

Base file : NAT/H/0777/03/IB/146/G – addition Heist as Drug Product manufacturing, packaging and release site
Updated with: NAT/H/777/03/IB/152 – PI update regarding dose-ml-drops conversion information

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celestone 0,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 0,5 mg betamethason.

Hulpstoffen met bekend effect:

Glycerol (E422) – 600 mg/ml

Propyleenglycol (E1520) - 310 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor orale toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celestone druppels voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van diverse endocrinologische aandoeningen, aandoeningen van spieren en skelet, collagenosen, dermatologische, allergische, oftalmologische, respiratoire, reumatologische en neoplastische aandoeningen, en andere aandoeningen die in aanmerking komen voor een behandeling met corticosteroiden.

Een behandeling met corticosteroiden is een aanvulling op de conventionele behandeling.

Endocrinologische aandoeningen

Primaire of secundaire bijnierinsufficiëntie, congenitale bijnierhyperplasie, niet-suppuratieve thyroïditis en hypercalciëmie in verband met kanker.

Aandoeningen van spieren en skelet

Als aanvullende behandeling van korte duur om de patiënt te helpen een acute aanval of een opflakking door te komen bij reumatische psoriasis, reumatoïde polyartritis (bepaalde specifieke gevallen vereisen een onderhoudsbehandeling met een lage dosis), ankyloserende spondylartritis, acute en subacute bursitis, niet-specifieke acute tenosynovitis, jicht, acuut gewrichtsreuma en synovitis.

Collagenosen

Bij een opflakking of als onderhoudsbehandeling in bepaalde specifieke gevallen van lupus erythematosus disseminatus, acute reumatische carditis, sclerodermie en dermatomyositis.

Dermatologische aandoeningen

Pemphigus, herpetiforme bulleuze dermatitis, ernstig multiform erytheem (syndroom van Stevens-Johnson), exfoliatieve dermatitis, mycosis fungoides, ernstige psoriasis, allergisch eczeem (chronische dermatitis), urticaria.

Allergische aandoeningen

Behandeling van ernstige of invaliderende allergische aandoeningen die niet reageren op verschillende aangewezen conventionele behandelingen, zoals seizoengebonden of chronische allergische rhinitis, bronchiaal astma (met inbegrip van status asthmaticus), contactdermatitis, atopische dermatitis (neurodermitis), geneesmiddelenreacties en serumziekte.

Oftalmologische aandoeningen

Ernstige acute en chronische inflammatoire allergische aandoeningen van het oog en de adnexa, zoals allergische conjunctivitis, keratitis, acute marginale ulcera van de cornea, zoster ophthalmicus, iritis en iridocyclitis, chorioretinitis, diffuse uveitis posterior en choroiditis, neuritis van de nervus opticus, sympathische oftalmie, centrale retinitis en retrobulbaire neuritis.

Respiratoire aandoeningen

Symptomatische sarcoïdose, syndroom van Loeffler dat niet reageert op andere behandelingen, berylliose en fulminante of gedissemineerde longtuberculose voor zover een geschikte antituberculeuze chemotherapie wordt ingesteld.

Hematologische aandoeningen

Secundaire idiopathische trombocytopenie bij volwassenen, verworven (auto-immune) hemolytische anemie, erythroblastopenie (aregeneratieve anemie), congenitale aplastische (erytroïde) anemie en transfusiëreacties.

Neoplastische aandoeningen

Palliatieve behandeling van leukemieën en lymfomen bij volwassenen, evenals acute leukemie bij kinderen.

Oedemateuze aandoeningen

Inductie van een diurese of een remissie van een proteïnurie in geval van een nefrotisch syndroom zonder uremie van idiopathische aard of als gevolg van een lupus erythematosus, angioneurotisch oedeem.

Diverse

Tuberculeuze meningitis met subarachnoïdaal blok of dreigend blok, in combinatie met een passende antituberculeuze chemotherapie, colitis ulcerosa en Bell-verlamming.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DE DOSERING IS VERSCHILLEND EN MOET AAN DE INDIVIDUELE BEHOEFTE VAN DE PATIENT AANGEPAST WORDEN OP BASIS VAN DE TE BEHANDELEN AANDOENING, DE ERNST ERVAN EN DE RESPONS VAN DE PATIENT.

