

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELESTAN® Depot

2,7 mg/ml + 3 mg/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Betamethasonacetat (Ph.Eur.), Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)

Jede Ampulle zu 1 ml enthält:

3,0 mg Betamethasonacetat (Ph.Eur.) (entsprechend 2,7 mg Betamethason)

3,945 mg Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) (entsprechend 3 mg Betamethason)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

CELESTAN Depot enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intraartikuläre Injektionen:

- nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen und persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken
- Arthritis bei Pseudogicht/Chondrokalzinose
- aktivierte Arthrose
- verschiedene akute Formen der Periarthropathia humeroscapularis

Infiltrationstherapie:

- Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung)
- Nicht-bakterielle Bursitis
- Periarthropathien, Insertionstendopathien
- Engpass-Syndrome bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen
- Enthesitiden bei Spondyloarthritis

Pneumologische Indikationen:

- CELESTAN Depot ist indiziert zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls, wenn die systemische Verabreichung eines Glukokortikoids erforderlich, eine intravenöse Verabreichung nicht möglich und eine orale Gabe nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist.
- CELESTAN Depot ist außerdem zur Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche nach Abschluss eines Amnioninfektionssyndromes angezeigt.

Die intradermale bzw. intraläsionale Injektion ist bei bestimmten Hauterkrankungen angezeigt, wie:

- örtlich begrenzte hypertrophische infiltrierte Läsionen von Lichen ruber planus
- psoriatische Plaques
- Granuloma anulare
- Neurodermitis (Lichen simplex chronicus)
- Keloide

- diskoider Lupus erythematoses
- Necrobiosis lipoidica
- Alopecia areata

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CELESTAN Depot darf nicht intravenös oder subkutan injiziert werden. Vor der Anwendung ist die Ampulle zu schütteln.

CELESTAN Depot muss unbedingt unter aseptischen Bedingungen injiziert werden. Das Hautgebiet soll operationsmäßig vorbereitet werden.

Intraartikuläre Injektion bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen der Gelenke

Die Dosis richtet sich nach der Größe des Gelenks:

Einzel dosis	
Sehr große Gelenke (Hüfte)	1,0–2,0 ml
Große Gelenke (Knie, Sprunggelenke, Schulter)	1,0 ml
Mittelgroße Gelenke (Ellenbogen, Handgelenk)	0,5–1,0 ml
Kleine Gelenke (metacarpophalangeal, interphalangeal, sternoclavicular)	0,25–0,5 ml

Eine Untersuchung der Gelenkflüssigkeit sollte erfolgen, um einen septischen Prozess auszuschließen. Eine lokale Injektion in ein infiziertes Gelenk sollte vermieden werden.

Eine merkliche Verstärkung der Schmerzen und eine lokale Schwellung, ferner eine Einschränkung der Beweglichkeit des Gelenks, Fieber und Unwohlsein deuten auf eine septische Arthritis hin. Wenn die Diagnose einer Sepsis bestätigt wird, ist eine adäquate antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Kortikosteroide sollten nicht in instabile Gelenke, infizierte Bereiche oder Zwischenwirbelräume injiziert werden. Wiederholte Injektionen in Gelenke, die von Osteoarthritis betroffen sind, können die Gelenkerstörung beschleunigen. Direkte Injektionen von Kortikosteroiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da diese im späteren Verlauf zu Sehnenrupturen führen können.

Nach einer intraartikulären Kortikosteroid-Therapie und entsprechender symptomatischer Besserung sollte der Patient eine übermäßige Belastung dieses Gelenks vermeiden.

Intraläsionale, intrabursale und periartikuläre Injektion bzw. Infiltrationstherapie bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bindegewebes

Die Einzeldosis beträgt 0,25–1 ml CELESTAN Depot.

Für den Erfolg der Behandlung ist es wichtig, dass der Ort der stärksten Schmerzempfindlichkeit bei Druck oder Bewegung genau festgestellt wird. In diesen werden 0,25 bis 1 ml CELESTAN Depot möglichst gleichmäßig injiziert. Sind mehrere Schmerzareale nachweisbar, werden auch diese infiltriert. Injektionen in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden.

Subkutane Injektionen können zu aseptischen Fettgewebsnekrosen führen.

Bei Bursitis sind 0,5 ml bis 1 ml CELESTAN Depot erforderlich, meistens mehrere Injektionen.

