

Base file: NAT/H/xxxx/IB/1144G – CCDS update anaphylactic reaction – excipients + BE/H/xxxx/WS/0030 – CRASH-Study – MAT (NAT/H/xxxx/AC/1520/G) changes included
Updated with: NO/H/xxxx/WS/040 excipient guideline (sodium and benzalkonium chloride)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone Chronodose, 3mg/ml + 4mg/ml, suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 3 mg betamethason als betamethasondinatriumfosfaat en 3 mg betamethason acetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml multidose flacon : 0,2 mg benzalkoniumchloride komt overeen met 0,2 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor intramusculaire, intra-articulaire, peri-articulaire, intralaesionale, intradermale injectie en voor injectie in de weke weefsels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glucocorticosteroïden dienen als een zuiver symptomatische behandeling beschouwd te worden van verschillende aandoeningen die in het algemeen toelaten de exacerbatiefase te verminderen of te doen verdwijnen, door een korte of middelmatige toediening.

Intramusculaire injectie

Reumatologische aandoeningen, dermatologische aandoeningen, allergische aandoeningen en andere waarvan men weet dat ze op een behandeling met corticosteroïden reageren, bursitis.

Intra- en peri-articulaire injectie

Reumatoïde polyarthritis, osteoarthritis.

Injectie direct in de weke delen

Bursitis, inflammatoire aandoeningen van de gewrichten zoals tenosynovitis, inflammatoire aandoeningen van de spieren zoals fibrositis en myositis, inflammatoire aandoeningen van het gewricht.

Intralaesionale injectie

Dermatologische aandoeningen.

Lokale injectie

Podologische aandoeningen.

Typische situaties

Allergische aandoeningen

Status asthmaticus, chronisch bronchiaal astma, seizoengebonden of niet-seizoengebonden allergische rhinitis, ernstige allergische bronchitis, contactdermatitis, atopische dermatitis, overgevoeligheidsreacties voor geneesmiddelen en insectenbeten.

Reumatische aandoeningen

Posttraumatische osteoarthritis, synovitis osteoarthritis, reumatoïde polyarthritis, acute en subacute bursitis, epicondylitis, acute aspecifieke tenosynovitis, myositis, fibrositis, tendinitis, acute jichtarthritis, arthritis psoriatica, lage dorsalgie, lumbago, sciatica, coccydynia, torticollis, ganglionaire cyste.

Collageenziekten

Lupus erythematosus, scleroderma en dermatomyositis.

Huidziekten

Gelokaliseerde, hypertrofische, geïnfiltreerde laesies van lichen planus, psoriasisplekken, granuloma annulare, neurodermatitis (chronisch lichen simplex), keloïden, discoïde lupus erythematosus, necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata.

Podologische aandoeningen

Bursitis onder harde en zachte heloma en onder calcaneaal spinea, bursitis bij hallux rigidus en bij digiti quinti varus, synoviale cyste, tenosynovitis, periostitis van os cuboïdeum, acute jichtarthritis, metatarsalgia.

Antepartum gebruik bij de preventie van ademhalingsnood bij premature kinderen

Celestone Chronodose is aangewezen als profylactische behandeling van hyaliene-membranenziekte bij te vroeg geboren kinderen, wanneer toegediend aan moeders vóór de bevalling (vóór de 32ste week van de zwangerschap).

Celestone Chronodose moet eveneens in overweging genomen worden als profylactische behandeling wanneer men weet dat de verhouding lecithine/sfingomyeline zeer laag is bij de foetus of wanneer men een verminderde schuimstabiliteitstest op de amniotische vloeistof waarneemt.

Corticosteroïden **zijn niet geschikt** voor de behandeling van hyaliene-membranenziekte na de geboorte.