Dosering

Gezien de mogelijke bijwerkingen moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden.

De dosis Celestone druppels voor oraal gebruik kan worden voorgeschreven in ml of in aantal druppels. De onderstaande tabel is een conversietabel die in ml en aantal druppels de equivalentie van de dosis betamethason in microgram weergeeft.

Dosis betamethason (mg)	Hoeveelheid in milliliter (ml)	Aantal druppels
0,05	0,1	4
0,1	0,2	8
0,125	0,25	10
0,150	0,3	12
0,2	0,4	16
0,25	0,5	20
0,3	0,6	24
0,375	0,75	30
0,4	0,8	32
0,450	0,9	36
0,5	1,0	40

Wijze van toediening

Toediening eenmaal per dag: ter bevordering van de therapietrouw kan de totale dagelijkse onderhoudsdosis in één keer 's ochtends worden ingenomen. Dit sluit dichterbij het circadiaans ritme en inhibeert de hypothalamus-hypofyse-bijnieras minder.

Indien na een redelijke periode geen bevredigende klinische respons wordt bereikt, moet de toediening van Celestone druppels voor oraal gebruik gestaakt worden en moet een andere geschikte therapie worden gekozen.

Bij een gunstige respons moet de gepaste onderhoudsdosis bepaald worden door de initiële dosis geleidelijk en met kleine stapjes en geschikte intervallen te verminderen tot de laagste dosis wordt bereikt waarbij nog een bevredigende klinische respons optreedt.

Als bij een chronische aandoening een periode van spontane verbetering optreedt, moet de behandeling gestopt worden door de dosis geleidelijk te verminderen. Een langdurige behandeling mag nooit abrupt gestopt worden wegens het gevaar voor acute bijnierinsufficiëntie (zie de rubriek Bijzondere voorzorgen).

Wanneer de patiënt blootgesteld wordt aan stress die niet in verband staat met de te behandelen aandoening, kan een verhoging van de dosis noodzakelijk zijn.

Gezien de lange biologische halveringstijd (36 tot 54 uur) van betamethason en de daarmee gepaard gaande onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, wordt niet aanbevolen dit corticosteroid om de twee dagen toe te dienen.

Als een langdurige orale toediening noodzakelijk is, dient een doseringsschema te worden overwogen met toediening van een matig krachtig corticosteroid (o.a. prednison, prednisolon of methylprednisolon) om de twee dagen.

De initiële dosis bij volwassenen varieert van 0,25 mg tot 8 mg per dag afhankelijk van de aard van de aandoening. Voor minder ernstige aandoeningen zal een lage dosis normalerwijs voldoende zijn, terwijl bij bepaalde patiënten een hogere initiële dosis vereist is. De initiële dosis moet behouden of aangepast worden tot een bevredigende respons wordt verkregen.

Pediatische patiënten

De initiële dosis bij kinderen varieert van 17,5 tot 250 µg (0,0175 tot 0,25 mg) per kg lichaamsgewicht per dag of van 0,5 mg tot 7,5 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag.

De dosering voor baby's en kinderen moet bepaald worden op basis van dezelfde overwegingen als voor volwassenen, eerder dan op basis van de leeftijd of het gewicht.

Dosisaanbevelingen voor de volgende aandoeningen:

Reumatoïde polyartritis en andere reumatische aandoeningen

Een initiële dagelijkse dosis van 1 tot 2,5 mg wordt aanbevolen tot een goede respons wordt verkregen, wat doorgaans binnen 3 tot 4 dagen het geval is, of gedurende een periode van 7 dagen. Hoewel het doorgaans niet noodzakelijk is hogere dosissen toe te dienen, kunnen deze noodzakelijk zijn om de gewenste initiële respons te induceren. Als binnen 7 dagen geen enkele respons wordt verkregen, moet de diagnose herzien worden. Als een gunstige respons is verkregen, moet de dosis verminderd worden met 0,25 mg om de twee of drie dagen, tot een adequate onderhoudsbehandeling is bepaald, d.i. doorgaans 0,5 tot 1,5 mg per dag. Voor de behandeling van acute jichtaanvallen, volstaat het de behandeling nog enkele dagen na het verdwijnen van de symptomen voort te zetten. Bij patiënten met reumatoïde polyartritis sluit een behandeling met corticosteroiden de eventuele noodzaak van bijkomende ondersteunende maatregelen niet uit.