Bei Synovialzyste wird nach Punktion versucht, Exsudat abzusaugen. Anschließend werden 0,25 ml bis 0,5 ml CELESTAN Depot injiziert und ein Druckverband angelegt.

Bei Sudeckscher Atrophie erfolgt die Infiltration periartikulär und muss eventuell nach 5 bis 7 Tagen wiederholt werden.

Bei Ganglion: Punktion der Zyste, Entleerung, Injektion von CELESTAN Depot, Kompressionsverband.

Bei aseptischen Entzündungen kann CELESTAN Depot in Schleimbeutel, Synovialzysten, Ganglien, Muskelansätze und Sehnencheiden (nicht in die Sehnen) injiziert werden.

Bei Epikondylitis humeri (Tennisellenbogen), Tendopathien, Weichteilrheumatismus etc. wird in das Gebiet der größten Schmerzhaftigkeit fächerförmig infiltriert.

Intramuskuläre Anwendung:

Akuter Asthmaanfall: Bei Erwachsenen werden 2 ml (= 11,4 mg Betamethason) CELESTAN Depot intramuskulär verabreicht.

Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Es werden 2 x 2 ml CELESTAN Depot im Abstand von 24 Stunden intramuskulär injiziert. Die Wirkung hält für 7 Tage an. Danach ist ggf. eine Wiederholung der Therapie zu erwägen.

Glukokortikoide wie Betamethason fördern die fetale Lungenreife über eine beschleunigte Surfactant-Synthese in den Alveolen. Dabei besteht eine Indikation für die Gabe von CELESTAN Depot, z.B. bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche. Es empfiehlt sich, mindestens 24 Stunden vor der Geburt 2 ml CELESTAN Depot i.m. zu injizieren. Zweckmäßiger ist es, die Prophylaxe in zwei Einzelgaben von je 2 ml, beginnend 48–72 Stunden vor der Geburt, einzuleiten.

24 Stunden nach der ersten Applikation von 2 ml können weitere 2 ml injiziert werden (Gesamtdosis 4 Ampullen CELESTAN Depot).

Gegebenenfalls erfolgt eine Wiederholung des Behandlungszyklus.

Bei gleichzeitiger Tokolyse muss die Flüssigkeitszufuhr u.U. reduziert werden. Die Prophylaxe mit CELESTAN Depot ist u.a. bei einem Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten < 2 angezeigt.

Ist eine operative Entbindung indiziert, so empfiehlt sich die prophylaktische Gabe eines fertig gelösten Betamethasons.

Intramuskuläre Injektionen von Kortikosteroiden sollten tief intragluteal injiziert werden, um eine lokale Gewebeatrophie zu vermeiden. Eine intramuskuläre Injektion sollte bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura vorsichtig durchgeführt werden.

Intradermale bzw. intraläsionale (nicht subkutan) Injektionen bei Hauterkrankungen wie örtlich begrenzte hypertrophische infiltrierte Läsionen von Lichen ruber planus, psoriatische Plaques, Granuloma anulare, Neurodermitis (Lichen simplex chronicus), Keloide, diskoider Lupus erythematoses, Necrobiosis lipoidica, Alopecia areata

Es dürfen nicht mehr als 0,2 ml/cm² Hautfläche verwendet werden, pro Behandlung nicht mehr als 1 ml.

Bei Mischung mit einem Lokalanästhetikum (Lidocain) wird eine entsprechend größere Menge der Mischung verwendet.

Der Abstand der einzelnen Infiltrationen soll mindestens 3 cm betragen, für gewöhnlich im Abstand von 6 cm (da der Wirkstoff sich zentrifugal verteilt).

Wiederholung in 10- bis 30-tägigem Abstand je nach Reaktion. Die gleiche Stelle sollte nicht vor 10 Tagen erneut behandelt werden, andernfalls besteht die Gefahr des Auftretens von Nekrosen.

Auf streng intradermale Infiltration ist zu achten, denn subkutane Infiltrationen können zu Hautatrophie führen.