Neoplastische aandoeningen

Als palliatieve behandeling bij leukemie en lymphoma bij volwassenen alsook bij acute leukemie bij kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

DE DOSIS IS VARIABEL EN MOET AANGEPAST WORDEN AAN DE INDIVIDUELE BEHOEFTE VAN DE PATIENT, AFHANKELIJK VAN DE BEHANDELDE AANDOENING, DE ERNST VAN DE AANDOENING EN DE KLINISCHE RESPONS VAN DE PATIENT.

Bij bursitis (subdeltoïd, subacromiaal en prepatellair), 1 intrabursale injectie van 1 ml verlicht de pijn en herstelt het volledige bewegingsbereik in enkele uren. Verschillende intrabursale injecties met intervallen van 1 of 2 weken zijn meestal vereist bij terugkerende acute bursitis en bij acute verergering van chronische bursitis.

Bij tendinitis, myositis, fibrositis, tenosynovitis, peritendinitis, en peri-articulaire inflammatoire aandoeningen, 3 of 4 lokale injecties van 1 ml elk, met intervallen van 1 of 2 weken, zijn aanbevolen in de meeste gevallen. De injectie moet gebeuren in de aangetaste peesschede eerder dan in de pees zelf. Bij peri-articulaire inflammatoire aandoeningen moet de pijnlijke zone geïnfiltrerd worden. Bij ganglions van gewrichtskapsels wordt 0,5 ml direct in de ganglioncyste geïnjecteerd.

Bij reumatoïde artritis en osteoarthritis, verlichting van pijn, gevoeligheid en stijfheid kan bereikt worden 2 tot 4 uur na intra-articulaire injectie. De dosering varieert van 0,25 tot 2 ml, naargelang de grootte van het te behandelen gewricht.

De aanbevolen dosis is:

- grote gewrichten (bv. knie, heup): 1 tot 2 ml
- middelmatige gewrichten (bv. elleboog): 0,5 tot 1 ml
- kleine gewrichten (bv. hand): 0,25 tot 0,5 ml

De verlichting duurt gewoonlijk 1 tot 4 of meer weken. Gebruik makend van de steriele techniek, wordt een naald type 29 tot 24 G op een lege spuit voor opzuigen ingebracht in de synoviale caviteit en enkele druppels synoviaal vocht worden opgetrokken om te bevestigen dat de naald in het gewricht zit. De spuit om op te zuigen wordt vervangen door een spuit die Celestone Chronodose bevat en dan wordt de injectie in het gewricht gedaan.

Bij intralaesionale behandeling, 0,2 ml/cm² Celestone Chronodose wordt intradermaal (niet subcutaan) geïnjecteerd, gebruik makend van een tuberculine spuit met een type 25 G naald van 1,27 cm. Er moet zorg voor gedragen worden dat een gelijkmatig geneesmiddelendepot intradermaal wordt afgezet. De totale hoeveelheid geïnjecteerd op alle plaatsen mag 1 ml niet overschrijden.

Aandoeningen van de voet die gevoelig zijn voor corticosteroiden

Bursitis onder harde heloma kan gecontroleerd worden met 2 opeenvolgende injecties van 0,25 ml elk. Bij aandoeningen zoals hallux rigidus (verbogen misvorming van de grote teen), digiti quinti varus (inwaartse afbuiging van de kleine teen) en acute jichtartritis, kan het begin van verlichting snel optreden. Een tuberculinespuit met een type 25 G naald van 1,90 cm is geschikt voor de meeste injecties in de voet. Voor de meeste voetaandoeningen worden doses van 0,25 tot 0,5 ml met intervallen van 3 tot 7 dagen aanbevolen. Bij acute jichtartritis kunnen doses tot 1 ml nodig zijn.

Indien een gunstige respons optreedt, moet de gepaste onderhoudsdosis bepaald worden door de initiële dosis met kleine hoeveelheden af te bouwen, met geschikte tussenpauzes, totdat de laagste dosis met een geschikte klinische respons bereikt is.

Wijze van toediening

Schudden voor gebruik.