Acuut gewrichtsreuma

De initiële dagdosis ligt tussen 6 en 8 mg. Zodra de aandoening doeltreffend onder controle is gebracht, moet de totale dagdosis verminderd worden met 0,25 mg tot 0,5 mg per dag, tot een bevredigende onderhoudsdosis wordt bereikt. De behandeling wordt met deze dosis gedurende 4 tot 8 of meer weken voortgezet. Als de behandeling wordt stopgezet, moet zij in geval van een reactivatie van de aandoening opnieuw ingesteld worden.

Bursitis

In het begin wordt aanbevolen 1 tot 2,5 mg per dag in afzonderlijke innamen toe te dienen. Doorgaans wordt binnen 2 of 3 dagen een bevredigende klinische respons verkregen, waarna de dosis gedurende enkele dagen geleidelijk wordt verminderd alvorens de behandeling stop te zetten. Doorgaans is slechts een behandeling van betrekkelijk korte duur vereist. In geval van recidief is een tweede behandelingskuur aangewezen.

Status asthmaticus

Een toediening van 3,5 tot 4,5 mg per dag gedurende 1 of 2 dagen kan vereist zijn om de aanval te stoppen. Vervolgens wordt de dosis om de andere dag met 0,25 tot 0,5 mg verminderd tot de onderhoudsdosis wordt bereikt of tot de behandeling gestopt wordt.

Refractair chronisch astma

In het begin wordt doorgaans 3,5 mg per dag toegediend (soms is een hogere dosis noodzakelijk) tot een bevredigende respons wordt verkregen of gedurende een willekeurige periode van 7 dagen. Vervolgens wordt de dosis met 0,25 tot 0,5 mg per dag verminderd tot een bevredigende onderhoudsdosis wordt bereikt.

Refractaire hooikoorts (pollinosis)

De behandeling moet gericht zijn op het verlichten van de symptomen in het piekseizoen. De eerste dag wordt 1,5 tot 2,5 mg in afzonderlijke innamen toegediend, waarna de totale dagdosis met 0,5 mg per dag verminderd wordt tot de symptomen terugkeren. Vervolgens wordt de dosis aangepast en de behandeling gedurende het piekseizoen (doorgaans niet langer dan 10 tot 14 dagen) met deze dosis voortgezet, waarna zij moet worden stopgezet. Celestone druppels voor oraal gebruik is bedoeld als bijkomende behandeling bij een andere geschikte anti-allergische behandeling, voor zover dit noodzakelijk blijkt te zijn.

Lupus erythematosus disseminatus

Hoewel soms hoge dosissen moeten worden toegediend om een bevredigende respons te verkrijgen, vormt een dosis van 1 tot 1,5 mg driemaal per dag gedurende verschillende dagen doorgaans een adequate initiële behandeling. Vervolgens wordt de dosis in stappen verlaagd tot een adequate onderhoudsbehandeling wordt verkregen (doorgaans tussen 1,5 en 3 mg per dag).

Dermatologische aandoeningen

De initiële dosis ligt tussen 2,5 en 4,5 mg per dag totdat de aandoening doeltreffend onder controle wordt gebracht, waarna de dagelijkse dosis met 0,25 tot 0,5 mg om de 2 of 3 dagen verminderd wordt tot een bevredigende onderhoudsdosis wordt bereikt.

