

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone[®], tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celestone, tabletten bevatten als werkzaam bestanddeel 0,5 mg betamethason voor orale toediening.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celestone, tabletten zijn 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 (CARA);
- status astmaticus
- 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-immuunhemolytische 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

- choroidoretinitis;
- iridocyclitis;
- neuritis optica;
- arteriitis temporalis;
- pseudotumor orbitae.

Dermatologische aandoeningen

- pemphigus vulgaris en para-pemphigus;
- 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DE BENODIGDE DOSES ZIJN VARIABEL EN MOETEN OP INDIVIDUELE BASIS WORDEN VASTGESTELD VOOR DE SPECIFIEKE AANDOENING, DE ERNST EN DE RESPONS VAN DE PATIËNT.

De initiële dosis van Celestone, tabletten kan variëren van 0,25 mg tot 8 mg per dag, afhankelijk van de specifieke aandoening die wordt behandeld. In situaties van minder ernst zullen lage doses in het algemeen volstaan, terwijl bij andere patiënten hogere initiële doses nodig kunnen zijn. De initiële dosis moet worden aangehouden of bijgesteld als de gewenste respons wordt waargenomen.

Als na een redelijke tijd geen goede klinische respons optreedt, moet worden gestopt met Celestone, tabletten en moet de patiënt overgaan op een andere, geschikte therapie.

De gebruikelijke initiële pediatrische orale dosis varieert van 17,5 µg tot 250 µg per vierkante meter lichaamsoppervlak per dag. Doseringen voor kinderen moeten worden overwogen met de zelfde argumenten als voor volwassenen in plaats van stricte toepassing van de ratio's van leeftijd of lichaamsgewicht.

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

Als een periode van spontane remissie optreedt in een chronische toestand, moet de behandeling worden stopgezet.

Blootstellen van de patiënt aan stressvolle situaties die niet gerelateerd zijn aan de ziekte die wordt behandeld, kan een verhoging van de dosis van Celestone vereisen. Als het gebruik wordt stopgezet na langetermijntherapie, moet de dosering langzaam worden afgebouwd.

DOSISAANBEVELINGEN VOOR DE VERSCHILLENDE AANDOENINGEN ZIJN ALS VOLGT:

Reumatoïde artritis en andere reumatische aandoeningen: Een initiële dagelijkse dosis van 1 tot 2,5 mg wordt voorgesteld totdat een goede respons wordt verkregen, meestal binnen drie tot vier dagen of voor een periode van zeven dagen. Hoewel hogere doses in het algemeen niet nodig zijn, kunnen ze worden gebruikt om de gewenste initiële respons te produceren. Indien geen respons wordt verkregen binnen zeven dagen, moet de diagnose worden gerevalueerd. Indien een gunstige respons wordt verkregen, moet de dosis worden verlaagd met 0,25 mg iedere twee of drie dagen totdat de goede onderhoudsdosis, meestal 0,5 tot 1,5 mg per dag, wordt bepaald. Bij de behandeling van acute aanvallen van jicht, moet de therapie worden gecontinueerd gedurende slechts een paar dagen na vermindering van de symptomen. Corticosteroid therapie bij patiënten met reumatoïde artritis sluit niet de behoefte uit voor ondersteunende maatregelen indien deze geïndiceerd zijn.

Acute reumatische koorts: De initiële dagelijkse dosis ligt tussen 6 en 8 mg. Indien voldoende controle is verkregen, wordt de dagelijkse dosis verlaagd met 0,25 tot 0,5 mg per dag totdat een goed onderhoudsniveau is bereikt. De therapie wordt voortgezet op dit niveau gedurende vier tot acht weken of langer. Wanneer de behandeling is stopgezet, moet deze opnieuw worden ingesteld, als reactivatie van de ziekte optreedt.