Systemische toediening

Aandoeningen die systemische corticosteroïde effecten vereisen kunnen zorgvuldig gecontroleerd worden door intramusculaire injectie met Celestone Chronodose. De snelle en verlengde werking maken dit preparaat geschikt voor het aanvatten van de therapie bij acute gevallen waarbij controle van de ontsteking snel moet bekomen en daarna onderhouden worden. De depotwerking van het geneesmiddel draagt bij tot de preventie van heropflakking vanwege onregelmatig onderhoud van corticosteroïde effecten.

In de meeste gevallen wordt de behandeling ingesteld met een intramusculaire injectie van 1 ml Celestone Chronodose, en deze injectie wordt elke week herhaald, of meer indien nodig.

Bij minder ernstige gevallen blijkt een lagere dosering meestal te volstaan.

Bij ernstige ziekten (zoals status astmaticus of uitgezaaide lupus erythematosus) kan initieel 2 ml vereist zijn.

De initiële dosis moet onderhouden of aangepast worden tot een bevredigende respons wordt bereikt. Indien na een redelijke periode geen bevredigende klinische respons wordt waargenomen, zal de toediening van Celestone Chronodose geleidelijk opgeheven worden en zal er naar een andere aangepaste therapie gezocht worden.

Lokale toediening

Indien co-administratie gewenst is, kan Celestone Chronodose gemengd worden (in de spuit maar niet in de vial) met 1 of 2% lidocaïne hydrochloride, procaïne hydrochloride of gelijkaardige lokale anesthetica door formuleringen te gebruiken die geen parahydroxybenzoaten bevatten. Gebruik van anesthetica die methyl- en propylparahydroxybenzoaten of fenol, etc. bevatten, moet vermeden worden. De vereiste

dosis Celestone Chronodose wordt eerst uit de vial in de spuit opgetrokken. Het lokale anestheticum wordt daarna opgetrokken en de spuit kort geschud.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor corticosteroïden.
- Systemische schimmelinfecties.

Celestone Chronodose mag niet intrathecaal toegediend worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Celestone Chronodose mag niet intraveneus of subcutaan toegediend worden.

Ernstige neurologische voorvallen, waarvan sommige resulteerden in overlijden, werden gemeld bij epidurale injectie van corticosteroïden. Specifiek gemelde voorvallen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ruggenmerginfarct, paraplegie, corticale blindheid en beroerte. Deze ernstige neurologische voorvallen werden gemeld met en zonder gebruik van fluoroscopie. De veiligheid en doeltreffendheid van epidurale toediening van corticosteroïden werd niet vastgesteld, en corticosteroïden zijn niet goedgekeurd voor dit gebruik.

STRIKTE ANTISEPTISCHE TECHNIEK IS GEBODEN.

Celestone Chronodose bevat twee esters van betamethason waarvan er één, betamethasonnatriumfosfaat, snel uit de plaats van injectie verdwijnt. Bijgevolg moet de arts, bij gebruik van dit product, rekening houden met het feit dat deze oplosbare fractie van Celestone Chronodose een systemisch effect kan hebben.

Corticosteroïden zijn niet aangewezen voor de behandeling van hyaliene-membranenziekte na de geboorte. In geval van profylactische behandeling van hyaliene-membranenziekte bij prematuren, mag men geen corticosteroïden toedienen aan zwangere vrouwen met pre-eclampsie of eclampsie, of wanneer er tekenen zijn van placentaire laesies.

Intramusculaire injecties van corticosteroïden moeten diep in de massa van de grotere spieren gedaan worden om lokale weefselatrofie te vermijden.

Intramusculaire toediening van Celestone Chronodose moet met voorzichtigheid gebeuren bij patiënten met idiopathische trombocytopenische purpura.

De toediening van corticosteroïden in weke weefsels of een intralaesionale of intra-articulaire toediening kan zowel systemische als lokale effecten veroorzaken.

