie moet het zelfde doseringsbeleid gebruikt worden als voor het antepartumgebruik ter preventie van ademhalingsmoeilijkheden bij vroeggeboren kinderen.

Spier- en skeletaandoeningen

De aanbevolen doses zijn afhankelijk van de grootte van het gewricht of plaats van behandeling:

<u>Plaats</u>	<u>Betamethason (mg)</u>
Grote gewrichten (heup)	2,0 tot 4,0 mg
Kleine gewrichten	0,8 tot 2,0 mg
Bursa	2,0 tot 3,0 mg
Peesschede	0,4 tot 1,0 mg
Eelt	0,4 tot 1,0 mg
Zachte weefsels	2,0 tot 6,0 mg
Ganglia	1,0 tot 2,0 mg

Transfusiereacties

Voor de behandeling van transfusiereacties moet 1 of 2 ml Celestone, oplossing voor injectie (4 of 8 mg betamethason), onmiddellijk voor de bloedtransfusie intraveneus worden toegediend. Het corticosteroïd mag niet worden gemengd met het bloed.

Bij herhaalde transfusies kan de dosis Celestone, oplossing voor injectie, worden gegeven tot een totaal van viermaal deze dosis in 24 uur, indien dit nodig is.

Subconjunctivale toediening

Oplosbare corticosteroïden worden tevens regelmatig subconjunctivaal toegediend bij een aantal aandoeningen van het oog die met corticosteroïden behandeld kunnen worden. De gebruikelijke dosis Celestone, oplossing voor injectie bij corticosteroïdgevoelige conjunctivale aandoeningen van het oog is 0,5 ml (2 mg betamethason).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ulcus ventriculi en duodeni
- Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (zie rubriek 4.4 voor bacteriële infecties)
- Tropische worminfecties
- Na vaccinatie met levend verzwakt virus (zie ook rubriek 4.4)

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Corticosteroïdtherapie mag in principe alleen worden toegepast bij bewezen diagnose en wanneer eenvoudiger therapie niet mogelijk is of heeft gefaald (tenzij er sprake is van een levensbedreigende situatie).

De laagst mogelijke dosis corticosteroïden moet worden gebruikt om de situatie die onder behandeling is te controleren; als een verlaging van de dosis mogelijk is, moet dat stapsgewijs plaatsvinden.

Omdat de complicaties van een glucocorticosteroïdbehandeling afhankelijk zijn van de dosis, het gewicht van de patiënt en de duur van de behandeling, moet met iedere patiënt een beslissing worden genomen op basis van de risico's en de voordelen.

Door geneesmiddelgeïnduceerde secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van een te snelle dosisverlaging van corticosteroïden en kan worden geminimaliseerd door een stapsgewijze verlaging van de dosis. Een dergelijke relatieve insufficiëntie kan maanden na stopzetting van de behandeling aanhouden; daarom dient, als stress optreedt in die periode, de behandeling met corticosteroïden weer te worden

ingesteld. Als de patiënt al corticosteroiden krijgt, kan het nodig zijn de dosis te verhogen. Omdat de secretie van mineralocorticosteroiden verminderd kan zijn, dienen zout en/of mineralocorticosteroiden tevens te worden toegediend.

Als er beslist wordt de toediening van het middel te stoppen na een langdurige behandeling, dan moet de dosis stapsgewijs worden verlaagd.

Ernstige neurologische voorvallen bij epiduraal gebruik

Ernstige neurologische voorvallen, sommige met fatale afloop, zijn gemeld met epidurale injecties van corticosteroiden. Specifieke voorvallen omvatten, maar zijn niet gelimiteerd tot, ruggenmerginfarct, paraplegie, quadriplegie, corticale blindheid en beroerte. Deze ernstige neurologische aandoeningen zijn gemeld met en zonder gebruik van fluoroscopie. De veiligheid en werkzaamheid van epidurale toediening van corticosteroiden zijn niet vastgesteld en Celestone, oplossing voor injectie, is niet goedgekeurd voor epiduraal gebruik.

Intramusculair gebruik

Intramusculaire injecties van corticosteroiden moeten diep in grote spiermassa's worden gegeven om lokale weefselatrofie te voorkomen.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Celestone, oplossing voor injectie, intramusculair moet worden toegediend aan patiënten met idiopathische trombocytopenische purpura.