Bursitis: Initieel wordt 1 tot 2,5 mg per dag in verdeelde doses aanbevolen. Een gunstige klinische respons wordt meestal waargenomen binnen twee tot drie dagen, waarna de dosis stapsgewijs wordt verminderd gedurende de volgende paar dagen en vervolgens wordt gestopt. Gewoonlijk is slechts een relatief korte periode van behandeling nodig. Bij opnieuw optreden is een tweede behandeling geïndiceerd.

Status astmaticus: Ongeveer 3,5 tot 4,5 mg per dag kan nodig zijn gedurende één of twee dagen om de aanval te bestrijden. Vervolgens wordt de dosis verminderd met 0,25 tot 0,5 mg om de andere dag totdat het onderhoudsniveau is bereikt of de therapie wordt stopgezet.

Chronische hardnekkige astma: Initieel wordt een dosis van 3,5 mg per dag gegeven (meer kan soms nodig zijn) totdat een gunstige respons is verkregen of gedurende een arbitraire periode van zeven dagen. Vervolgens wordt de dosis verminderd met 0,25 tot 0,5 mg per dag totdat een goed onderhoudsniveau is bereikt.

Pulmonaal emfyseem of fibrose: De behandeling begint meestal met 2 tot 3,5 mg per dag in verdeelde doses gedurende een aantal dagen totdat een gewenste verbetering wordt waargenomen. De dagelijkse dosis wordt dan verminderd met 0,5 mg iedere twee of drie dagen totdat een goed onderhoudsniveau is bereikt, in het algemeen tussen 1 en 2,5 mg.

Hardnekkige hooikoorts (pollenosis): De therapie moet worden gericht op adequate symptomatische verlichting gedurende het piekseizoen. Op de eerste dag moet 1,5 tot 2,5 mg worden toegediend in verdeelde doses en vervolgens moet de totale dagelijkse dosis worden verlaagd met 0,5 mg iedere dag totdat de symptomen terugkomen. Vervolgens moet de dosis worden aangepast en aangehouden op dit aangepaste niveau gedurende het piekseizoen (gewoonlijk niet langer dan 10 tot 14 dagen) en daarna gestopt. Celestone tabletten zijn alleen bedoeld om een andere geschikte antiallergische therapie aan te vullen als dit nodig is.

Uitgebreide lupus erythematosus: Hoewel in sommige gevallen hogere doses nodig zijn om een gunstige respons te verkrijgen, is toediening van 1 tot 1,5 mg drie maal per dag gedurende enkele dagen in het algemeen een adequate initiële therapie. De dosis wordt vervolgens stapsgewijs verminderd totdat een adequate onderhoudsdosis (meestal tussen 1,5 en 3 mg per dag) wordt bepaald.

Dermatologische situaties: De initiële dosis ligt tussen 2,5 en 4,5 mg per dag totdat een gewenste controle is bereikt, waarna de dagelijkse dosis wordt verlaagd met 0,25 tot 0,5 mg iedere twee tot drie dagen totdat de gewenste onderhoudsdosis wordt bepaald.

Bij zelf-limiterende en kortdurende aandoeningen kan de therapie gewoonlijk zonder herhaling worden gestopt nadat het verloop gecontroleerd is gedurende enkele dagen. In situaties waarbij langere behandelingsperioden nodig zijn, varieert het doseringsschema. Artsen wordt geadviseerd de huidige literatuur te raadplegen voor details van behandelingsprogramma's bij deze aandoeningen.

Ontstekingen van (het posteriore deel van) het oog: Initiële therapie is 2,5 tot 4,5 mg per dag in verdeelde doses totdat de gewenste controle is verkregen of voor een arbitraire periode van zeven dagen, hetgeen de kortste periode is. De dosis wordt vervolgens verminderd met 0,5 mg dagelijks totdat een onderhoudsniveau is bereikt voor die chronische aandoeningen die continue therapie vereisen. Bij gewone zelf-limiterende of acute situaties moet de therapie worden stopgezet na het juiste interval.

