

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie bevat per milliliter 3,945 mg betamethasondinatriumfosfaat overeenkomend met 3 mg betamethason en 3 mg betamethasonacetaat overeenkomend met 2,7 mg betamethason.

Zie voor hulpstoffen 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 erythematoses disseminatus;
- panarteriitis nodosa en andere vasculitiden;
- arteriitis temporalis (polymyalgia rheumatica);
- poly- en dermatomyositis.

Pulmonale aandoeningen

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

Gastro-enterologische 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 exophthalmus.

Oncologische aandoeningen

- lymfatische leukemieën, vooral de acute vormen;
- maligne lymphomata: 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 multipele 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 exudativum multiforme (Stevens-Johnson-syndroom);
- 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

SCHUDDEN VOOR GEBRUIK.

DE BENODIGDE DOSIS IS VARIABEL EN MOET INDIVIDUEEL WORDEN BEPAALD OP BASIS VAN DE SPECIFIEKE AANDOENING, DE ERNST ERVAN EN DE RESPONS VAN DE PATIENT.

Aanbevolen toedieningswegen zijn:

1. intramusculaire injectie bij allergische, dermatologische, reumatische en andere aandoeningen die met corticosteroiden behandeld kunnen worden, zoals bursitis
2. injectie direct in het aangedane zachte weefsel bij bursitis en geassocieerde ontstekingsaandoeningen van pezen, zoals tenosynovitis en bij ontstekingsaandoeningen van spieren zoals fibrositis en myositis
3. intra-articulaire en periarticulaire injectie bij reumatoïde artritis en osteoartritis
4. intralaesionale injecties bij diverse dermatologische aandoeningen
5. lokale injectie bij bepaalde ontstekingsaandoeningen van de voet.

Systemische toediening: Situaties waarbij systemische corticosteroïdeffecten vereist zijn, kunnen zorgvuldig worden gecontroleerd door intramusculaire injecties met Celestone® Chronodose, suspensie voor injectie. 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.

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 erythematosus, 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, suspensie voor injectie worden stopgezet en een andere geschikte therapie worden gestart.

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 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) 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-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.

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% lidocainehydrochloride, procainehydrochloride of vergelijkbare lokale anaesthetica in formuleringen die geen parabenen bevatten. Anaesthetica die methylparabeen, propylparabeen, fenol, enz. bevatten moeten worden vermeden. De benodigde dosis van Celestone® Chronodose, suspensie voor injectie wordt eerst van de flacon in de spuit gebracht. Vervolgens wordt het lokale anaestheticum toegevoegd en de spuit kort geschud.

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.

Bij tendinitis, myositis, fibrositis, tenosynovitis, peritendinitis en periarticulaire ontstekingsaandoeningen, worden voor de meeste gevallen 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 geïnjecteerd. Bij ganglia van bewegingskapsels wordt 0,5 ml direct geïnjecteerd in de cysteuze gewrichtszwelling.

Bij reumatoïde artritis en osteoartritis kan verlichting van pijn, pijnlijkheid en stijfheid worden waargenomen 2 tot 4 uur na intra-artriculaire 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.

Bij intralaesionale 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.

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie 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 pediatrische 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.

Nadat een gewenste respons is verkregen, moet de juiste onderhoudsdosis worden bepaald door de initiële dosis in kleine stappen met geschikte tijdsintervallen te verlagen totdat de laagste dosis waarbij een adequate klinische respons wordt behouden, bepaald is.

Blootstelling van de patiënt aan stresssituaties die niet gerelateerd zijn aan de bestaande aandoening kan een verhoging van de dosis Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie vereisen. Als er beslist wordt de toediening van het middel te stoppen na een langdurige behandeling, dan moet de dosis stapsgewijs worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie is gecontraïndiceerd bij:

- ulcus ventriculi en duodeni;
- acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik");
- overgevoeligheid voor één van de overige bestanddelen;
- tropische worminfecties;
- na vaccinatie met levend verzwakt virus (zie ook "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij 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).

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

Strikte aseptische techniek is verplicht bij het gebruik van Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie.

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.

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-eclampsia, eclampsia, of bewijs van placentaschade.

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

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

Toediening in zacht weefsel, intralaesionale 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 gewrichtsafbreek 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.

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.

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. Controle kan tot een jaar na stopzetting van de langdurige therapie of een behandeling met hoge doses corticosteroiden nodig zijn.

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.

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 verergeren. Oftalmologisch onderzoek moet periodiek worden uitgevoerd, in het bijzonder bij patiënten die een langdurige behandeling (meer dan zes weken) ondergaan.

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 een dieet en kaliumsupplementen kunnen worden overwogen. Alle corticosteroïden verhogen de calciumexcretie.

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, bv. voor de ziekte van Addison.

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.

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 reactivatie 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.

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.