Anwendung von Lokalanästhetika

Wird die Kombination mit einem Lokalanästhetikum gewünscht, kann CELESTAN Depot in der Spritze mit einem Lokalanästhetikum ohne Adrenalinzusatz, z.B. mit 1%igem oder 2%igem Lidocainhydrochlorid oder einem anderen Lokalanästhetikum zu gleichen Teilen gemischt werden (Lokalanästhetika, die Parabene oder Phenol enthalten, sind zu vermeiden). Dabei werden z.B. 0,5 ml CELESTAN Depot mit einer 1%igen Lidocain-Lösung auf 1 ml aufgefüllt. Pro Infiltration werden 0,5 bis 0,75 ml dieser Verdünnung verwendet.

Höchstmengen pro Sitzung: 2 ml der genannten Kombination von CELESTAN Depot.

Diese Lösung ist innerhalb einer Viertelstunde zu injizieren.

Zur Beachtung

Allgemein sollte die niedrigst mögliche Dosierung von Kortikosteroiden bei der Langzeittherapie angewendet werden. Eine eventuelle Dosisminderung sollte schrittweise erfolgen.

Dosisanpassungen können erforderlich sein aufgrund Remission oder Verschlechterung des Krankheitsprozesses, individuell unterschiedlichem Ansprechen des Patienten auf die Therapie oder wenn der Patient emotionalem oder physischem Stress ausgesetzt ist, wie z. B. bei schweren Infektionen, Operationen oder Verletzungen. Eine Überwachung kann bis zu einem Jahr nach Beendigung einer Langzeit- oder Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Kortikosteroide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Magen-Darm-Ulcera
- schwere Osteoporose
- psychiatrische Anamnese
- Herpes simplex, Herpes zoster, Varizellen, ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen
- Amöbeninfektion
- Systemmykosen
- Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenccephalitischen Form, Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Herpes ophthalmicus, Eng- und Weitwinkelglaukom

Beim hyalinen Membransyndrom („Atemnotsyndrom“) ist die Anwendung von CELESTAN Depot kontraindiziert bei nicht stabilisierter EPH-Gestose und beim Amnioninfektionssyndrom. *Post partum* ist die Anwendung von CELESTAN Depot nicht indiziert.

CELESTAN Depot ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt:

Bei gleichzeitiger Tokolyse muss unter Umständen die Flüssigkeitszufuhr reduziert werden. Neuere Daten zeigen, dass nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden nach Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer Early-onset-Sepsis besteht.

Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis, Niereninsuffizienz, Cushing-Syndrom, Hypertonie, Thrombophlebitis, Diabetes mellitus, unspezifischer ulcerativer Colitis mit drohendem Durchbruch, Abszess (Eiterung) oder anderer eitererzeugender Infektion, Divertikulitis, Ulcus pepticum in der Anamnese, kürzlich erfolgten Operationen des Magen-Darm-Traktes (Anastomosen), Osteoporose.

Nach der systemischen Anwendung von Kortikosteroiden wurde über das Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Acetylsalicylsäure sollte in Kombination mit Kortikosteroiden bei Hypoprothrombinämie mit Vorsicht verwendet werden.

Kortikosteroid-Therapie bei Patienten mit aktiver Tuberkulose sollte auf die Fälle begrenzt werden, in denen Kortikosteroide zur Beherrschung von fulminanter oder disseminierter Tuberkulose in Kombination mit einem angemessenen antituberkulotischen Behandlungsregime benötigt werden.

Wenn Kortikosteroide bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder positivem Tuberkulintest angewendet werden, ist eine sorgfältige Überwachung nötig, da es zum erneuten Ausbruch der Krankheit kommen kann. Bei einer länger dauernden Kortikosteroid-Therapie sollte eine Chemoprophylaxe durchgeführt werden. Falls Rifampicin zur Chemoprophylaxe verwendet wird, muss dessen beschleunigender Effekt auf die Metabolisierung von Kortikosteroiden beachtet werden; möglicherweise ist eine Anpassung der Kortikosteroiddosis nötig.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Während der Anwendung von CELESTAN Depot ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Patienten, insbesondere Kinder, die immun-suppressive Dosen von Kortikosteroiden erhalten, sollten den Kontakt mit Windpocken(Varizellen)- oder Masern-Infizierten vermeiden.

Während der Anwendung von Kortikosteroiden können neue Infektionen auftreten oder Symptome einer Infektion überdeckt werden. Eine verminderte Widerstandsfähigkeit kann auftreten und die Lokalisation von Infektionen erschwert sein. Des Weiteren können Sekundärinfekte durch Pilze oder Viren am Auge auftreten.