Bij spontaan genezende en kortdurende aandoeningen kan de behandeling doorgaans zonder gevaar voor recidieven gestopt worden als het ziekteproces gedurende verschillende dagen onder controle is. Voor aandoeningen die een langdurige behandeling vereisen, kunnen de dosisschema's variëren. Het verdient aanbeveling de recente literatuur te raadplegen voor meer gegevens over de behandeling van deze aandoeningen.

Inflammatoire oogaandoeningen

De initiële behandeling bedraagt 2,5 tot 4,5 mg per dag in verschillende innamen tot een bevredigende respons wordt bereikt of gedurende een willekeurige periode van 7 dagen, waarbij de kortste van deze twee perioden moet worden gekozen. Voor chronische aandoeningen waarvoor een continue behandeling noodzakelijk is, wordt de dosis vervolgens met 0,5 mg per dag verminderd tot de

onderhoudsdosis wordt bereikt. Voor acute of doorgaans spontaan genezende aandoeningen wordt de behandeling na een passende tussentijd gestopt.

Genito-adrenaal syndroom

De dosis moet individueel aangepast worden om in de urine een normale concentratie van 17-ketosteroiden te verkrijgen. De doeltreffende dosis ligt doorgaans tussen 1 en 1,5 mg per dag in verschillende innamen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor corticosteroiden

Celestone druppels voor oraal gebruik is tegenaangewezen bij:

- oculaire herpes simplex;
- primair glaucoom;
- acute psychosen;
- infecties met virussen, bacteriën of schimmels.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De posologie moet zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Als corticosteroiden langdurig moeten worden toegediend, moet de dosis de kleinst mogelijke zijn die nog een klinisch effect heeft.

De dosis moet aangepast worden volgens de evolutie van de aandoening, de individuele respons op de behandeling en de mate van blootstelling van de patiënt aan stressfactoren zoals infectie, trauma of chirurgische ingreep.

Wanneer de dosis plotseling niet meer toegediend wordt of snel verminderd wordt tijdens een langdurige behandeling met zeer hoge dosissen, zelfs na korte tijd, of als de behoefte aan corticosteroiden stijgt (als gevolg van stress zoals infectie, trauma, chirurgische ingreep), kan acute bijnierschorsinsufficiëntie optreden. De dosis moet dan ook geleidelijk worden verminderd. In geval van stress kan het noodzakelijk zijn opnieuw corticosteroiden toe te dienen of de dosis ervan te verhogen. Het geleidelijk verminderen van de dosis dient dus onder strikt medisch toezicht te gebeuren. Na het stopzetten van een langdurige behandeling of een behandeling met hoge dosissen kan het nodig zijn de patiënt nog 1 jaar lang te blijven volgen.

De symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn: malaise, spierzwakte, mentale stoornissen, lethargie, spier- en botpijn, afschilfering van de huid, dyspnoe, anorexie, nausea, braken, koorts, hypoglykemie, hypotensie, dehydratatie, zelfs overlijden als gevolg van het abrupt afbreken van de behandeling.

De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit het toedienen van corticosteroiden, water, natriumchloride en glucose.

Specifieke risicogroepen

Gezien de glucocorticoïde eigenschappen van betamethason (omzetting van eiwitten in glucose) mogen diabetici slechts gedurende zeer korte tijd en onder strikt medisch toezicht met betamethason behandeld worden.

Het glucocorticoïde effect is versterkt bij patiënten met hyperthyroïdie of cirrose.

Het gebruik moet worden vermeden in geval van oculaire herpes simplex (absolute contra-indicatie) gezien het risico op corneaperforatie.

Een behandeling op basis van corticosteroiden kan gepaard gaan met het optreden van psychotische stoornissen. Een bestaande aanleg voor emotionele of psychotische instabiliteit kan door een behandeling op basis van corticosteroiden verergerd worden.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- niet-specifieke colitis ulcerosa, dreigende perforatie, abces of een andere pyogene infectie;
- diverticulitis, intestinale anastomose, gastroduodenaal ulcus;
- nierinsufficiëntie;
- hypertensie;
- osteoporose;
- myasthenia gravis.

