

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celestan biphas 5,7 mg/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 3,0 mg Betamethason (als Dinatriumphosphat) und 2,7 mg Betamethason (als Azetat).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,23 mg Natrium bzw. 0,2 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Klare farblose Lösung mit weißen suspendierbaren Partikeln, ohne Zeichen von Agglomerationen und frei von Fremdpartikel mit einem pH-Wert von 6,8 bis 7,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Celestan biphas ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische bzw. lokale Glucocorticoidtherapie ansprechen (falls erforderlich, zusätzlich zur Basistherapie), wenn eine orale bzw. lokale Behandlung nicht möglich oder unzureichend ist. Celestan biphas wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren angewendet.

Celestan biphas ist angezeigt bei:

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises:

- Intramuskuläre Anwendung:

Rheumatisches Fieber vor allem bei Manifestation als Carditis rheumatica (Endo-, Myo-, Peri- und Pancarditis rheumatica), hochaktive Phasen der chronischen Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) einschließlich Sonderformen wie Felty-Syndrom und Still-Syndrom, akute Schübe bei Morbus Bechterew (Spondylarthrit ankylopoetica) und Reiter-Syndrom (urethronkonjunktivo-synoviales Syndrom), weiters rheumatoide, akute gichtische und blitzartig verlaufende Manifestationen psoriatischer Arthritis.

- Intraartikuläre oder intrabursale Anwendung:

Degenerative und entzündliche nicht infektiöse Erkrankungen der Gelenke, wie: hochaktive Phasen der chronischen Polyarthrit (rheumatoide Arthritis), der Arthritis bei rheumatischem Fieber, der gichtischen Arthritis, der psoriatischen Arthritis, der posttraumatischen Arthritis, der Osteoarthritis (Arthritis bei Arthrosis deformans), zusätzlich bei orthopädischer Korrektur arthrotisch deformierter Gelenke.

Weitere Indikationen für intraartikuläre Anwendung oder Infiltrationstherapie:

Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung), Epikondylitis, Styloiditis, Periarthritis humeroscapularis, nicht bakterielle Bursitis, Kokzygodynie, Stumpfneuralgien, Brachialgie, Ischialgie, lumbagoartige Beschwerden, Distorsionen, Ganglion, Dupuytren-Kontraktur, Induratio penis plastica, Harnröhrenstriktur.

Allergischen Erkrankungen:

Schwere persistierende Formen des Asthma bronchiale (falls mit hochdosierten inhalativen Steroiden in Kombination mit anderen Controller-Arzneimitteln keine Asthmakontrolle erzielt wird), im Asthmaanfall und vor allem im Status asthmaticus, zur kurzfristigen Therapie von schweren Verlaufsformen einer Pollenallergie, einer allergischen Rhinitis, einer Rhinitis vasomotorica, Arzneimittelallergien und allergisch bedingter Hauterkrankungen wie z.B. Kontaktdermatitis.

Ausgedehnten, schweren und akuten Formen von folgenden Hauterkrankungen

- Intramuskuläre Anwendung:

Pemphigus vulgaris, Dermatitis exfoliativa, schwere Psoriasis (nur ausnahmsweise wegen Rebound-Effekt), schwere seborrhoische Dermatitis, Neurodermitis, generalisiertes Ekzem, Dermatitis herpetiformis, Erythrodermie und während einer Verschlechterung oder als Erhaltungstherapie in ausgewählten Fällen von Erythematodes disseminatus und visceralis.

- Intraläsionale Anwendung:

Keloide, lokalisierte hypertrophe, infiltrierte, entzündliche Läsionen von Lichen ruber, Lichen simplex chronicus, psoriatische Plaques, Granuloma anulare, Erythematodes chronicus discoides, Alopecia areata (ausnahmsweise bei schweren Formen), Necrobiosis lipoidica diabetorum.

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:

Kritische Phasen von Colitis ulcerosa, regionale Enteritis.

Nierenkrankheiten:

Nephrotisches Syndrom (in Abwesenheit einer Urämie) verursacht durch bestimmte Glomerulonephritiden.

Gefäßkrankheiten:

Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis Horton).