Während einer Behandlung mit Kortikosteroiden sollten Patienten nicht gegen Pocken geimpft werden sowie allgemein keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden. Insbesondere bei hohen Kortikosteroiddosen sollten auch andere Impfungen nicht vorgenommen werden, da die Gefahr von neurologischen Komplikationen und ausbleibender Antikörperbildung besteht.

Im Falle einer Substitutionstherapie mit Kortikosteroiden, z.B. bei Morbus Addison, kann jedoch eine Immunisierung durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Hypothyreose (Unterfunktion der Schilddrüse) sowie Leberzirrhose zeigen Kortikosteroide eine verstärkte Wirkung.

Da die Anwendung von Kortikosteroiden das Wachstum stören und die körpereigene Kortikosteroidproduktion unterbinden kann, sollte bei Kindern – besonders bei länger dauernder Anwendung – das Wachstum und die Entwicklung sorgfältig kontrolliert werden.

In seltenen Fällen traten bei Patienten unter parenteraler Therapie mit Kortikosteroiden schwere bis lebensbedrohliche anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen mit potenziellem Schock auf. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem auch über Fälle von Kreislaufversagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg berichtet. Bei Patienten mit bekannter allergischer Disposition oder mit allergischen Reaktionen auf Kortikosteroide in der Vorgeschichte sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Eine lokale Anwendung kann neben der lokalen Wirkung auch systemische Effekte zeigen. Die Möglichkeit systemischer Wirkungen von CELESTAN Depot muss vom behandelnden Arzt bei der Anwendung von CELESTAN Depot grundsätzlich beachtet werden.

Die potenzielle Wirkung von Betamethason auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System muss speziell bei Dauertherapie in Erwägung gezogen werden. Bei Verabreichung von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei zu geringen Injektionsintervallen, kann es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kommen.

Im Allgemeinen erfolgt die Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Funktion vollständig und unmittelbar nach Absetzen des Arzneimittels.

Bei zu schnellem Absetzen von Kortikosteroiden kann es zum Auftreten einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz kommen, was durch stufenweise Dosisreduktion verhindert werden kann. Eine solche relative Insuffizienz kann Monate über die Beendigung der Therapie hinaus anhalten; daher sollte beim Auftreten von Stress während dieser Phase die Kortikoidtherapie wieder aufgenommen werden. Falls der Patient bereits Kortikosteroide erhält, kann eine Dosiserhöhung nötig sein. Da die Mineralokortikoidsekretion ebenfalls beeinträchtigt sein kann, kann die Verordnung von Elektrolyten und/oder Mineralokortikoiden erforderlich sein.

Bei einer Langzeit-Kortikoidtherapie sollte ein Wechsel von der parenteralen zur oralen Gabe in Betracht gezogen werden, wobei möglicher Nutzen und Risiken gegeneinander abgewogen werden müssen.

Epidurale Injektion: Schwerwiegende neurologische Ereignisse, einige mit letalem Ausgang, wurden bei epiduraler Injektion von Kortikosteroiden berichtet. Die im Einzelnen berichteten Ereignisse umfassen unter anderem Rückenmarkinfarkt, Querschnittlähmung, Quadriplegie, Rindenblindheit und Schlaganfall. Diese schwerwiegenden Ereignisse wurden sowohl nach fluoroskopischer Untersuchung als auch ohne Anwendung dieses Verfahrens berichtet. Sicherheit und Wirksamkeit einer epiduralen Anwendung von Kortikosteroiden sind nicht erwiesen. Kortikosteroide sind für diese Art der Anwendung nicht zugelassen.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Die Ergebnisse einer einzelnen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie mit Methylprednisolon-Hemisuccinat, einem anderen Kortikosteroid, zeigten bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, die Methylprednisolon erhielten, eine im Vergleich zu Placebo höhere frühe (nach 2 Wochen) und späte (nach 6 Monaten) Mortalität. Die Ursachen der Mortalität in der Methylprednisolon-Gruppe wurden nicht ermittelt.