Aangezien de complicaties van een behandeling met corticosteroiden afhankelijk zijn van de toegediende dosis en de duur van de behandeling, moeten de voordelen en de risico's voor elke patiënt worden afgewogen ten aanzien van de dosis en de duur van de behandeling.

Corticosteroiden kunnen sommige tekens van infecties maskeren en kunnen het opsporen van een infectie bemoeilijken. Als gevolg van de verminderde weerstand kunnen nieuwe infecties tijdens de behandeling optreden.

Langdurig gebruik kan de oorzaak zijn van een posterieur subcapsulair cataract (vooral bij kinderen) of een glaucoom met mogelijke beschadiging van de nervus opticus, en kan secundaire ooginfecties als gevolg van schimmels of virussen verergeren.

Regelmatig oftalmologisch onderzoek is noodzakelijk, vooral bij langdurige behandeling (meer dan 6 weken).

Matige en hoge dosissen corticosteroiden kunnen de oorzaak zijn van een toename van de bloeddruk, retentie van water en zout en een toename van de kaliumexcretie. Deze effecten doen zich minder voor met synthetische derivaten, behalve bij hoge dosissen. Een zoutarme voeding en kaliumsupplementen kunnen worden overwogen. Alle corticosteroiden verhogen de excretie van calcium.

PATIENTEN DIE BEHANDELD WORDEN MET CORTICOSTEROÏDEN MOGEN DE VOLGENDE BEHANDELINGEN NIET ONDERGAAN:

- VACCINATIE TEGEN VARIOLA,
- ANDERE IMMUNISATIEPROCEDURES (VOORAL BIJ HOGE DOSIS) WEGENS DE MOGELIJKE NEUROLOGISCHE COMPLICATIES EN DE ONDERDRUKKING VAN DE ANTISTOFFENRESPONS.

Vaccinatie is wel toegestaan bij patiënten die corticosteroiden als substitutiebehandeling krijgen (bv. ziekte van Addison).

Patiënten en vooral kinderen die immunosuppressieve dosissen corticosteroiden krijgen, moeten gewaarschuwd worden dat ze elke blootstelling aan varicella of mazelen moeten vermijden.

Bij actieve tuberculose moet de behandeling met corticosteroiden voorbehouden worden aan gevallen van tuberculose die plotseling optrad of zich snel verspreidde, waarvoor het corticosteroid gebruikt wordt in combinatie met een geschikte antituberculeuze behandeling.

Wanneer de corticosteroiden worden toegediend aan patiënten met latente tuberculose of een tuberculinereactiviteit, moet dat onder strikt medisch toezicht gebeuren wegens het risico op reactivering van de ziekte. Tijdens een langdurige behandeling met corticosteroiden moeten de patiënten behandeld worden met een chemotherapeutikum. Als rifampicine gebruikt wordt als chemotherapeutikum, moet er rekening gehouden worden met de verhoogde klaring van corticosteroiden uit de lever. Het is soms noodzakelijk om de dosis corticosteroiden aan te passen.

Aangezien corticosteroïden de groei van zuigelingen en kinderen kunnen verstoren en de endogene productie van corticosteroïden kunnen remmen, moet de groei en de ontwikkeling bij langdurige behandeling nauwlettend gevolgd worden.

Corticosteroïden kunnen bij sommige patiënten een invloed hebben op de motiliteit en het aantal spermatozoa.

Gevalen van peesruptuur werden gemeld wanneer corticosteroïden en fluoroquinolonen afzonderlijk werden toegediend. Bijgevolg kan gelijktijdige toediening het risico verhogen.

Een bijzonder toezicht op de patiënt is noodzakelijk in de volgende gevallen: actieve of latente maagulcus, syndroom van Cushing, nierinsufficiëntie, hypertensie, osteoporose, diabetes, psychotische neigingen, virale, bacteriële en schimmelinfecties, hartinsufficiëntie, moeilijk te behandelen epilepsie, vertraagde groei, diverticulitis, recente intestinale anastomose, trombo-embolische of tromboflebitische neigingen, myasthenia gravis, overgevoeligheid voor betamethason, voor andere corticosteroïden of voor één van de bestanddelen van het preparaat, zwangerschap.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch (waaronder intranasaal, geïnhaleerd en intraoculair) gebruik van corticosteroïden. 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 corticosteroïden.