Intralesionaal gebruik, intra-articulair gebruik en toediening in zacht weefsel

Toediening in zacht weefsel, intralesionale en intra-articulaire toediening van een corticosteroid kan zowel systemische als lokale effecten veroorzaken.

Elke gewrichtsvloeistof die aanwezig is moet onderzocht worden om septische processen uit te sluiten. Lokale injectie in een voorheen geïnfecteerd gewricht moet worden vermeden. Een sterke toename van pijn en lokale zwelling, beperking van de gewrichtsbeweging, koorts en malaise kunnen wijzen op septische artritis. Als de diagnose van sepsis is bevestigd, moet een geschikte antimicrobiële therapie worden ingesteld.

Corticosteroiden mogen niet worden geïnjecteerd in instabiele gewrichten, geïnfecteerde gebieden of intervertebrale ruimten. Herhaalde injecties in gewrichten met osteoartritis kan de gewrichtsafbraak verhogen. Vermijd injectie van corticosteroiden rechtstreeks in de pezen, omdat peesscheuring achteraf kan optreden.

Na intra-articulaire corticosteroidtherapie dient er zorg voor gedragen te worden dat de patiënt het gewricht waar symptomatisch voordeel is bereikt niet overmatig gebruikt.

Parenterale toediening

Omdat zeldzame gevallen van anafylactische reacties zijn opgetreden bij patiënten die parenteraal corticosteroiden toegediend kregen, dienen gepaste voorzorgsmaatregelen getroffen te worden voor de toediening, in het bijzonder indien de patiënt een voorgeschiedenis heeft van geneesmiddelallergie.

Bij een langdurige behandeling met corticosteroiden moet de overgang van parenterale naar orale toediening worden overwogen na bepaling van de potentiële voordelen en risico's.

Remissie en exacerbatie van de aandoening

Doseringsaanpassingen kunnen nodig zijn bij remissie of exacerbatie van het ziekteproces, vanwege de individuele respons van de patiënt op de therapie en blootstelling van de patiënt aan emotionele of fysieke spanning, zoals een ernstige infectie, chirurgie of verwondingen. Blootstelling van de patiënt aan stresssituaties die niet-gerelateerd zijn aan de aandoening die behandeld wordt, kan een verhoging van de dosering van Celestone vereisen. Controle kan tot een jaar na stopzetting van de langdurige therapie of een behandeling met hoge doses corticosteroiden nodig zijn.

Effecten op het oog

Langdurig corticosteroïdgebruik kan posterieur subcapsulair cataract (vooral bij kinderen) en glaucoom met mogelijke schade aan de optische zenuwen veroorzaken en kan secundaire oculaire infecties door schimmels of virussen verergeren. Oftalmologisch onderzoek moet periodiek worden uitgevoerd, in het bijzonder bij patiënten die een langdurige behandeling (meer dan zes weken) ondergaan.

Voorzichtig gebruik van corticosteroïden wordt geadviseerd bij patiënten met oculaire herpes simplex, vanwege een mogelijke corneaperforatie.

Visusstoornis

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

Effecten op bloeddruk, zout- en waterretentie

Gemiddelde en hoge doses corticosteroïden kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een toegenomen excretie van kalium veroorzaken. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk met de synthetische derivaten, tenzij ze in grote doses worden gebruikt. Zoutrestrictie door middel van een dieet en kaliumsupplementen kunnen worden overwogen. Alle corticosteroïden verhogen de calciumexcretie.

Maskeren en optreden van infecties

Corticosteroïden kunnen sommige tekenen van infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen optreden gedurende het gebruik. Indien corticosteroïden worden gebruikt, kan een verlaagde weerstand optreden en het onmogelijk blijken om de infectie te lokaliseren.

Patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen, moeten worden gewaarschuwd om blootstelling aan waterpokken of mazelen te vermijden en indien blootstelling heeft plaatsgevonden, medisch advies te vragen. Dit is vooral van belang bij kinderen.

Tuberculose

Corticosteroïdtherapie bij actieve tuberculose moet worden beperkt tot de gevallen van hevige en uitgebreide tuberculose, waarbij het corticosteroïd wordt gebruikt voor de behandeling in combinatie met een geschikte antituberculeuze therapie.