Die Anwendung von CELESTAN Depot kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

CELESTAN Depot enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Tabelle 1:

Herzglykoside:	Glykosidwirkung kann verstärkt werden.
Saluretika, Amphotericin B:	Es kann zu vermehrter Kaliumausscheidung kommen. Bei längerer Verabreichung sind Serumelektrolyte, insbesondere Kaliumspiegel, zu kontrollieren.
Antidiabetika:	Blutzuckersenkung vermindert.
Cumarin-Derivate:	Antikoagulanzen-Wirkung abgeschwächt oder verstärkt.
Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Ephedrin:	Kortikoidwirkung vermindert.
Salicylate:	Gastrointestinale Blutungsgefahr erhöht, Blutspiegel von Salicylaten erniedrigt.
Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika, Alkohol:	Blutungs- und Ulkusgefahr im Magen-Darm-Bereich erhöht.
Somatotropin:	Somatotropinwirkung vermindert.
Östrogene (z. B. östrogenhaltige Kontrazeptiva):	Kortikoidwirkung verstärkt (u. U. exzessiv).
Antibiotika:	Makrolide können die Kortikosteroid-Clearance vermindern.
Isoniazid:	Die Serumkonzentration von Isoniazid kann vermindert sein.
Ketoconazol:	Kortikoidwirkung verstärkt (u. U. exzessiv).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle 1

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Wechselwirkungen bei Labortests: Der Nitroblau-Tetrazolium-Test zum Nachweis einer bakteriellen Infektion kann zu falsch negativen Ergebnissen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine kontrollierten Studien zur Reproduktionstoxizität am Menschen vorliegen, sollte während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter der Nutzen der Behandlung gegen mögliche Risiken für Mutter und ungeborenes Kind sorgfältig abgewogen werden. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft hohe Dosen von Kortikosteroiden erhalten haben, sollten besonders beobachtet werden, ob sie Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz zeigen. Weiterhin sind sie auf das seltene Auftreten von kongenitalen (angeborenen) Katarakten zu untersuchen.

Studien haben ein erhöhtes Risiko neonataler Hypoglykämie in Folge pränataler Kurzzeitanwendung von Betamethason bei

Frauen mit dem Risiko einer späten Frühgeburt gezeitigt.

Stillzeit

Kortikosteroide passieren die Plazentaschranke und treten in die Muttermilch über, so dass eine Wachstumsverzögerung, eine Unterdrückung der körpereigenen Kortikoidproduktion und andere Nebenwirkungen auftreten können. Während der Behandlung soll daher nicht gestillt werden.

Die Mütter, die während der Schwangerschaft Kortikosteroide erhalten haben, sollten während und nach der Geburt wegen der damit verbundenen Stresssituation auf Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Anwendung von CELESTAN Depot kann es zu den für Kortikosteroide typischen Nebenwirkungen kommen, insbesondere bei höherer Dosierung und Langzeittherapie. In der Regel können diese Reaktionen durch eine Dosisreduktion aufgehoben oder abgeschwächt werden. Dies ist generell einem Absetzen des Präparates vorzuziehen.

Folgende Erkrankungen können auftreten: **Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Neuere Daten zeigen, dass nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden nach Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer Early-onset-Sepsis besteht.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natrium-Retention, Kalium-Verlust, hypokalämische Alkalose, Flüssigkeitsretention, bei prädisponierten Patienten Stauungs-herzinsuffizienz, Blutdruckerhöhung, gesteigerte Calciumausscheidung, Verminderung der Kohlenhydrat-Toleranz, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika. Negative Stickstoffbilanz aufgrund eines Protein-Katabolismus.

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Kortikoid-Myopathie, Muskelschwund, bei Patienten mit Myasthenia gravis Verstärkung der Symptome, Osteoporose, Wirbelfrakturen, aseptische Nekrose des Femur- und Humeruskopfes, Frakturen der langen Röhrenknochen, Sehnenrupturen, Gelenkinstabilität (nach wiederholten intraartikulären Injektionen).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Schluckauf, peptische Ulcera mit möglicher Perforation und Blutung, Pankreatitis, abdominale Erweiterung, ulcerative Ösophagitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Verzögerte Wundheilung, Hautatrophie, Hautverdünnung, Petechien und Ekchymosen, Gesichtserthem, verstärktes Schwitzen, Unterdrückung von Reaktionen gegenüber Hauttests, allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem.

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe, erhöhter intrakranieller Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri), Schwindel, Kopfschmerz.