Een onderzoek van elk mogelijk aanwezig gewrichtsvocht is noodzakelijk om septische processen uit te sluiten. Lokale injectie van een corticosteroïd in een vooraf geïnfecteerd gewricht moet vermeden worden. Een duidelijke vermeerdering van pijn gepaard met lokale zwelling, verdere beperking van gewrichtsbeweging, koorts en malaise, doen septische artritis vermoeden. Als de diagnose van sepsis bevestigd wordt, moet men een geschikte antimicrobiële behandeling starten.

Corticosteroïden mogen niet geïnjecteerd worden in onstabiele gewrichten, geïnfecteerde zones of intervertebrale ruimten. Herhaalde injecties in gewrichten met osteoartritis kan gewrichtsbeschadiging verhogen. Het rechtstreeks injecteren van corticosteroïden in de peessubstantie moet vermeden worden omdat uitgesteld verschijnen van peesbreuk opgetreden is.

In zeldzame gevallen hebben zich anafylactoïde/anafylactische reacties met een kans op shock voorgedaan bij patiënten die een parenterale corticosteroïdentherapie kregen. Er moeten passende voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van allergische reacties op corticosteroïden.

Bij corticosteroïdentherapie van lange duur moet er bij de overgang van parenterale naar orale toediening rekening gehouden worden met de mogelijke voordelen en risico's.

Glucocorticosteroïden kunnen bepaalde infectietekenen maskeren en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Onder invloed van glucocorticosteroïden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken.

Aanhoudend gebruik kan aanleiding geven tot posterieure subcapsulaire cataract (vooral bij kinderen), tot glaucoom met mogelijk schade aan de gezichtsenuwen, en kan secundaire ooginfecties te wijten aan schimmels of virussen verergeren. Oftalmologische onderzoeken moeten regelmatig gedaan worden, vooral bij therapie van lange duur (meer dan 6 weken).

Matige en hoge dosissen corticosteroïden kunnen tot een verhoging van de bloeddruk, een retentie van water en zout en een toename van de kaliumexcretie leiden. Een natriumarm dieet en kaliumsupplementen kunnen worden overwogen. Alle corticosteroïden verhogen de calciumexcretie.

PATIËNTEN ONDER CORTICOSTEROÏDENTHERAPIE MOGEN DE VOLGENDE BEHANDELINGEN NIET ONDERGAAN:

- VACCINATIE TEGEN VARIOLA;
- ANDERE IMMUNISATIEPROCEDURES (VOORAL BIJ HOGE DOSERING) VANWEGE MOGELIJKE NEUROLOGISCHE COMPLICATIES EN EEN TEKORT AAN ANTILICHAAMRESPONS.

Patiënten die corticosteroïden krijgen als vervangingstherapie (bijvoorbeeld ziekte van Addison) mogen wel geïmmuniseerd worden.

Patiënten, vooral kinderen, die behandeld worden met immunosuppressieve dosissen corticosteroïden, moeten gewaarschuwd worden om elke blootstelling aan varicella of mazelen te vermijden.

Corticosteroïdentherapie bij actieve tuberculose zou moeten beperkt blijven tot de gevallen van plots optredende of uitgezaaide tuberculose waarbij het corticosteroïd samen met een geschikte anti-tuberculosebehandeling gebruikt wordt.

Als corticosteroïden aangewezen zijn bij patiënten met latente tuberculose of tuberculine-reactiviteit, dan is nauwlettende observatie nodig gezien reactivatie van de ziekte kan optreden. Gedurende aanhoudende corticosteroïdentherapie moeten de patiënten chemoprophylaxe krijgen. Als rifampicine gebruikt wordt in een chemoprophylactisch programma, dan moet de versterkende werking ervan op de metabole hepatische klaring van corticosteroïden in acht genomen worden. Aanpassing van de corticosteroïdendosis kan vereist zijn.