Celestone druppels voor oraal gebruik bevat natrium

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

Celestone druppels voor oraal gebruik bevat sinaasappelsmaakstof met ethanol

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Celestone druppels voor oraal gebruik bevat glycerol

Glycerol kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

De combinatie met fenobarbital, rifampicine, fenytoïne of efedrine kan het metabolisme van corticosteroïden stimuleren en bijgevolg het therapeutische effect verminderen.

De combinatie met oestrogenen moet gevolgd worden omdat oestrogenen het effect van corticosteroïden versterken.

Een combinatie met diuretica zoals thiaziden en furosemide kan de hypokaliëmie verhogen.

Gelijktijdige toediening van corticosteroïden en cardiotonische glycosiden kan het risico op hartritmestoornissen of digitalisintoxicatie wegens hypokaliëmie vergroten. Patiënten die behandeld worden met cardiotonische glycosiden gebruiken vaak ook diuretica die een kaliumdepletie veroorzaken. In dat geval is het noodzakelijk de kaliëmie te bepalen. De kaliumdepletie als gevolg van amfotericine B kan door corticosteroïden vergroot worden. Patiënten die één van deze combinaties gebruiken, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op de elektrolytenhuishouding in het serum, vooral de kaliumconcentratie in het bloed.

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden en coumarine-anticoagulantia kan de anticoagulerende effecten vermeerderen of verminderen zodat een aanpassing van de dosis vereist kan zijn. Bij patiënten die een combinatie van anticoagulantia en glucocorticoiden krijgen, moet gedacht worden aan de mogelijkheid van een gastro-intestinaal ulcus als gevolg van de corticosteroiden en aan een grotere gevaar voor interne bloedingen.

Een combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen of alcohol kan het risico op gastro-intestinaal ulcus vergroten of een bestaand ulcus verergeren.

De plasmaconcentratie van salicylverbindingen kan verlagen door gebruik van corticosteroiden. Voor de behandeling van hypoprotrombinemie moet acetylsalicylzuur met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden in combinatie met corticosteroiden.

Bij diabetici kan de toediening van glucocorticoiden de behoefte aan insuline verhogen. Combinatie van glucocorticoiden en thiazidediuretica kan het risico op glucose-intolerantie verhogen.

Bij diabetici kan een aanpassing van de dosis van orale antidiabetica of insuline noodzakelijk zijn wegens de intrinsieke hyperglykemiërende activiteit van glucocorticoiden.

De combinatie met somatotropine kan de respons op dit hormoon inhiberen. Dosissen betamethason van meer dan 300 tot 450 µg (0,3 tot 0,45 mg) per m² lichaamsoppervlakte en per dag moeten tijdens een behandeling met somatotropine vermeden worden.

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

Interacties met laboratoriumtests

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

Bij patiënten die met corticosteroiden behandeld worden moet hiermee ook rekening worden gehouden bij de interpretatie van parameters en biologische tests (huidtests, schildklierhormoonspiegels,...).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien er niet voldoende onderzoek is verricht naar het effect van corticosteroiden op de voortplanting bij de mens, moet het gebruik ervan tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode zorgvuldig afgewogen worden in het licht van de voordelen en de potentiële risico's van het geneesmiddel voor de moeder, de foetus of het kind.

Kinderen van moeders die behandeld werden met hoge dosissen corticosteroiden tijdens de zwangerschap, moeten nauwlettend gevolgd worden om tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie op te sporen. Aangezien corticosteroiden de placentabarière passeren, moeten deze kinderen onderzocht worden om een congenitaal cataract, dat zeer zeldzaam is maar mogelijk kan optreden, te kunnen opsporen.

Borstvoeding

Corticosteroiden passeren de placentabarière en gaan in de moedermelk over.