Adrenogenitaal syndroom: De dosering moet worden geïndividualiseerd en aangepast om het urine 17-ketosteroid niveau binnen het normale bereik te handhaven en is in het algemeen effectief bij 1 tot 1,5 mg per dag in verdeelde doses.

Eénmaal daagse dosering: Voor het gemak van de patiënt en om een verbeterde compliantie met dosering te bewerkstelligen kan de totale dagelijkse onderhoudsdosis één keer 's morgens vroeg worden toegediend.

Om de andere dag therapie: Dit corticosteroid wordt niet aanbevolen voor dosering om de andere dag, omdat betamethason een lange biologische halfwaardetijd heeft (36 tot 54 uur) met geassocieerde suppressieve effecten op de HPA-as. Als orale langetermijngebruik voor de ziektebehandeling is vereist, moet een om de andere dag doseringsbeleid met een matig werkzaam bijniercorticosteroid (zoals prednison, prednisolon of methylprednisolon) worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

Celestone, tabletten zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met:

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

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 sprake is van een levensbedreigende situatie).

Aanpassingen van de dosering kunnen nodig zijn bij remissie of exacerbatie van het ziekteverloop, de individuele respons van de patiënt op de therapie en blootstellen van de patiënt aan emotionele of

fysische stress, zoals ernstige infectie, chirurgie of letsel. Controle kan nodig zijn gedurende één jaar na beëindiging van de langetermijn of hoge dosis corticosteroïd therapie.

Corticosteroïden kunnen sommige tekenen van infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen optreden tijdens het gebruik. Als corticosteroïden worden gebruikt, kan een verminderde weerstand en onmogelijkheid tot lokalisatie van de infectie optreden.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan posteriore subcapsulaire staar (in het bijzonder bij kinderen), glaucoom met mogelijke schade aan de optische zenuw veroorzaken en kan secundaire ooginfecties als gevolg van schimmels of virussen versterken.

Gemiddelde en hoge doses van corticosteroïden kan een verhoging van de bloeddruk, zout en waterretentie en een verhoogde excretie van kalium veroorzaken. Deze effecten treden minder waarschijnlijk op met de synthetische derivaten, behalve als ze in grote doses worden gebruikt. Zoutrestrictie door een dieet en kalium supplement kan worden overwogen. Alle corticosteroïden verhogen de calciumexcretie.

Gedurende corticosteroïdtherapie mogen patiënten niet worden gevaccineerd met verzwakte levende vaccins (zoals BMR). Andere immunisatieprocedures mogen niet plaatsvinden bij patiënten die corticosteroïden krijgen, in het bijzonder in hoge doseringen, vanwege het risico op neurologische complicaties en een afwezigheid van antilichaam respons. Echter, immunisatieprocedures mogen plaatsvinden bij patiënten die corticosteroïden krijgen als vervangingstherapie, bv. bij de ziekte van Addison.

Patiënten, die immunosuppressieve doses van corticosteroïden krijgen, moeten worden gewaarschuwd om blootstellen aan waterpokken of de mazelen te voorkomen en, indien ze zijn blootgesteld, om medisch advies te vragen. Dit is in het bijzonder van belang bij kinderen.

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

Als corticosteroïden zijn geïndiceerd bij patiënten met latente tuberculose of tuberculose-achtige reactiviteit, is een nauwkeurige observatie nodig, omdat reactivatie van de aandoening kan optreden. Gedurende chronisch corticosteroïd gebruik dienen patiënten chemoprophylaxe te ontvangen. Als rifampicine wordt gebruikt in een chemoprophylactisch programma, moet het versterkend effect op de metabolische leverklaring in acht worden genomen; aanpassing van de dosering van het corticosteroïd kan nodig zijn.