De door het geneesmiddel veroorzaakte secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan worden tegengegaan door de dosering geleidelijk te verminderen. Deze relatieve insufficiëntie kan na staking van de therapie nog enkele maanden aanhouden; mocht er zich tijdens die periode een stresstoestand voordoen, dan dient de hormoontherapie opnieuw ingesteld te worden. Aangezien de mineralocorticosteroïdensecretie gestoord kan zijn, dienen een mineralocorticosteroïd en/of zout gelijktijdig toegediend te worden.

Glucocorticosteroïden hebben een verhoogde werking in geval van hypothyroïdie of cirrose.

Gezien het risico van corneaperforatie, dienen glucocorticosteroïden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend.

Bestaande emotionele onstabieleit en psychotische neigingen kunnen door corticosteroïden verergeren.

Voorzichtig gebruik bij:

Niet-specifieke ulceratieve colitis - Dreigende perforatie van een abces of andere pyogene infecties - Diverticulitis - Intestinale anastomose - Gastro-duodenaal ulcus - Nierinsufficiëntie - Hypertensie - Osteoporose - Myastenia gravis.

Daar corticosteroiden bij zuigelingen en kinderen de groei kunnen verstoren en endogene corticosteroidenproductie kunnen inhiberen, moet hun groei en ontwikkeling bij langdurige therapie nauwlettend gevolgd worden.

Corticosteroiden kunnen soms de motiliteit en de hoeveelheid spermatozoa veranderen bij sommige patiënten.

Gevallen van peesbreuk werden gemeld wanneer corticosteroiden en fluoroquinolonen afzonderlijk werden toegediend. Gelijktijdige toediening zou het risico bijgevolg kunnen verhogen.

De patiënt dient in het bijzonder gecontroleerd te worden in de volgende gevallen: tuberculose, herpes simplex ocularis, glaucoma, acute psychosen, actief of latent maagulcus, Cushing-syndroom, nierinsufficiëntie, hypertensie, osteoporose, diabetes, psychotische neigingen, virale en bacteriële infecties, hartfalen, moeilijk te behandelen epilepsie, groeivertraging, diverticulitis, recente intestinale anastomose, trombo-embolische of tromboflebitische diathese, myastenia gravis, zwangerschap.

Celestone Chronodose bevat benzalkoniumchloride. Deze stof kan huidreacties en irritaties uitlokken.

Celestone Chronodose bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch (waaronder intranasaal, geïnhaald en intraoculair) gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken van visuele stoornissen waaronder, cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

De resultaten van een enkelvoudige, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met een ander corticosteroïde, methylprednisolon hemisuccinaat, wezen op een toename van vroege mortaliteit (na 2 weken) en late mortaliteit (na 6 maanden) bij patiënten met craniaal trauma die methylprednisolon hadden gekregen, in vergelijking met placebo. De oorzaken van de mortaliteit in de methylprednisolon-groep zijn niet vastgesteld.

Natrium

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

Benzalkoniumchloride

Dit middel bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride in elke 1 ml multidose flacon wat overeenkomt met 0,2 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddeleninteracties

De associatie met fenobarbital, rifampicine, fenytoïne of efedrine kan het metabolisme van de corticosteroiden verhogen met een verminderd therapeutisch effect als gevolg.

Bij patiënten die tegelijk behandeld worden met een corticosteroid en een oestrogeen, moet gelet worden op het optreden van overmatige corticosteroïde effecten.

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden en cardiotonische glycosiden kan het gevaar voor hartaritmieën of digitalistoxiciteit als gevolg van hypokaliëmie vergroten. Het komt vaak voor dat patiënten die cardiotonische glycosiden nemen, ook diuretica gebruiken die een kaliumdepletie veroorzaken; in dat geval is het noodzakelijk de kaliëmie te bepalen. Corticosteroiden kunnen de kaliumdepletie als gevolg van amfotericine B vergroten. Bij alle patiënten die één van deze geneesmiddelencombinaties nemen, moet nauw worden toegekeken op de serumelektrolyten, in het bijzonder de kaliëmie.