Vrouwen die tijdens de zwangerschap met corticosteroïden werden behandeld, moeten tijdens en na de weeën en tijdens de bevalling gevolgd worden om bijnierschorsinsufficiëntie als gevolg van de stress van de bevalling op te sporen.

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

Voorzichtigheid is geboden in verband met de centrale effecten bij toediening van hoge dosissen (euforie, slapeloosheid) en de gezichtsstoornissen bij langdurige behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die met Celestone druppels voor oraal gebruik werden waargenomen zijn dezelfde als die ook met andere corticosteroïden worden waargenomen en zijn afhankelijk van zowel de dosis als de duur van de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen doorgaans verminderd of vermeden worden door de dosis te verminderen.

Een behandeling met hoge dosissen corticosteroïden van korte duur leidt doorgaans tot minder bijwerkingen dan een langdurige behandeling met lage dosissen.

Bijnierschorsinsufficiëntie, die omkeerbaar is maar die verschillende maanden kan aanhouden, kan het gevolg zijn van het abrupt afbreken van de behandeling met corticosteroïden of van zeer grote stress zoals een chirurgische ingreep, een infectie of een trauma na de behandeling.

Een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie door geneesmiddelen kan het gevolg zijn van het te snel stoppen van een behandeling met corticosteroïden en kan voorkomen worden door een geleidelijke vermindering van de dosis. Deze relatieve insufficiëntie kan gedurende verschillende maanden na het stopzetten van de behandeling aanhouden. Als zich in deze periode een toestand van stress voordoet, moet de behandeling met corticosteroïden opnieuw ingesteld worden. Als de patiënt al corticosteroïden krijgt, is het mogelijk dat de dosis moet worden verhoogd. De secretie van mineralocorticoiden kan verminderd zijn. In dat geval moeten zout en/of mineralocorticoiden tegelijkertijd worden toegediend.

Bijwerkingen van corticosteroïden in het algemeen omvatten vooral:

Water en elektrolyten

Natrium- en waterretentie, kaliumdepletie, retentie van vocht, hypokaliëmie, alkalose, hartritmestoornissen bij gevoelige patiënten als gevolg van een te grote kaliumdepletie, hypertensie. Betamethason heeft geen klinisch significante mineralocorticoiden effecten; het effect op de natrium- en waterretentie is minder groot dan dat van hydrocortison en is zeldzaam bij de gebruikelijke therapeutische dosissen.

Musculo-skelettair

Spierswakte, verlies van spiermassa, verergering van de myasthenische symptomen in geval van myasthenie, osteoporose met soms intense botpijnen en spontane fracturen, aseptische botnecrose (femur- en humeruskop), peesruptuur, myopathie als gevolg van corticosteroïden, pathologische fracturen.

Dermatologisch

Atrofia cutanea, vertraagde wondheling, petechiae, ecchymose, overgevoelighedsreacties, allergische dermatitis, broze en dunne huid, angioneurotisch oedeem, erythema faciale, toegenomen transpiratie, urticaria.

Gastro-intestinaal

Maagulus met mogelijk perforatie en bloeding, pancreatitis, abdominale distensie, ulceratieve oesophagitis, hik.

Neurologisch

Convulsies, euforie, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, cefalalgie, toename van de intracranieële druk (pseudo-hersentumor).

Psychiatrisch

Euforie, humeurswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen, zware depressie, overmatige prikkelbaarheid, slapeloosheid, psychotische reacties met name bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis.

Oftalmologisch

Cataract, verhoogde intra-oculaire druk, glaucoom, toename van de intracranieële druk (pseudo-hersentumor, zie: neurologisch), exoftalmie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Endocrinologisch

Klinische symptomatologie van het syndroom van Cushing met "moon face", acne, menstruatie- en libidostoorningen, verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica bij diabetici, remming van de foetale groei of de groei bij kinderen door een inhibitie van de DNA-synthese en de celdeling, verminderde tolerantie voor koolhydraten, openbaring van latente diabetes mellitus, secundaire remming van de hypofyse en de bijnierschors, hetgeen vooral schadelijk is in geval van stress (zoals trauma, chirurgische ingreep en ziekte).