Endokrine Erkrankungen

Menstruationsstörungen, Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), sekundäre, adrenokortikale und hypophysäre Nichtansprechbarkeit, besonders unter Stress sowie bei Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Krankheit; Wachstumsverzögerungen bei Behandlung von Kindern im Wachstumsalter bzw. beim ungeborenen Kind bei Behandlung von Schwangeren.

Augenerkrankungen

Hinterer subkapsulärer Katarakt (v. a. bei Kindern), erhöhter Augeninnendruck, Glaukom mit möglicher Schädigung des Sehnervs, Exophthalmus. Einzelfälle von Blindheit traten nach intraläsionaler Behandlung im Bereich des Gesichts bzw. Kopfes auf, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Euphorie, Stimmungsschwankungen, schwere Depression bis hin zu psychotischen Manifestationen, Persönlichkeitsveränderungen, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktoide oder Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Blutdruckabfall und Schockreaktionen, Hitzegefühl, Nachschmerz nach der Injektion (nach intraartikulärer Anwendung).

Ferner wurden beobachtet

Hyper- bzw. Hypopigmentation, subkutane und kutane Atrophien, steriler Abszess,

Charcot-artige Arthropathie. Veränderte Beweglichkeit und Anzahl der Spermien bei einigen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

CELESTAN Depot sollte nur in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Symptome

Bei der Injektion sehr hoher Dosen sind ernsthafte Schädigungen nicht zu erwarten, es sei denn, es wurden außergewöhnlich hohe Dosen appliziert oder bei dem Patienten liegen folgende Gegenanzeigen vor: Diabetes mellitus, Glaukom, akutes Magengeschwür, Einnahme von Digitalispräparaten, cumarinartigen, blutgerinnungshemmenden Mitteln oder Diuretika, durch die die Kaliumausscheidung erhöht ist.

Behandlung

Bei auftretenden Komplikationen sollte die jeweils angemessene Behandlung durchgeführt werden.

Auf eine entsprechende Flüssigkeitsaufnahme sollte geachtet und Elektrolytkonzentrationen im Serum und Urin – insbesondere von Natrium und Kalium – überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Elektrolytstörung behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid zur systemischen und lokalen Anwendung
ATC-Code: H02AB01

CELESTAN Depot ist die Kombination des Natriumsalzes eines leicht löslichen Phosphorsäure-Esters des Betamethasons mit einem schwerlöslichen Essigsäure-Ester desselben Kortikosteroids. Wirksam ist in beiden Fällen nach enzymatischer Ester-spaltung der freie Alkohol Betamethason. Betamethason ist ein fluoriertes Glukokortikoid, das eine etwa 25fach stärkere anti-entzündliche Wirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Cortisol besitzt. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente fehlt dagegen fast vollkommen.

Betamethason diffundiert wie alle Glukokortikoide durch die Zellmembranen und bindet an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Der Hormon-Rezeptorkomplex wird in den Zellkern übernommen und induziert die Biosynthese spezifischer Proteine, die die hormontypischen Zelleistungen vermitteln. Aufgrund dieses Mechanismus setzt die Wir-

kung auch bei parenteraler Anwendung verzögert ein und hält länger an, als es der Plasmahalbwertszeit entspricht.

Betamethason hat wie alle Glukokortikoide eine diabetogene Wirkung, eine katabole Wirkung sowie eine Wirkung auf den Fettstoffwechsel.

Therapeutisch von Bedeutung sind z. B. die antiproliferative Wirkung, die immunsuppressive (antiallergische) Wirkung und die antiphlogistische Wirkung.

Glukokortikoide induzieren in den Zielzellen die Synthese eines spezifischen Proteins, das Phospholipasen der Zellmembran hemmt, so dass bei Zellwandläsionen weniger Arachidonsäure zur Bildung der Entzündungsmediatoren zur Verfügung steht.

Glukokortikoide führen zu einer Verstärkung der Adrenalinwirkung auf Lipolyse und Gefäßtonus und zu erhöhter Erregbarkeit zentralnervöser Strukturen.

Glukokortikoide wie Betamethason fördern die Surfactant-Synthese in der fetalen Lunge.