Het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en anticoagulantia van het coumarinetype kan de anticoagulerende effecten vergroten of verminderen, wat een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan maken.

Corticosteroiden kunnen de concentraties van salicylaatbloedspiegels doen dalen. In geval van hypoprotrombinemie moet men voorzichtig zijn met het toedienen van acetylsalicylzuur tijdens een corticosteroidtherapie.

Gelijktijdig gebruik van niet-steroidale inflammatoire farmaca of alcohol kan het risico op het ontwikkelen van een gastro-intestinale ulcus vergroten of een bestaande maagzweer verergeren.

Bij diabetici is het soms noodzakelijk de dosis orale antidiabetica of insuline aan te passen gezien het intrinsieke hyperglykemiserende effect van glucocorticosteroiden.

Gelijktijdig gebruik van somatotropine kan de respons op dit hormoon inhiberen. Doses betamethason van meer dan 300 tot 450 µg (0,3 tot 0,45 mg) per vierkante meter lichaamsoppervlakte per dag moeten vermeden worden gedurende de toediening van somatotropine.

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

Andere vormen van interacties

Laboratoriumtestinteracties

Corticosteroiden kunnen de nitroblauw-tetrazolium-test voor bacteriële infectie beïnvloeden en valse negatieve resultaten opleveren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde dierproeven hebben aangetoond dat hoge doses glucocorticosteroiden, toegediend tijdens de zwangerschap, foetale misvormingen kunnen veroorzaken.

Bij gebrek aan adequate teratologische studies bij de mens, mogen glucocorticosteroiden tijdens de zwangerschap, de borstvoedingsperiode en bij vrouwen op vruchtbare leeftijd, slechts worden toegepast nadat de verwachte positieve effecten van deze geneesmiddelen zijn afgewogen tegen de mogelijke risico's voor moeder, embryo en foetus.

Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat profylactisch gebruik van corticosteroïden na de 32^e zwangerschapsweek nog altijd controversieel is. De arts moet dan ook de voordelen en de mogelijke risico's voor moeder en foetus afwegen bij gebruik van corticosteroïden na de 32^e zwangerschapsweek.

Corticosteroïden zijn niet aangewezen bij de behandeling van hyaliene-membranenziekte na de geboorte.

In geval van een profylactische behandeling van hyaliene-membranenziekte bij prematuren mogen geen corticosteroïden worden toegediend aan zwangere vrouwen met pre-eclampsia of eclampsia, of met symptomen van placentabeschadiging.

Pasgeborenen van moeders die aanzienlijke doses corticosteroïden toegediend kregen tijdens de zwangerschap, moeten zorgvuldig onderzocht worden om mogelijke tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie of een mogelijk, hoewel zeer zeldzaam congenitaal cataract op te sporen.

Borstvoeding

Corticosteroïden worden in de moedermelk uitgescheiden.

Gezien Celestone Chronodose bijwerkingen kan veroorzaken, moet er bij kinderen die borstvoeding krijgen een beslissing genomen worden om ofwel de borstvoeding ofwel de toediening van corticosteroïden stop te zetten, rekening houdend met het belang van het corticosteroïd voor de moeder.

Vrouwen die corticosteroïden gedurende de zwangerschap toegediend kregen, moeten gedurende en na de weeën en tijdens de bevalling gecontroleerd worden op bijnierschorsinsufficiëntie ten gevolge van de stress veroorzaakt door de geboorte.

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

Hoewel gezichtsstoornissen in zeldzame gevallen kunnen optreden, moeten patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen hierover geïnformeerd worden.

4.8 Bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen met Celestone Chronodose, die dezelfde zijn als die van andere corticosteroïden, zijn afhankelijk van zowel de dosis als de duur van de behandeling.

Als bijwerkingen van corticosteroïden in het algemeen wijzen we vooral op de volgende effecten

Verstoring van het vocht- en elektrolytenevenwicht

Natriumretentie, kaliumverlies, hypokaliëmische alkalose, waterretentie, congestief hartfalen bij gevoelige patiënten, hypertensie.