Metabolisch

Negatieve stikstofbalans door proteïnedegradatie, lipomatose, gewichtstoename.

Immunologisch

Corticosteroïden kunnen de oorzaak zijn van een inhibitie van huidtests, het maskeren van symptomen van een infectie en het activeren van latente infecties, maar ook van een verminderde weerstand tegen infecties, met name infecties als gevolg van mycobacteriën, tuberculose, *Candida albicans* en virussen.

Andere

Anafylactische of allergische reacties, hypotensieve reacties of shockreacties kunnen zich voordoen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Een acute overdosering met glucocorticoïden, met inbegrip van betamethason, brengt het leven van de patiënt niet in gevaar.

Behalve bij extreem hoge dosissen, zal een overdosering van glucocorticoïden gedurende enkele dagen doorgaans geen schadelijke gevolgen hebben, voor zover geen specifieke contra-indicaties aanwezig zijn zoals diabetes, glaucoom, een actief maagulcus, of bij behandeling met middelen zoals digitalis, coumarine-anticoagulantia of diuretica die een kaliumdepletie veroorzaken.

Chronische overdosering leidt tot een iatrogeen syndroom van Cushing.

Behandeling

De behandeling bij overdosering bestaat erin de patiënt te doen braken of een maagspoeling uit te voeren. Complicaties die veroorzaakt zijn door de metabolische effecten van het corticosteroïd of door de schadelijke effecten van de onderliggende ziekte, moeten op geschikte wijze behandeld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Betamethason is een synthetisch glucocorticoïd (9 alfa-fluoro-16 bèta-methylprednisolon) met krachtige anti-inflammatoire en immunosuppressieve eigenschappen, waarvan de belangrijkste werkingsmechanismen nog niet bekend zijn.

Bij de mens vertoont betamethason een 25-maal grotere glucocorticoïde (anti-inflammatoire) activiteit dan hydrocortison.

Bij orale toediening is 0,75 mg betamethason equivalent met 20 mg hydrocortison.

Betamethason heeft geen klinisch significante mineralocorticoïde effecten. Het effect op de natrium- en waterretentie is kleiner dan dat van hydrocortison en doet zich bij de gebruikelijke therapeutische dosis zelden voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Betamethason wordt na orale toediening geresorbeerd en is werkzaam.

Bloedspiegels

- Aanwezigheid in het bloed: 20 min. na orale toediening
- Piekplasmaconcentratie: 2 u na orale toediening
- Plasmahalveringstijd na één enkele dosis: van 3 u tot 5 u
- Excretie: 24 u
- Biologische halveringstijd: 36 u tot 54 u

Betamethason wordt in de lever gemetaboliseerd. Bij patiënten met leveraandoeningen verloopt de klaring derhalve langzamer dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Biologische beschikbaarheid

De biologisch actieve concentratie van het corticosteroïd wordt meer bepaald door de vrije concentratie dan door de totale concentratie.

Betamethason bindt zich hoofdzakelijk met albumine en is minder aan eiwitten gebonden dan hydrocortison. Het heeft een langere halveringstijd (> 5 u) dan hydrocortison (1,5 u).

Er is geen enkel verband tussen de concentratie van corticosteroïden in het bloed en de therapeutische effecten aangezien de farmacodynamische effecten langer aanhouden dan de tijd waarbinnen de plasmaconcentraties kunnen worden gemeten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520) – glycerol (E422) - sucralose – citroenzuur– dinatriumfosfaat– sinaasappelsmaakstof – fosforzuur – natrium hydroxide - gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
De druppels voor oraal gebruik, oplossing mogen gebruikt worden tot 3 maanden na eerste opening.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flessen met 30 ml. De flessen worden gesloten met een polypropyleenschroefdop met polyethyleen breekkring. Een polypropyleen pipet met maatstrepen voorzien van een polyvinyl chloride samendrukbaar peertje voor opzuiging, is geïncorporeerd in de schroefdop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BE033442
BE662328

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 1966
Datum van laatste verlenging: 13 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2023