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

Geneesmiddel-geïnduceerde secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van een te snelle reductie van corticosteroïden en kan worden geminimaliseerd door een stapsgewijze afname van de dosis. Een dergelijke relatieve insufficiëntie kan maanden aanhouden na stopzetting van de behandeling; daarom dient, als stress optreedt in die periode, de behandeling met corticosteroïden weer te worden ingesteld. Als de patiënt reeds corticosteroïden krijgt, kan het nodig zijn de dosis te verhogen. Omdat de mineralocorticosteroïd secretie verminderd kan zijn, dienen zout en/of mineralocorticosteroïden tevens te worden toegediend.

Corticosteroïd-effecten zijn verhoogd bij patiënten met hypothyroïdisme of bij patiënten met cirrose.

Voorzichtig gebruik van corticosteroïden wordt geadviseerd aan patiënten met oculaire herpes simplex, vanwege een mogelijke cornea perforatie.

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

Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij: niet-specifieke ulceratieve colitis, indien er een waarschijnlijkheid bestaat van een dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie; diverticulitis, nieuwe intestinale anastomosen; actieve of latente peptische ulcer; nierinsufficiëntie; hypertensie; osteoporose; en myasthenia gravis.

Omdat complicaties van glucocorticosteroïd behandeling afhankelijk zijn van de dosis, het gewicht en de duur van de behandeling, moet een risico/voordeel beslissing met iedere patiënt worden gemaakt.

Omdat corticosteroïd toediening de groeisnelheid kan verstoren en de endogene corticosteroïd productie bij kinderen kan inhiberen, dient de groei en ontwikkeling van deze patiënten, die langdurige therapie krijgen, zorgvuldig te worden gevolgd.

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

Dit geneesmiddel bevat 165 mg lactose. Niet geschikt bij lactase insufficiëntie, galactosaemie of glucose/galactose malabsorptie syndroom.

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, waarbij haar therapeutische effecten verminderen.

Patiënten die zowel een corticosteroïd als een oestrogeen krijgen, moeten worden gecontroleerd op excessieve corticosteroïdale effecten.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met kaliumverlagende diuretica kunnen hypokaliëmie versterken. Bijkomend gebruik van corticosteroïden met hartglycosiden kunnen de mogelijkheid versterken van aritmieën of digitalistoxiciteit geassocieerd met hypokaliëmie. Corticosteroïden kunnen de kaliumdepletie veroorzaakt door amfotericine B versterken. Bij alle patiënten, die één van deze geneesmiddelcombinaties gebruiken, moeten de serumelectrolytbepalingen, in het bijzonder de kaliumspiegels, nauwkeurig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met coumarine-achtige anticoagulantia kunnen de anticoagulerende effecten versterken of verzwakken, waarbij mogelijk een aanpassing van de dosering nodig is.

Gecombineerde effecten van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of alcohol met glucocorticosteroïden kan resulteren in een vermeerderde waarneming of verhoogde ernst van gastro-intestinale ulceratie.

Corticosteroïden kunnen bloed salicylaatconcentraties verlagen. Acetylsalicylzuur moet met voorzichtigheid worden gebruikt in samenhang met corticosteroïden bij hypoprotrombinemie.

De bloedsuikerverlagende werking van sulfonylureumderivaten kan worden verminderd. Doseringaanpassingen van een antidiabetisch middel kan nodig zijn indien corticosteroïden wordt gegeven aan diabetici.

Concomitante glucocorticosteroïd therapie kan de respons op somatotropine inhiberen. Betamethason doseringen van meer dan 0,3 tot 0,45 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak per dag moet worden vermeden tijdens het gebruik van somatotropine.

Laboratoriumtest interacties: Corticosteroïden kunnen de nitroblauw tetrazolium test voor bacteriële infectie beïnvloeden en vals-negatieve resultaten produceren.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

Bij gebruik van dit geneesmiddel in de zwangerschap, tijdens borstvoeding of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het nodig dat het mogelijke nut wordt afgewogen tegen het eventuele risico voor de moeder en de ongeboren vrucht of de zuigeling.

