

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie 5,7 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, bevat per milliliter 5,7 mg betamethason, in de vorm van

- betamethasondinatriumfosfaat 3,945 mg/ml (overeenkomend met 3 mg/ml betamethason) en
- betamethasonacetaat 3 mg/ml (overeenkomend met 2,7 mg/ml betamethason).

Hulpstof met bekend effect:

Dit middel bevat 0,2 mg/ml benzalkoniumchloride. Dit komt overeen met 0,2 mg benzalkoniumchloride in een ampul van 1 ml en 1 mg benzalkoniumchloride in een injectieflacon van 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celestone Chronodose, suspensie 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 erythematodes 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 lymfomata; 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.

De behandeling wordt in de meeste gevallen gestart met een intramusculaire injectie van 1 ml Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, en wekelijks herhaald, of vaker als dit nodig is. Bij minder ernstige aandoeningen zullen lagere doses in het algemeen voldoen. Bij ernstige ziekten, zoals status asthmaticus of uitgebreide lupus erythematodes, kan aanvankelijk 2 ml nodig 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 Chronodose 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.

Wijze van toediening

De suspensie moet worden geschud voor gebruik.

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, is niet geschikt voor intraveneus of subcutaan gebruik.

Situaties waarbij systemische corticosteroïdeffecten vereist zijn, kunnen zorgvuldig worden gecontroleerd door intramusculaire injecties met Celestone Chronodose. De snelle en aanhoudende werking maken het geschikt voor initiatie van therapie in acute situaties, waarbij controle van de ontsteking snel moet worden bereikt en daarna behouden. De reservoirfunctie van het middel ondersteunt de preventie van opnieuw uitbreken door onregelmatig onderhoud van corticosteroïdeffecten.

Toedieningsweg

De aanbevolen toedieningswegen voor Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, zijn:

1. Intramusculaire injectie: voor allergische, dermatologische, reumatische en andere aandoeningen die reageren op toediening van systemische corticosteroïden, incl. 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.

Doseringsaanbevelingen voor verschillende aandoeningen

Antepartum gebruik 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 2 ml (~12 mg) Celestone Chronodose intramusculair toe te dienen, ten minste 24 uur vóór het verwachte tijdstip van de bevalling.

Het wordt aangeraden 24 uur later een tweede dosis (2 ml/~12 mg) toe te dienen, tenzij de patiënt al bevallen is.

De behandeling moet minimaal 24 uur (of beter nog 48 tot 72 uur) vóór de bevalling gestart worden om het corticosteroïd actief te laten worden en klinisch detecteerbare effecten te laten veroorzaken.

Celestone Chronodose moet ook worden overwogen voor de profylactische behandeling als bekend is dat de foetus een lage lecithine-sfingomyelinratio 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.

Lokale toediening

Indien een gelijktijdige toediening gewenst is, kan Celestone Chronodose, suspensie voor injectie (in de spuit, niet in de flacon), worden gemengd met 1 % of 2 % lidocaïnehydrochloride, procainehydrochloride of vergelijkbare lokale anesthetica in formuleringen die geen parabenen bevatten. Anesthetica die methylparabeen, propylparabeen, fenol, enz. bevatten moeten worden vermeden. De benodigde dosis van Celestone Chronodose wordt eerst van de flacon in de spuit gebracht. Vervolgens wordt het lokale anestheticum toegevoegd en de spuit kort geschud.

Bursitis

Bij bursitis (subdeltoïdeus, subacromiaal en prepatellair) verlicht één intrabursale injectie van 1 ml de pijn en herstelt het volledige bewegingsbereik binnen een paar uur. Verschillende intrabursale injecties met

intervallen van 1 tot 2 weken zijn gewoonlijk nodig bij terugkerende acute bursitis en bij acute exacerbaties van chronische bursitis.

Tendinitis, myositis, fibrositis, tenosynovitis, peritendinitis en periarticulaire ontstekingsaandoeningen

Voor de meeste gevallen worden drie of vier lokale injecties van 1 ml elk met intervallen van één tot twee weken aanbevolen. De injectie kan beter worden toegediend in de aangedane peesschede dan in de pezen zelf. Bij periarticulaire aandoeningen moet het pijnlijke gebied worden geïnfiltrerd. Bij ganglia van bewegingskapsels wordt 0,5 ml direct geïnjecteerd in de cysteuze gewrichtszwelling.