Weitere Wirkungen einer exogenen Betamethason- bzw. Glukokortikoidzufuhr – besonders bei langfristiger Therapie – lassen sich über die Störung der hypophysären-hypothalamischen Regulationsmechanismen erklären.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die leicht lösliche Kortikosteroid-Komponente von CELESTAN Depot wird bei i.m. Applikation schnell resorbiert ($t_{max} = 60$ Minuten) und führt zu einem schnellen Wirkungseintritt, während die Langzeitwirkung durch den in Kristallform suspendierten schwerlöslichen Ester hervorgerufen wird. Der aus dem leicht löslichen Ester stammende Teil des Betamethasons wird zu 80 % während der ersten 2 Tage ausgeschieden, während das Betamethasonacetat langsam aus seinem Kristalldepot im Gewebe herausgelöst wird und deshalb noch nach 2 Wochen in messbarer Konzentration im Blut vorhanden ist.

Kortikosteroide werden in unterschiedlichen Maßen an Plasmaproteine gebunden, durch die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.

Betamethason hat eine Proteinbindung von 62,5 % (zum Vergleich Hydrokortison 89 %). Das Ausmaß der biologischen Wirksamkeit von Betamethason korrespondiert anscheinend eher mit dem nicht an Plasmaproteine gebundenen Anteil. Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Blutspiegel (total oder ungebunden) und Dauer der therapeutischen Wirksamkeit:

Während die Plasmahalbwertszeit von Betamethason ≥ 300 Minuten beträgt, wurde die biologische Halbwertszeit mit 36–54 Stunden ermittelt.

Bei Anwendung von CELESTAN Depot an gesunden Probanden kam es – ähnlich wie bei der Applikation des leicht löslichen Betamethasonderivats als Monosubstanz – durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf das Hypothalamus-Hypophysen-System zu einer Suppression des Plasmakortisolspiegels innerhalb von 30–60 Minuten. Dieser normalisiert sich innerhalb von 2–6 Tagen wieder. Die Be-

einflussung der 17-Hydroxycortikosteroid-Ausscheidung hielt 7–10 Tage an. Eine Besserung der Symptomatik tritt gewöhnlich innerhalb weniger Stunden (in einigen Fällen innerhalb einer Stunde) ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg*/kg)
Maus	peroral	1.460
Ratte	i.p.; i.v.; s.c.; i.m.	~ 900
Hund	i.m.	>> 100

* Angegeben als Betamethason

Chronische Toxizität

Spezielle Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium und Betamethasonacetat am Tier liegen nicht vor.

Ratten, die über 9 Monate täglich 0,05–1 mg/kg Betamethason peroral erhielten, zeigten erst in der höchsten Dosisgruppe Veränderungen, wie sie für Kortikosteroide typisch sind, wie Lymphopenie, Eosinopenie und Ansteigen der neutrophilen Blutkörperchen. Unerwartete toxische Effekte wurden nicht gefunden.

Kanzerogenität und Mutagenität

Betamethason zeigte negative Ergebnisse in Mutagenitätstests an Bakterien (*Salmonella* und *Escherichia*) und an Säugerkzellen (CHO/HGPRT).

Ein positives Ergebnis wurde im Chromosomenaberrationstest *in vitro* an Humanlymphozyten und ein uneindeutiges Ergebnis im Mikronukleustest *in vivo* am Knochenmark der Maus festgestellt. Dieses Wirkungsmuster gleicht dem von Dexamethason und Hydrokortison und wird als Wirkungsmerkmal der Kortikosteroid-Stoffklasse angesehen.

Langzeitstudien am Tier sind nicht durchgeführt worden, um das kanzerogene Potenzial von Betamethason festzustellen.

Reproduktionstoxizität

Betamethason zeigte bei parenteraler Applikation als Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium, in einer Dosierung, die der ein- bis zweifachen therapeutischen Dosis beim Menschen entsprach, teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen. Die am häufigsten auftretenden Missbildungen waren Gaumenspalten. Dosierungen im Bereich des 4–8-Fachen der therapeutischen Dosis erwiesen sich als embryolethal.

Für den Menschen sind solche Effekte jedoch nicht nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Benzalkoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Licht, Oxidationsmittel und stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Kortikoids.

CELESTAN Depot soll nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ausnahme

ist die gemeinsame Verabreichung mit Lokalanästhetika wie Lidocain.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Ampulle zu 1 ml Injektionssuspension

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionssuspension

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

Hinweise zur richtigen Entsorgung von nicht-verbrauchten Arzneimitteln sind unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung verfügbar.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH

Pestalozzistr. 31

80469 München

E-Mail: d poc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6450944.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

FACH-2000025-0000

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

