

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Celestone, oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Voor een 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 (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

Celestone, oplossing voor injectie - RVG 01836  
2010 LEI

- 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 exsudativum 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**

Celestone, oplossing voor injectie kan worden gebruikt voor intraveneuze, intramusculaire, intra-articulaire, intraliesionale toediening of toediening in zachte weefsels.

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.

De initiële dosis Celestone, oplossing voor injectie voor volwassenen bedraagt maximaal 8 mg betamethason per dag, afhankelijk van de specifieke aandoening die wordt behandeld. In situaties van minder ernstige aard zullen lagere doses in het algemeen volstaan, 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, oplossing voor injectie worden stopgezet en een andere geschikte therapie worden gestart.

De gebruikelijke initiële pediatrie 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.

Hoewel Celestone, oplossing voor injectie via verschillende toedieningswegen kan worden toegediend, wordt in noodgevallen de intraveneuze toedieningsweg aanbevolen.

Celestone, oplossing voor injectie kan tevens via een infuus worden toegediend met isotone zoutoplossingen of dextrose-oplossingen in de gewenste hoeveelheid oplossing. De toevoeging van Celestone, oplossing voor 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.

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.

Blootstelling van de patiënt aan stresssituaties die niet-gerelateerd zijn aan de aandoening die behandeld wordt, kan een verhoging van de dosering van Celestone, oplossing voor injectie vereisen.

#### DOSERINGSAANBEVELINGEN VOOR VERSCHILLENDE AANDOENINGEN ZIJN ALS VOLGT:

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, oplossing voor 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 klinisch detecteerbare effecten te laten veroorzaken.

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 hetzelfde 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:

Plaats	Betamethason (mg)
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 corticosteroid mag niet worden gemengd met het bloed. Bij herhaalde transfusies kan de dosis Celestone, oplossing voor injectie worden gegeven tot een totaal van vier maal deze dosis in 24 uur, indien dit nodig is.

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

### 4.3 Contra-indicaties

Celestone, oplossing voor injectie is gecontraïndiceerd bij:

- overgevoeligheid voor betamethason of voor één van de hulpstoffen;
- ulcus ventriculi en duodeni;
- acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik");
- 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).

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

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Celestone, oplossing 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 rechtsreeks 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 veroorzaken. Ophthalmologisch 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 corticosteroiden verhogen de calciumexcretie.

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, bv. voor de ziekte van Addison.

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.

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 reactivatie 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.

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.

Door geneesmiddel geïnduceerde secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van een te snelle reductie van corticosteroiden 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 corticosteroiden 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 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 worden tegen elkaar worden afgewogen indien corticosteroïden worden gebruikt tijdens deze zwangerschapsperiode.

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

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 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.

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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 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.

Corticosteroïden passeren de placenta. Neonati waarvan 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.

Corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens corticosteroïdtherapie ontraden.

#### **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.

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

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

##### *Oogaandoeningen*

Posterieur subcapsulair cataract, glaucoom, exoftalmie.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

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).

#### *Endocriene aandoeningen*

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 koolhydraatolerantie, symptomen van latente diabetes mellitus, verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglycemische 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.

#### *Bloedvataandoeningen*

Congestief hartfalen bij patiënten met aanleg hiervoor; hypertensie.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëemische alkalose; vochtretentie.

#### *Immunsteemaandoeningen*

Anafylactische of overgevoeligheidsreacties en hypotensieve of shock-achtige reacties.

#### *Psychische stoornissen*

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

Andere bijwerkingen, gerelateerd aan parenterale corticosteroïdtherapie, omvatten zeldzame gevallen van blindheid geassocieerd met intralaesionale therapie rond het gezicht en hoofd, hyperpigmentatie of hypopigmentatie, subcutane en cutane atrofie, steriele abcessen, 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 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, oplossing voor injectie bevat een steriele oplossing van betamethasondinaatriumfosfaat, een ester van betamethason, dat sterke anti-inflammatoire, antireumatische en antiallergische 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.

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 glucocorticosteroiden ontleen 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, oplossing 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

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 betamethasondianatriumfosfaat geïnjecteerd wordt, wordt de urinesecretie van 17-OHC's niet langer dan drie dagen beïnvloed.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Zoals andere glucocorticosteroiden wordt betamethason gemetaboliseerd in de lever. Chemisch gezien verschilt betamethason van de natuurlijke corticosteroiden, hetgeen zijn 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 is voornamelijk gebonden 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**

Dinatriumedetaat, dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat, fosforzuur en 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**

Celestone, oplossing voor injectie heeft een houdbaarheidstermijn van 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**

Celestone, oplossing voor injectie - RVG 01836  
2010 LEI

Bewaren beneden 25°C. Beschermen tegen licht.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

#### **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 Instructies voor gebruik en verwerking**

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

### **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, oplossing voor injectie is in het register ingeschreven onder RVG 01836.

### **9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

14 juni 2001.

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening: november 2010 betreft rubriek 7.