Reumatoïde artritis en osteoartritis

Bij reumatoïde artritis en osteoartritis kan verlichting van pijn, pijnlijkheid en stijfheid worden waargenomen 2 tot 4 uur na intra-articulaire injectie. Doseringen liggen tussen 0,25 en 2 ml, afhankelijk van de grootte van het gewricht waarin wordt geïnjecteerd: zeer grote gewrichten (heup), 1 tot 2 ml; grote gewrichten (knie, enkel, schouder), 1 ml; middelgrote gewrichten (elleboog en pols), 0,5 tot 1 ml; en kleine gewrichten (hand en borstkas), 0,25 tot 0,5 ml. De verlichting houdt doorgaans 1 tot 4 weken aan. Met een steriele techniek wordt een naald van maat 29 tot 24 op een lege spuit voor opzuigen ingebracht in de gewrichtsholte en een paar druppels gewrichtsvloeistof worden opgezogen om vast te stellen of de naald zich in het gewricht bevindt. De spuit voor opzuigen wordt vervangen door de spuit met Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, en de injectie wordt in het gewricht gegeven.

Intralesionale behandeling

Bij intralesionale behandeling wordt 0,2 ml/cm² Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, intradermaal (niet subcutaan) geïnjecteerd met een tuberculinespuit met een naald van maat 25, 1,27 cm. Er dient zorg voor gedragen te worden om een uniform depot van de medicatie intradermaal te injecteren. De totale hoeveelheid die per week op alle plaatsen wordt geïnjecteerd mag niet meer dan 1 ml bedragen.

Inflammatoire voetaandoeningen

Celestone Chronodose is tevens effectief bij de behandeling van aandoeningen van de voet die op corticosteroiden reageren. Bursitis onder de heloma durum (eksteroog) kan worden behandeld met twee opeenvolgende injecties van 0,25 ml elk. Bij situaties als hallux rigidus (flexiedeformiteit van de grote teen), digiti quinti varus (inwaartse afwijking van de kleine teen) en acute gezwollen artritis, kan het begin van de verlichting snel optreden. Een tuberculinespuit met een naald van maat 25, 1,90 cm is geschikt voor de meeste injecties in de voet. Voor de meeste pediatische situaties worden doses van 0,25 tot 0,5 ml met intervallen van drie tot zeven dagen aanbevolen. Bij acute gezwollen artritis kunnen doses tot 1 ml nodig zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, is niet geschikt voor intraveneus of subcutaan gebruik.

Corticosteroidtherapie 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).

Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met een vermoedelijke of geconstateerde feochromocytoom na een passende risico-batenanalyse.

De laagst mogelijke dosis corticosteroiden 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 corticosteroïden krijgt, kan het nodig zijn de dosis te verhogen. Omdat de secretie van mineralocorticosteroïden verminderd kan zijn, dienen zout en/of mineralocorticosteroïden 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 corticosteroïden. 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 corticosteroïden zijn niet vastgesteld, en Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, is niet goedgekeurd voor epiduraal gebruik.

Intramusculair gebruik

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

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Celestone Chronodose, suspensie 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 corticosteroïd 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.

Corticosteroïden 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 corticosteroïden rechtstreeks in de pezen, omdat peesscheuring achteraf kan optreden.

Na intra-articulaire corticosteroïdtherapie 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 dosis Celestone Chronodose 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 corticosteroidgebruik 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 veroorzaken. Oftalmologisch onderzoek moet periodiek worden uitgevoerd, in het bijzonder bij patiënten die een langdurige behandeling (meer dan zes weken) ondergaan.

Voorzichtig gebruik van corticosteroiden 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 corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

Effecten op bloeddruk, zout- en waterretentie

Gemiddelde en hoge doses corticosteroiden 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 corticosteroiden verhogen de calciumexcretie.

Maskeren en optreden van infecties

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

Patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroiden 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

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

Als corticosteroiden 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 corticosteroidgebruik 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 corticosteroid kan nodig zijn.

Vaccinatie

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

Corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden worden gebruikt tijdens deze zwangerschapsperiode.

Corticosteroïden 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.

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

Diversen

Resultaten van een enkelvoudige, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met een ander corticosteroïd, 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 corticosteroïdtoediening de groeisnelheid kan verstoren en de endogene corticosteroïdproductie 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 corticosteroïden 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.

Celestone Chronodose bevat twee betamethasonesters

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie bevat twee betamethasonesters, waarvan er één, betamethasonnatriumfosfaat, snel van de injectieplaats verdwijnt. De arts dient rekening te houden met de potentiële systemische effecten die dit oplosbare deel van Celestone Chronodose, suspensie voor injectie, voort kan brengen indien dit preparaat wordt gebruikt.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzalkoniumchloride

Dit middel bevat 0,2 mg/ml benzalkoniumchloride. Dit komt overeen met 0,2 mg benzalkoniumchloride in een ampul van 1 ml en 1 mg benzalkoniumchloride in een injectieflacon van 5 ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelinteracties

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

Patiënten die zowel een corticosteroïd als een oestrogeen krijgen, moeten worden geobserveerd voor excessieve corticosteroïdeffecten.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met kaliumverliezende diuretica kan hypokaliëmie versterken. Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met hartglycosiden kan de mogelijkheid op aritmieën of digitalistoxiciteit, geassocieerd met hypokaliëmie, versterken. Corticosteroïden 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 corticosteroïden met coumarine-achtige anticoagulantia kan de anticoagulerende effecten versterken of verzwakken, waardoor een aanpassing van de dosering nodig kan zijn.