Als corticosteroïden geïndiceerd zijn bij patiënten met latente tuberculose of tuberculose-achtige reactiviteit is een nauwkeurige observatie nodig, omdat reactivering van de aandoening kan optreden. Tijdens chronisch corticosteroïdgebruik dienen patiënten chemoprophylaxe te krijgen. Als rifampicine wordt gebruikt in een chemoprophylactisch programma, moet het versterkende effect op de metabolische leverklaring in acht worden genomen. Aanpassing van de dosering van het corticosteroïd kan nodig zijn.

Vaccinatie

Gedurende de corticosteroïdtherapie mogen patiënten niet gevaccineerd worden met verzwakte levende vaccins (zoals BMR). Andere immunisatieprocedures mogen niet worden ingesteld bij patiënten die corticosteroïden krijgen, vooral in hoge doseringen, vanwege het gevaar van neurologische complicaties en een gebrek aan antilichaamrespons. Immunisatieprocedures mogen wel worden ingesteld bij patiënten die corticosteroïden krijgen als substitutietherapie, bijvoorbeeld voor de ziekte van Addison.

Leverfunctiestoornis en hypothyreoïdie

Corticosteroïdeffecten zijn sterker bij patiënten met hypothyreoïdie of bij patiënten met cirrose.

Psychische stoornissen

Psychische stoornissen kunnen optreden met corticosteroïdtherapie. Bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen kunnen worden versterkt door corticosteroïden.

Andere aandoeningen waarbij extra voorzichtigheid moet worden betracht

Corticosteroiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij: niet-specifieke ulceratieve colitis, dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie; diverticulitis, nieuwe intestinale anastomosen; actief of latent ulcus pepticum; nierinsufficiëntie; hypertensie; osteoporose; myasthenia gravis.

Zwangerschap en vruchtbaarheid (zie ook rubriek 4.6)

Omdat het profylactische gebruik van corticosteroiden na de 32e week van de zwangerschap nog controversieel is, moeten de risico's en de voordelen voor de moeder en de foetus tegen elkaar worden afgewogen indien corticosteroiden worden gebruikt tijdens deze zwangerschapsperiode.

Corticosteroiden zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van hyalienemembranenziekte na de geboorte en mogen niet worden toegediend aan zwangere vrouwen met pre-eclampsie, eclampsie, of bewijs van placentaschade.

Corticosteroiden kunnen de motiliteit en het aantal spermatozoa wijzigen bij sommige patiënten.

Diversen

Resultaten van een enkelvoudige, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met een ander corticosteroid, methylprednisolonhemisuccinaat, lieten een toename van vroegtijdig (bij 2 weken) en laat (bij 6 maanden) overlijden zien bij patiënten met craniaal trauma die methylprednisolon toegediend hadden gekregen in vergelijking met placebo. De oorzaken van overlijden in de methylprednisolongroep zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Omdat corticosteroidtoediening de groeisnelheid kan verstoren en de endogene corticosteroidproductie bij kinderen kan remmen, dient de groei en ontwikkeling van deze patiënten tijdens langdurige therapie zorgvuldig te worden gevolgd.

Met name voor pediatrische patiënten is het van belang om bij immunosuppressieve doses corticosteroiden elke blootstelling aan waterpokken of mazelen te vermijden en, indien blootstelling heeft plaatsgevonden, medisch advies in te winnen. Zie ook 'Maskeren en optreden van infecties' in deze rubriek.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelinteracties

Gelijktijdig gebruik van barbituraten, fenytoïne, rifampicine of efedrine kan het metabolisme van corticosteroiden versterken, waardoor de therapeutische effecten verminderen.

Patiënten die zowel een corticosteroid als een oestrogeen krijgen, moeten worden geobserveerd voor excessieve corticosteroideffecten.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met kaliumverliezende diuretica kan hypokaliëmie versterken. Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met hartglycosiden kan de mogelijkheid op aritmieën of digitalistoxiciteit, geassocieerd met hypokaliëmie, versterken. Corticosteroiden kunnen de kaliumdepletie, veroorzaakt door amfotericine B, versterken. Bij alle patiënten die een van deze geneesmiddelcombinaties gebruiken, moeten serumelektrolytbepalingen, in het bijzonder de kaliumspiegels, zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met coumarine-achtige anticoagulantia kan de anticoagulerende effecten versterken of verzwakken, waardoor een aanpassing van de dosering nodig kan zijn.

Gecombineerde effecten van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen of alcohol met glucocorticosteroiden kunnen resulteren in meer of ernstigere gastro-intestinale ulceraties.