Corticosteroïden passeren de placenta. Neonati van moeders die in de zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroïden hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd met het oog op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

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 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

Bijwerkingen met Celestone[®], tabletten, welke dezelfde zijn als die die gerapporteerd zijn voor andere corticosteroïden, zijn gerelateerd aan zowel de dosis als de duur van de therapie. Gewoonlijk kunnen de bijwerkingen worden gestopt of geminimaliseerd door een verlaging van de dosering; in het algemeen is dit te verkiezen boven stopzetting van de behandeling.

Vocht en elektrolytenverstoringen: natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëemische alkalose; vochtretentie; congestief hartfalen bij gevoelige patiënten; hypertensie.

Afwijkingen aan het bewegingsapparaat: spierzwakte, corticosteroïd myopathie, verlies van spiermassa, versterking van myasthenische symptomen bij myasthenia gravis; osteoporose, vertebrale compressie fracturen, aseptische necrose van femorale en humorale koppen, pathologische breuk van lange beenderen; peesscheuring.

Gastro-intestinaal: peptische ulcer met mogelijk daaropvolgend perforatie en hemorragie, pancreatitis, abdominale distensie, ulceratieve oesofagitis, hik.

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

Neurologisch: convulsies, verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking; vertigo; hoofdpijn.

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

Endocrinologische afwijkingen: menstruatiestoornissen; ontwikkeling van het syndroom van Cushing; onderdrukking van foetale intra-uteriene of kindergroei; secundaire bijnierschors en hypofyse reactieloosheid, in het bijzonder bij spanningen, als bij trauma, chirurgie of ziekte; verlaagde koolhydraattolerantie, symptomen van latente diabetes mellitus, verhoogde benodigdheid van insuline of orale hypoglycemische middelen bij diabetici.

Oftalmisch: posteriore subcapsulaire staar, glaucoom, exoftalmie.

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

Diversen: anafylactische of overgevoeligheidsreacties en hypotensieve of shock-achtige reacties, erythrocytose en granulocytose; lymfo- en eosinopenie..

4.9 Overdosering

Symptomen: Een acute overdosering met glucocorticosteroïden, inclusief betamethason, wordt niet verwacht te leiden tot levensbedreigende situaties. Behalve bij zeer extreme doseringen is het onwaarschijnlijk dat een paar dagen van excessieve glucocorticosteroïd dosering, schadelijke effecten geeft bij afwezigheid van specifieke contra-indicaties, zoals bij patiënten met diabetes mellitus, glaucoom of een actieve peptische ulcer, of bij patiënten met medicaties als digitalis, coumarine-achtige anticoagulantia of kalium-deplerende diuretica.

Behandeling: Een acute overdosering moet onmiddellijk worden behandeld door braken te induceren of door de toepassing van een maagspoeling. Andere complicaties resulterende van de metabole effecten van het corticosteroïd of van de schadelijke effecten van de oorspronkelijke of bijkomende aandoening of resulterende van geneesmiddelinteracties, moeten op een passende manier worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Celestone, tabletten heeft sterke anti-inflammatoire, antireumatische en antiallergische effecten bij de behandeling van corticosteroïd-gevoelige aandoeningen. Glucocorticosteroïden, zoals betamethason, veroorzaken diepgaande en gevarieerde metabole effecten en modificeren de immunrespons van het lichaam op diverse stimuli.

Belangrijke glucocorticoïde effecten zijn remming van opname en verwerking van glucose en aminozuren in de cellen van perifere weefsels en - mede daardoor - stimulering van glucogenese en gluconeogenese in de lever. De glucocorticosteroïden ontlenen hun therapeutisch effect grotendeels aan twee andere belangrijke eigenschappen:

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

Het is wenselijk de sterkte van de glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten van Celestone[®], injectievloeistof te vergelijken met dat van prednis(ol)on, respectievelijk hydrocortison en cortison volgens onderstaande tabel:

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-bijnier as (HPA-as) beschreven door 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 plasmahydrocortison met maximale spiegels die tussen 2 uur en 6 uur 's ochtends optreden. Voornamelijk werkzaam via de hypothalamus, dempt deze hydrocortisonstijging de ACTH-productie van de hypofyse en daarmee de bijnierschorsproductie van corticosteroiden, inclusief hydrocortison. Plasma corticosteroidspiegels dalen langzaam gedurende de dag met de laagste spiegels om ongeveer middernacht.