Door geneesmiddel geïnduceerde secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van een te snelle reductie 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 mineralocorticosteroïdsecretie verminderd kan zijn, dienen zout en/of mineralocorticosteroïden tevens te worden toegediend. Corticosteroïdeffecten zijn sterker bij patiënten met hypothyroïdie of bij patiënten met cirrose.

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

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

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.

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.

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

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

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 sulfonylureumderivaten kan worden verminderd. Doseringaanpassingen van een antidiabeticum kunnen nodig zijn indien corticosteroiden aan diabetici worden gegeven.

Concomitante glucocorticosteroidtherapie kan de respons op somatotropine inhiberen. Betamethasondoseringen 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.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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 verhemelte, 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, tijdens de borstvoedingsperiode of bij 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 of de zuigeling.

Corticosteroiden passeren de placenta. Neonati waarvan 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.

Corticosteroiden worden uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens een corticosteroidtherapie ontraden.

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

Er zijn geen gegevens bekend. 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.

Vloeistof- en elektrolytstoornissen: natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëmie, alkalose; vochtretentie; congestief hartfalen bij patiënten met aanleg hiervoor; hypertensie.

Afwijkingen van het bewegingsapparaat: spierzwakte, corticosteroidmyopathie, 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-articulair injecties).

Gastro-intestinaal: singultus, ulcus pepticum met mogelijk daaropvolgend perforatie en hemorragie; pancreatitis; abdominale distensie; ulceratieve oesofagitis.

Dermatologisch: vertraagde wondheling; huidatrofie; dunne breekbare huid; petechiae en ecchymosen; gezichtserythem; hirsutisme; toegenomen transpiratie; onderdrukte reacties op huidtesten; reacties zoals allergische dermatitis, urticaria en angioneurotisch oedeem.

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

Endocrien: menstruatiestoornissen; ontwikkeling van het syndroom van Cushing; foetale intra-uteriene groeiretardatie of groeiretardatie bij kinderen; secundaire bijnierschors- en hypofysereactieloosheid, in het bijzonder bij spanning, zoals trauma, chirurgie of ziekte; verlaagde koolhydraattolerantie, symptomen van latente diabetes mellitus, verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglycemische middelen bij diabetici.

Oftalmologisch: posterieur subcapsulair cataract, glaucoom, exoftalmie.

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

Psychiatrisch: euforie, wisselingen van de gemoedstoestand; ernstige depressie tot uitgesproken psychotische symptomen; persoonlijkheidsveranderingen; abnormaal verhoogde prikkelbaarheid; insomnia.

Diversen: anafylactische of overgevoeligheidsreacties en hypotensieve of shock-achtige reacties.

Andere bijwerkingen, gerelateerd aan parenterale corticosteroidtherapie, omvatten zeldzame gevallen van blindheid geassocieerd met intralaesionale 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.

4.9 Overdosering

Symptomen: Er wordt niet verwacht dat een acute overdosering met glucocorticosteroïden, 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 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

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 corticosteroïden reageren.

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.

Het exacte mechanisme van de werking van corticosteroïden is onduidelijk. In farmacologische doses worden natuurlijke glucocorticosteroïden en hun synthetische analogen, zoals betamethason, voornamelijk gebruikt voor hun anti-inflammatoire en/of immunosuppressieve effecten.

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 gluconeogenese 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[®] Chronodose, suspensie voor injectie vergeleken met die van prednis(ol)on, respectievelijk hydrocortison en cortison :

Substantie	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

Synthetische bijnierschorsanalogen, inclusief betamethasondinatriumfosfaat en betamethasonacetaat, 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. 4,0 mg betamethasondinatriumfosfaat komt overeen met 3 mg betamethason.

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

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 betamethasonnatriumfosfaat, een directe corticosteroidwerking heeft en een biologische halfwaardetijd van 36 tot 54 uur, d.w.z. aanhoudende suppressie van de HPA-as. Wanneer uitsluitend betamethasonfosfaat 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

Zoals andere glucocorticosteroiden wordt betamethason gemetaboliseerd in de lever. Chemisch gezien verschilt betamethason van de natuurlijke corticosteroiden, hetgeenzijn 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. Na intramusculaire injecties van radio-gelabeld betamethasonnatriumfosfaat werd de maximum bloedspiegel na 60 minuten bereikt en het corticosteroid werd 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 normale personen.

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 bindt zich voornamelijk aan albumine.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie bevat de volgende hulpstoffen: dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat, natriumdihydrogenfosfaat dihydraat, benzalkoniumchloride, dinatriumedetaat en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie heeft een houdbaarheidstermijn van 2 jaar. Na het eerste gebruik van de 5 ml injectieflacon is de suspensie maximaal 24 uur houdbaar, indien die in de koelkast (2°C-8°C) bewaard wordt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

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 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

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

Celestone[®] Chronodose, suspensie voor injectie is in het register ingeschreven onder RVG 05399.

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24 juli 1968

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

20 januari 2010
Laatste gedeeltelijke herziening: november 2010 betreft rubriek 7