Corticosteroiden kunnen de salicylaatconcentraties in het bloed verlagen. In geval van hypoprotrombinemie moet voorzichtigheid betracht worden wanneer acetylsalicylzuur wordt gebruikt in combinatie met corticosteroiden.

De bloedsuikerverlagende werking van sulfonyleureumderivaten kan worden verminderd. Doseringaanpassingen van een antidiabeticum kunnen nodig zijn indien corticosteroiden aan diabetici worden gegeven.

Gelijktijdige glucocorticosteroidtherapie kan de respons op somatotropine remmen. Doseringen betamethason van 300 tot 450 µg (0,3 tot 0,45 mg) per vierkante meter lichaamsoppervlak per dag moeten worden vermeden gedurende de toediening van somatotropine.

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

Laboratoriumtestinteracties

Corticosteroiden kunnen de nitroblauwtetrazoliumtest voor bacteriële infecties beïnvloeden en fout-negatieve resultaten opleveren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van corticosteroiden tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is teratogeniteit, in de vorm van een gespleten gehemelte, waargenomen. Vooral de muis bleek hiervoor gevoelig te zijn. De relevantie voor de zwangerschap bij de mens is echter gering.

Bij gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap of door vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het nodig dat het mogelijke voordeel wordt afgewogen tegen het eventuele risico voor de moeder en de ongeboren vrucht (zie ook rubriek 4.4).

Corticosteroiden passeren de placenta. Neonaten van wie de moeder tijdens de zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroiden heeft gekregen, moeten nauwlettend worden geobserveerd met het oog op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Corticosteroiden zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van hyalienemembranenziekte na de geboorte.

Borstvoeding

Corticosteroiden worden uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens corticosteroidtherapie afgeraden. Bij gebruik van dit geneesmiddel tijdens borstvoeding is het nodig dat het mogelijke voordeel wordt afgewogen tegen het eventuele risico voor de moeder en de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Corticosteroiden kunnen de motiliteit en het aantal spermatozoa wijzigen bij sommige patiënten. De effecten hiervan op de mannelijke vruchtbaarheid zijn niet bekend.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie, depressies).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van Celestone, oplossing voor injectie - dezelfde als die gemeld zijn voor andere corticosteroïden - zijn gerelateerd aan zowel de dosis als de duur van de behandeling. In het algemeen kunnen deze bijwerkingen gestopt of geminimaliseerd worden door een verlaging van de dosering; dit is in het algemeen te verkiezen boven stopzetting van de behandeling.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische of overgevoeligheidsreacties en hypotensieve of shock-achtige reacties.

Endocriene aandoeningen

Menstruatiestoornissen; Cushing-syndroom; foetale intra-uteriene groeiretardatie of groeiretardatie bij kinderen; hypothalamus-hypofyse-bijnieras onderdrukking; verlaagde koolhydraattolerantie, symptomen van latente diabetes mellitus, verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglykemische middelen bij diabetici.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Negatieve stikstofbalans als gevolg van eiwitkatabolisme; lipomatose, inclusief mediastinale lipomatose en epidurale lipomatose, wat neurologische complicaties kan veroorzaken; gewichtstoename.

Psychische stoornissen

Euforie, wisselingen van de gemoedstoestand; ernstige depressie tot uitgesproken psychotische symptomen; persoonlijkheidsveranderingen; abnormaal verhoogde prikkelbaarheid; insomnie.

Zenuwstelselaandoeningen

Convulsies; verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri) meestal na behandeling; vertigo; hoofdpijn.

Oogaandoeningen

Posterieur subcapsulair cataract, glaucoom, exoftalmie en wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Congestief hartfalen bij patiënten met aanleg hiervoor.

Bloedvataandoeningen

Hypertensie.

Maag-darmstelselaandoeningen

Singultus, ulcus pepticum met mogelijk daaropvolgend perforatie en hemorragie; pancreatitis; abdominale distensie; ulceratieve oesofagitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vertraagde wondhelings; huidatrofie; dunne breekbare huid; petechiae en ecchymosen; gezichtserytheem; hirsutisme; toegenomen transpiratie; onderdrukte reacties op huidtesten; reacties zoals allergische dermatitis, urticaria en angioneurotisch oedeem.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte, corticosteroïdmyopathie, verlies van spiermassa, versterking van myasthenische symptomen bij myasthenia gravis; osteoporose; vertebrale compressiefracturen; aseptische necrose van femorale en humorale koppen; pathologische fracturen van lange beenderen; peesscheuring; gewrichtsinstabiliteit (door herhaalde intra-articulare injecties).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëmie, alkalose; vochtretentie.