Erkrankungen des Respirationstraktes:

- Intramuskuläre Anwendung:

Morbus Boeck (Sarkoidose), Aspirationspneumonie, zur Kurzzeitbehandlung von chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD) bei Exazerbation (wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen), Hamman-Rich-Syndrom (diffuse progressive interstitielle Lungenfibrose), Berylliose, plötzlich ausbrechende oder disseminierte Lungentuberkulose, vor allem wenn Exsudation, übermäßige entzündliche und proliferative Reaktionen oder Toxinbildung trotz ausreichender Gaben von Chemotherapeutika nicht beherrscht werden können.

Endokrinen Störungen:

Substitutionstherapie (in Kombination mit einem Mineralocorticoid) bei primärer (Addison-Krankheit) und sekundärer (Sheehan-Syndrom) Nebennierenrinden-Insuffizienz sowie zur Hemmtherapie bei adrenogenitalem Syndrom.

Blut- und malignen Systemerkrankungen:

Erworbene hämolytische Autoimmunanämie, Agranulozytose, Purpura thrombocytopenica (Morbus Werlhof), vaskuläre Purpura (Purpura Schoenlein-Henoch), aplastische Anämie, Panmyelophthase, akute Lymphoblasten- und undifferenzierte Leukämie, Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin), Lympho- und Retikulosarkom, Lymphoblastomatose Brill-Symmers, Osteomyelosklerose, ausgedehnte Metastasierung maligner inkurabler Tumore wie Mamma- oder Prostata Karzinom, Hyperkalzämie (verbunden mit Malignomen).

Augenkrankheiten:

Meist subkonjunktivale und retrobulbäre Applikation bei:

Entzündungen und Immunopathien des vorderen und hinteren Augenabschnittes wie: Neuritis nervi optici (Retrobulbärneuritis), Iritis, Iridozyklitis, Chorioretinitis, Riesenzellarteriitis Horton (Arteriitis temporalis). Bei Herpes zoster Keratitis des Auges gemeinsam mit einem Virustatikum.

Respiratory Distress Syndrome (RDS):

zur prophylaktischen Behandlung des RDS vor der 32. Schwangerschaftswoche.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Glucocorticoide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist. Die Dosierung muss auf die spezifische Lage des Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der aufgetretenen Wirkung und der Corticoidverträglichkeit abgestimmt werden.

Dosierung

*intramuskuläre Injektion	Einzeldosis	Wiederholung
Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, Pollinosen	1,0 ml (Kinder 0,25 - 0,75 ml)	etwa wöchentlich (nach Bedarf)
Status asthmaticus	1-2 ml (Kinder 0,5 - 1,5 ml)	nach Bedarf
akute Bursitis, chronische Bursitis	1 ml	bei Bedarf nach einer Woche
Ischias	1 ml	bei Bedarf nach einer Woche
Erythematodes acutus	2 ml	etwa wöchentlich 1 ml
Psoriasis, Neurodermitis, Lichen ruber planus, Lichen simplex, Kontaktdermatitiden, Arzneimittelallergien	1 ml	falls erforderlich nach einer halben bis einer Woche gleiche Dosis

*intraartikuläre Injektion	Einzeldosis	Wiederholung
sehr große Gelenke (Hüfte)	1 - 2 ml	nach Bedarf (1-4 Wochen)
große Gelenke (Knie, Fuß, Schulter)	1 ml	
mittelgroße Gelenke (Ellbogen, Handgelenk)	0,5 - 1 ml	
kleine Gelenke (metacarpophalangeal, sternoclavicular, interphalangeal)	0,25 - 0,5 ml	

*lokale Infiltration (intrabursal, intratendineal, periartikulär)	Einzeldosis	Wiederholung
Bursitis	0,25 - 1 ml	nach Bedarf eventuell mit niedrigerer Dosis, insgesamt 3-4 Injektionen
Synovialzyste	0,25 - 0,5 ml	
Tendovaginitis, Tendinitis	0,5 ml	
Myositis, Fibrositis	0,5 - 1 ml	nach Bedarf
Epikondylitis	1 ml	
akute gichtische Arthritis	bis 1 ml	

*intralesionale/intradermale Injektion	Einzeldosis	Wiederholung
Psoriasis Alopecia areata, Eczema nummulare, Lichen ruber planus, Neurodermitis circumscripta, Erythematodes chronicus discoides, Keloide	etwa 0,2 ml/cm ² intradermal mit feiner Nadel injizieren (nicht s.c.)	nach Bedarf, nicht mehr als 1 ml/Woche