In farmacologische doses onderdrukken corticosteroiden, zowel natuurlijke zoals hydrocortison als synthetische zoals betamethason en zijn esters, de secretieactiviteit van de bijnierschors door negatieve terugkoppelmechanismen. Spiegels van plasmahydrocortison en urine 17-hydroxycorticosteroiden (17-OHC's), gewoonlijk gebruikt om de bijnierschorsfunctie te evalueren, zakken; aanhoudende verlaging zou een continue HPA-as suppressie en de aanwezigheid van suprafysiologische hoeveelheden aan corticosteroiden aanduiden. Met deze metingen is bepaald dat betamethason, oraal of per injectie als betamethason-natrium-fosfaat directe corticosteroidactiviteit heeft en een biologische halfwaardetijd van 36 tot 54 uur, d.w.z. aanhoudende HPA-as suppressie.

Terwijl de fysiologische, farmacologische en klinische effecten van het corticosteroid goed bekend zijn, zijn de exacte werkingsmechanismen onzeker. De overwegende werkingen van corticosteroiden, natuurlijke en synthetische, bepalen haar classificering bij de glucocorticosteroiden en/of mineralocorticosteroiden. In farmacologische doses worden natuurlijke glucocorticosteroiden (cortison, hydrocortison) en haar synthetische analogen, zoals betamethason, hoofdzakelijk gebruikt voor haar anti-inflammatoire en/of immunosuppressieve effecten.

Betamethason heeft geen klinisch significante mineralocorticosteroid activiteit; daarom is het niet geschikt als een enkel middel voor de behandeling van situaties waarbij bijnierschorsinsufficiëntie aanwezig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Synthetische bijnierschors analogen, zoals betamethason, worden geabsorbeerd en zijn effectief indien oraal genomen.

Betamethasonspiegels zijn meetbaar in het bloed 20 minuten na orale toediening bij de mens. Piek plasma concentraties worden 2 uur na orale toediening bereikt en verlagen dan gradueel gedurende 24 uur. De halfwaardetijd van betamethason in bloed na een enkele orale dosis varieert van 180 tot 220 minuten tot meer dan 300 minuten.

Natuurlijke en synthetische glucocorticosteroiden, inclusief betamethason, worden gemetaboliseerd in de lever. Bij patiënten met leveraandoeningen, was de klaring van betamethason langzamer dan bij normale personen.

Het lijkt dat de biologisch effectieve corticosteroid spiegels meer gerelateerd is aan het vrije corticosteroid, dan aan de totale plasma corticosteroid concentratie.

Er is geen specifiek verband aangetoond tussen corticosteroid bloedspiegels (totaal of vrij) en therapeutische effecten, omdat de farmacodynamische effecten van corticosteroiden in het algemeen aanhouden na de periode waarin plasmaspiegels meetbaar zijn. Terwijl de plasma halfwaardetijd van betamethason groter is dan 300 minuten, is de biologische halfwaardetijd 36 tot 54 uur. Uitzonderd

substitutietherapie, zijn de effectieve en veilige doses van corticosteroïden bepaald door empirisch onderzoek.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Celestone, tabletten bevat de hulpstoffen: maïszetmeel, lactose, gelatine en magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden in polypropyleen tablettenflacon met LDPE drukdeksel

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

Beschermen tegen licht.

Bewaar de flacon in de kartonnen buitenverpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Celestone, tabletten wordt afgeleverd in een polypropyleen flacon met LDPE drukdeksel van 30 tabletten.

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, tabletten is in het register ingeschreven onder nummer RVG 01834.

8. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11 juni 1969

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening: november 2010 betreft rubriek 7.