Diversen

Andere bijwerkingen, gerelateerd aan parenterale corticosteroidtherapie, omvatten zeldzame gevallen van blindheid geassocieerd met intralesionale therapie rond het gezicht en hoofd, hyperpigmentatie of hypopigmentatie, subcutane en cutane atrofie, steriele abscessen, roodheid rond de infectiehaard na de injectie (na intra-articulair gebruik) en Charcot-achtige artropathie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er wordt niet verwacht dat een acute overdosering met glucocorticosteroiden, inclusief betamethason, tot levensbedreigende situaties zal leiden. Behalve bij zeer extreme doseringen is het onwaarschijnlijk dat een paar dagen van excessieve glucocorticosteroiddosering, in schadelijke effecten resulteert bij afwezigheid van specifieke contra-indicaties, zoals bij patiënten met diabetes mellitus, glaucoom of een actief ulcus pepticum, of bij patiënten met medicatie zoals digitalis, coumarine-achtige anticoagulantia of kaliumverliezende diuretica.

Behandeling

Complicaties als gevolg van de metabole effecten van het corticosteroid of van de schadelijke effecten van de onderliggende of bijkomende aandoening of als gevolg van geneesmiddelinteracties moeten op passende wijze worden behandeld.

Zorg voor een goede vloeistofinname en controleer elektrolyten in serum en urine, met bijzondere aandacht voor de natrium- en kaliumbalans. Behandel een elektrolytenonbalans indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroiden voor systemisch gebruik
ATC code: H02AB01.

Celestone, oplossing voor injectie bevat een steriele oplossing van betamethasondinatriumfosfaat, een ester van betamethason, dat sterke anti-inflammatoire, antireumatische en anti-allergische effecten geeft bij de behandeling van aandoeningen die op corticosteroiden reageren.

Glucocorticosteroiden, zoals betamethason, hebben ingrijpende en gevarieerde effecten en veranderen de immuunrespons van het lichaam op verschillende stimuli.

Het exacte werkingsmechanisme van corticosteroiden is onduidelijk. In farmacologische doses worden natuurlijke glucocorticosteroiden en hun synthetische analogen, zoals betamethason, voornamelijk gebruikt voor hun anti-inflammatoire en/of immunosuppressieve effecten.

Belangrijke glucocorticoideffecten zijn remming van de opname en verwerking van glucose en aminozuren in de cellen van perifere weefsels en - mede daardoor - stimulering van de glucogenese en gluconeogenese in de lever. De glucocorticosteroiden ontleen hun therapeutische effect grotendeels aan twee andere belangrijke eigenschappen:

- onderdrukking van ontstekingsreacties (aspecifiek anti-inflammatoir effect)
- onderdrukking van (auto-)immunoprocessen.

In de onderstaande tabel wordt de sterkte van de glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten van Celestone vergeleken met die van prednis(ol)on, respectievelijk hydrocortison en cortison:

Werkzame stof	glucocorticoïde werking vergeleken met hydrocortison	mineralocorticoïde werking	equivalente dosis (mg)
cortison	0,8	++	25
hydrocortison	1	++	20
prednis(ol)on	4	+	5
methylprednisolon	5	0	4
triamcinolon	5	0	4
beta- en dexamethason	30-40	0	0,5

Normaliter wordt de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) beschreven door middel van een dagelijks (24-uurs)ritme van hydrocortisonsecretie. Serumspiegels van ACTH (adrenocorticotropine) stijgen van een minimum om ongeveer 10 uur 's avonds naar een piekniveau om ongeveer 6 uur 's ochtends. Stijgende ACTH-spiegels stimuleren de bijnierschorsactiviteit wat resulteert in een stijging van de hydrocortisonspiegel in het plasma met maximale spiegels die tussen 2 uur en 6 uur 's ochtends optreden. Deze hydrocortisonstijging remt ter hoogte van de hypothalamus de ACTH-productie van de hypofyse en daardoor de bijnierschorsproductie van corticosteroiden, inclusief hydrocortison. Corticosteroidspiegels in het plasma dalen langzaam gedurende de dag en de laagste spiegels worden om ongeveer middernacht bereikt.