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

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

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

Gelijktijdige glucocorticosteroïdtherapie 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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van corticosteroïden 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.

Studies hebben een verhoogd risico op neonatale hypoglykemie aangetoond na prenatale toediening van een korte kuur betamethason aan vrouwen met een risico op late vroeggeboorte.

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).

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

Corticosteroïden 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 Chronodose, suspensie voor injectie - dezelfde als die gemeld zijn voor andere corticosteroiden - 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 wondheling; 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-articulaire injecties).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëmie, alkalose; vochtretentie.

Diversen

Andere bijwerkingen, gerelateerd aan parenterale corticosteroïdtherapie, 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 glucocorticosteroïddosering, 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 corticosteroïd 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 Chronodose, suspensie voor injectie, is een combinatie van oplosbare en zwak oplosbare betamethasonesters, die sterke anti-inflammatoire, antireumatische en anti-allergische effecten heeft bij de behandeling van aandoeningen die op corticosteroiden reageren. 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.

De directe therapeutische werking wordt verkregen door betamethasondinatriumfosfaat, dat snel wordt geabsorbeerd na injectie. De langdurige werking wordt verkregen door betamethasonacetaat, dat praktisch onoplosbaar is in water en langzaam geabsorbeerd wordt, waardoor de symptomen gedurende een langere periode onder controle gehouden worden.

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

Belangrijke glucocorticoïdeffecten 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 glucocorticosteroïden ontlenen hun therapeutische effect grotendeels aan twee andere belangrijke eigenschappen:

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

In de onderstaande tabel wordt de sterkte van de glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten van Celestone injectie 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 corticosteroïden, inclusief hydrocortison. Corticosteroïdspiegels in het plasma dalen langzaam gedurende de dag en de laagste spiegels worden om ongeveer middernacht bereikt.

In farmacologische doses onderdrukken corticosteroïden, 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-hydroxycorticosteroïden (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 corticosteroïden wijzen. Met behulp van deze metingen is bepaald dat betamethason, oraal of per injectie als betamethasondinatriumfosfaat, een directe corticosteroïdwerking heeft en een biologische halfwaardetijd van 36 tot 54 uur, d.w.z. aanhoudende suppressie van de HPA-as. Wanneer uitsluitend betamethasondinatriumfosfaat geïnjecteerd wordt, wordt de urinesecretie van 17-OHC's niet langer dan drie dagen beïnvloed. Aangezien verondersteld wordt dat deacetylering van betamethasonacetaat een langzaam proces is, zou de biologische activiteit van deze ester langer duren. Intramusculaire injecties van een betamethasonacetaat-fosfaatsuspensie (9 mg) lieten inderdaad een bijniersuppressieve werking zien, die 7 tot 10 dagen aanhield.

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 boven), bedraagt de biologische halfwaardetijd 36 tot 54 uur. Met uitzondering van substitutietherapie zijn de effectieve en veilige corticosteroiddoses hoofdzakelijk afgeleid uit empirisch onderzoek.

Absorptie en oplosbaarheid van verschillende zoutvormen

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

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

Betamethasonacetaat, praktisch onoplosbaar in water, is in suspensie in Celestone Chronodose, suspensie voor injectie. Deze corticosteroidester wordt langzaam gehydrolyseerd op de injectieplaats.

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 hydrocortisonplasmaeiwitbinding 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

Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat

Benzalkoniumchloride

Dinatriumedetaat

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Na het eerste gebruik van de 5 ml injectieflacon is de suspensie maximaal 24 uur houdbaar, mits in koelkast (2 °C – 8 °C) bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Celestone Chronodose, suspensie voor injectie wordt afgeleverd in de volgende verpakkingen:

- doosje met 1 ml glazen ampul
- doosje met 5 ml multidosis injectieflacon met bromobutylrubberen stop

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Strikte aseptische techniek is verplicht bij het gebruik van Celestone Chronodose.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 05399 – Celestone Chronodose, suspensie voor injectie 5,7 mg/ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juni 1968

Datum van laatste verlenging: 24 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.6: 10 december 2021