Musculoskeletair

Spierswakte, verlies van spiermassa, osteoporose, vertebrale fracturen door verslapping, aseptische necrose, peesbreuk, steroïdenmyopathie, pathologische breuk, onstabiele gewrichten, verergering van de symptomen bij myasthenia.

Gastro-intestinaal

Hik, maagulcus met mogelijke perforatie en hemorrhagie, pancreatitis, abdominale uitzetting, ulceratieve oesophagitis.

Dermatologisch

Huidatrofie, vertraagde wondheling, dunne kwetsbare huid, petechieën en ecchymosis, overgevoelighedsreacties, allergisch dermatitis, angioneurotisch oedeem.

Neurologisch

Convulsies, verhoogde intracraniale druk (pseudo-hersentumor), vertigo, hoofdpijn.

Endocrien

Onregelmatige menstruatie, Cushing-syndroom, onderdrukking van de groei bij kinderen, onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, verminderde tolerantie voor koolhydraten, reactivatie van latente diabetes mellitus, toename van de behoefte aan insuline of orale hypoglykemiërende geneesmiddelen bij diabetici.

Oftalmologisch

Posterieur subcapsulair cataract, verhoogde intra-oculaire druk, glaucoma, exophthalmus, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Metabolisch

Negatieve stikstofbalans door eiwitkatabolisme, lipomatose, gewichtstoename.

Psychiatrisch

Euforie, onstabiel humeur, persoonlijkheidsstoornissen en ernstige depressie met manifeste psychotische verschijnselen, slapeloosheid.

Andere

Anafylactische of allergische reacties, hypotensieve of shock-achtige reacties kunnen zich voordoen.

DE VOLGENDE BIJKOMENDE REACTIES WERDEN GEMELD MET PARENTERALE CORTICOSTEROIDENTHERAPIE:

Zeldzame gevallen van blindheid geassocieerd met intralaesionale therapie rond het hoofd en gezicht, hyper- of hypopigmentatie, subcutane en cutane atrofie, steriel absces, exacerbatie na intra-artculaire injectie, Charcot-arthropathie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute overdosering met glucocorticosteroiden, inclusief betamethason, leidt niet tot levensbedreigende situaties.

Behalve bij extreme doseringen, is het weinig waarschijnlijk dat een excessieve glucocorticosteroidendosering van enkele dagen schadelijke gevolgen zal hebben bij afwezigheid van specifieke contra-indicaties zoals bij diabetes mellitus, glaucoma, actieve maagzweer, of bij toediening van geneesmiddelen zoals digitalis, coumarine-anticoagulantia of kaliumsparende diuretica.

Chronische overdosering kan aanleiding geven tot de iatrogene ziekte van Cushing (facies lunata, onmacht, amenorroe).

Maatregelen

Complicaties als gevolg van de metabolische effecten van het corticosteroid of als gevolg van de schadelijke effecten van de basisziekte of van de onderliggende ziektes, alsook verwickelingen te wijten aan geneesmiddeleninteracties, moeten een aangepaste behandeling krijgen. Handhaaf een geschikte vloeistofinname en controleer elektrolyten in serum en urine, met speciale aandacht voor de natrium-/kaliumbalans. Behandel het elektrolytenonevenwicht indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïd voor systemisch gebruik, glucocorticosteroïd, ATC-code: H02A B01.

Betamethason is een synthetisch glucocorticosteroïd (9 alfa-fluoro-16 bètamethylprednisolon). Betamethason bezit een sterke anti-inflammatoire, immunosuppressieve en anti-allergische werking.

Betamethason vertoont geen klinisch significante mineralocorticosteroïde effecten.

Glucocorticosteroïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke cytoplasmatische receptoren. Deze complexen dringen dan door de celkern, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de proteïnesynthese van verschillende enzymen die uiteindelijk verantwoordelijk worden geacht voor de effecten bij systemisch gebruik van glucocorticosteroïden. Naast hun belangrijke invloed op het inflammatie- en immuunproces, beïnvloeden de glucocorticosteroïden eveneens het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme. Ten slotte hebben ze eveneens een invloed op het cardiovasculair systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

Invloed op het inflammatie- en immuunproces

De anti-inflammatoire, immunosuppressieve en anti-allergische eigenschappen van de glucocorticosteroïden zijn verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van de therapeutische toepassingen. De belangrijkste aangrijpingspunten van deze eigenschappen zijn: een vermindering van de immuunactieve cellen ter hoogte van de ontstekingshaard, een verminderde vasodilatatie, een stabilisatie van de lysosomale membranen, inhibitie van de fagocytose, een verminderde productie van prostaglandines en verwante stoffen.

De anti-inflammatoire werking is ongeveer 25 keer sterker dan deze van hydrocortison en 8 tot 10 keer sterker dan deze van prednisolon (op basis van het gewicht). 100 mg hydrocortison zijn equivalent aan 4 mg betamethason.

Invloed op het koolhydraat- en eiwitmetabolisme

Glucocorticosteroïden stimuleren het eiwitkatabolisme. De vrijgekomen aminozuren worden in de lever via het neoglycogeneseproces omgezet in glucose en glycogeen. De glucoseopname in perifere weefsels vermindert, wat aanleiding kan geven tot hyperglycemie en glucosurie, vooral bij patiënten met aanleg voor diabetes.

Invloed op het vetmetabolisme

Glucocorticosteroïden werken lipolytisch. Deze lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen. Bovendien hebben zij een lipogenetisch effect dat vooral optreedt ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Het geheel van deze effecten heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

De maximale farmacologische werking van corticosteroïden verschijnt na de maximale bloedspiegel, hetgeen erop zou wijzen dat de meeste effecten van deze geneesmiddelen eerder het resultaat zijn van een wijziging van de enzymenactiviteit dan van een rechtstreekse inwerking van het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Betamethasondinatriumfosfaat en betamethason acetas worden geabsorbeerd vanuit de lokale injectieplaats en veroorzaken zowel lokale als systemische, therapeutische en andere farmacologische effecten.

Betamethasondinatriumfosfaat is goed oplosbaar in water en wordt in het lichaam gemetaboliseerd tot betamethason, het biologisch actieve corticosteroid. 4 mg betamethasondinatriumfosfaat is equivalent aan 3 mg betamethason.

Betamethason acetaat, bijna onoplosbaar in water, is gesuspendeerd in Celestone Chronodose. Dit ester wordt traag gehydrolyseerd vanuit de injectieplaats.

Na orale en parenterale toediening is de plasmahalfwaardetijd van betamethason > 5 uur. De biologische halfwaardetijd ligt tussen 36 en 54 uur. Na IM injectie van betamethasondinatriumfosfaat wordt de piek plasmaconcentratie na 60 minuten bereikt. Dit corticosteroid wordt bijna volledig uitgescheiden gedurende de eerste dag. De farmacologische activiteit duurt verder na verdwijning van meetbare plasmaconcentraties.

Betamethason wordt gemetaboliseerd in de lever. Betamethason bindt zich voornamelijk aan albumine. Bij patiënten met leverziekten is de klaring trager dan bij normale personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, benzalkoniumchloride, water voor injecties, stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na de eerste opening: de chemische en fysische stabiliteit in gebruik werd aangetoond voor een periode van 7 dagen tussen 20°C en 25°C.

Eenmaal geopend, kan het product bewaard worden tot maximum 7 dagen tussen 20°C en 25°C.

Andere bewaartijden en bewaarcondities zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Schudden voor gebruik

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 1 injectieflacon multidose van 1 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

BE032891

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 maart 1967
Datum van laatste verlenging: 13 September 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2021