In farmacologische doses onderdrukken corticosteroiden, zowel natuurlijke zoals hydrocortison als synthetische zoals betamethason en de esters ervan, de secretieactiviteit van de bijnierschors door negatieve terugkoppelmechanismen. Spiegels van hydrocortison en urine 17-hydroxycorticosteroiden (17-OHC's) in het plasma, die doorgaans gebruikt worden om de bijnierschorsfunctie te evalueren, zakken. Aanhoudende verlaging zou op een continue suppressie van de HPA-as en de aanwezigheid van suprafysiologische hoeveelheden corticosteroiden wijzen. Met behulp van deze metingen is bepaald dat betamethason, oraal of per injectie als betamethasondinatriumfosfaat, een directe corticosteroidwerking heeft en een biologische halfwaardetijd van 36 tot 54 uur, dat wil zeggen aanhoudende suppressie van de HPA-as. Wanneer uitsluitend betamethasondinatriumfosfaat geïnjecteerd wordt, wordt de urinesecretie van 17-OHC's niet langer dan drie dagen beïnvloed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemeen

Er is geen specifiek verband aangetoond tussen corticosteroidspiegels in het bloed (totaal of ongebonden) en therapeutische effecten, omdat de farmacodynamische effecten van corticosteroiden over het algemeen langer aanhielden dan de meetbare plasmaspiegels. Terwijl de plasmahalfwaardetijd van systemisch toegediend betamethason meer dan 300 minuten bedraagt (zie onder), bedraagt de biologische halfwaardetijd 36 tot 54 uur.

Met uitzondering van substitutietherapie zijn de effectieve en veilige corticosteroiddoses hoofdzakelijk afgeleid uit empirisch onderzoek.

Absorptie

Synthetische bijnierschorsanalogen, inclusief betamethasondinatriumfosfaat, worden geabsorbeerd vanuit de lokale injectieplaatsen en hebben lokale en systemische therapeutische en andere farmacologische effecten.

Betamethasondinatriumfosfaat is gemakkelijk oplosbaar in water en wordt in het lichaam gehydrolyseerd tot betamethason, het biologisch actieve corticosteroid.

Distributie

Na intramusculaire injecties van radio-gelabeld betamethasonnatriumfosfaat werd de maximum bloedspiegel na 60 minuten bereikt.

De biologisch effectieve spiegel van een corticosteroid lijkt meer gerelateerd te zijn aan het ongebonden corticosteroid dan aan de totale plasmaconcentratie van het corticosteroid.

De resultaten van een onderzoek naar betamethason- en hydrocortison-plasma-eiwitbinding lieten zien dat betamethason zich gemiddeld voor 62,5 % bindt en hydrocortison voor 89 %. Betamethason in concentraties tot 100 maal die van hydrocortison beïnvloedde de hydrocortisonbinding niet; het is voornamelijk gebonden aan albumine.

Biotransformatie

Zoals andere glucocorticosteroiden wordt betamethason gemetaboliseerd in de lever. Chemisch gezien verschilt betamethason van de natuurlijke corticosteroiden, wat het metabolisme beïnvloedt. De plasmahalfwaardetijd van oraal of parenteraal toegediend betamethason bedraagt meer dan 300 minuten in tegenstelling tot die van hydrocortison, die ongeveer 90 minuten bedraagt.

Eliminatie

Na intramusculaire injecties van radio-gelabeld betamethasonnatriumfosfaat werd het corticosteroid bijna volledig uitgescheiden op de eerste dag; na de tweede dag werd er erg weinig radioactiviteit uitgescheiden. Bij patiënten met leveraandoeningen vond de klaring van betamethason langzamer plaats dan bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat
Fosforzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

Voor de toevoeging van Celestone, oplossing voor injectie, aan isotone zoutoplossingen of dextrose-oplossingen, zie rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Het verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 2 - 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Celestone, oplossing voor injectie, wordt afgeleverd in een doosje met een glazen ampul van 1 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Strikte aseptische techniek is verplicht bij het gebruik van Celestone, oplossing voor injectie.

De toevoeging van Celestone, oplossing voor injectie aan isotone zoutoplossingen of dextrose-oplossingen voor intraveneus gebruik moet gebeuren op het moment van toediening.

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

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 01836 – Celestone, oplossing voor injectie 4 mg/ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 1968
Datum van laatste verlenging: 13 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 27 april 2018