* Respiratory Distress Syndrome

Wenn eine Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche unabwendbar ist oder wenn es notwendig erscheint, die Wehen vor diesem Termin einzuleiten, sollen 2 ml Celestan biphasen intramuskulär zumindest 24 Stunden, vorzugsweise 48 - 72 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin verabreicht werden. Eine zweite Dosis (2 ml) soll, falls die Geburt noch nicht stattgefunden hat, 24 Stunden später gegeben werden. Post partum dürfen Glucocorticoide nicht zur Behandlung des Respiratory Distress Syndroms verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 6 Jahren ist die parenterale Verabreichung von Depot-Corticoiden kontraindiziert. Zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr ist die Anwendung nur bei vitaler Indikation angezeigt. Kinder benötigen teilweise deutlich höhere Glucocorticoiddosen als Erwachsene, um gleiche pharmakologische Wirkung zu erzielen. Daher müssen bei der Therapie von Kindern je nach Lebensalter unterschiedliche Dosisempfehlungen berücksichtigt werden. Bei Kindern werden üblicherweise zwischen 0,02 und 0,125 mg Betamethason/kg KG/Tag oder 0,6 - 3,75 mg Betamethason/m² Körperoberfläche alle 12-24 Stunden empfohlen. Aufgrund der wachstumshemmenden Wirkungen von Glucocorticoiden müssen Kinder während der Therapie genau überwacht werden.

Ältere Patienten benötigen keine geänderten Dosierungsrichtlinien.

Bei Patienten mit eingeschränkter **Leber-/Nierenfunktion** kommt es zu erhöhten Plasmaspiegeln von Glucocorticoiden aufgrund verlangsamter Metabolisierung. Aufgrund des veränderten Metabolismus reichen meist niedrigere Dosen, um die gleichen klinisch erwünschten Wirkungen zu erzielen.

Bei Patienten mit **Hypothyreose** kommt es zu einer verstärkten Glucocorticoidwirkung. Es muss daher entsprechend niedriger dosiert werden.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären, intraartikulären, intraläsionalen, intradermalen Anwendung, zur lokalen Infiltration (intrabursale, intratendineale, periartikuläre Anwendung).

Die Behandlungsdauer ist abhängig von Art und Schwere der Erkrankung und wird vom Arzt bestimmt.

Mit der tief intraglütäalen Anwendung kann die sonst mögliche Entstehung einer lokalen Gewebeatrophie weitestgehend vermieden werden. Nach der Injektion sollte ein steriler Tupfer 1 - 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle gepresst werden, um das Rücklaufen der Suspension in den Stichkanal zu vermeiden.

Bei der Lokalthherapie (intraartikulär, subläsional, intrafokal) sollte das Präparat abgesetzt und eine andere Therapie eingeleitet werden, wenn nach 3 – 5 Injektionen keine zufrieden stellende Reaktion erreicht wird.

Celestan biphasen muss bei der Lokalthherapie unter aseptischen Bedingungen appliziert werden und das Hautgebiet soll operationsmäßig vorbereitet werden.

Bei Ergüssen wird zunächst abpunktiert, um schnellere Schmerzfreiheit zu erreichen und das Corticoid nicht unnötig zu verdünnen.

Die unbeabsichtigte Injektion in periartikuläre Weichteile lässt den Effekt der intraartikulären Applikation vermissen; sie wirkt ähnlich wie eine intramuskuläre Injektion.

Bei wiederholter Anwendung sollte ein Injektionsintervall von 3 - 4 Wochen eingehalten werden.

ACHTUNG: Celestan biphasen darf nicht intravenös verabreicht werden!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Systemmykosen
- Magen- und Duodenalulzera
- höhergradige Osteoporose
- schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis)

- Virose, z.B. Varicellen, Herpes simplex des Auges, Herpes zoster (virämische Phase)
- Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form)
- HBsAg-positive chronisch aktive Hepatitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- bei Patienten mit idiopathischer thrombopenischer Purpura darf Celestan biphas nicht intramuskulär verabreicht werden
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach einer Schutzimpfung
- bei Psychosen in der Anamnese nur bei vitaler Indikation
- Infektionen im Applikationsbereich
- bei Kindern unter 6 Jahren ist die parenterale Verabreichung von Depot-Corticoiden kontraindiziert.
- Celestan biphas ist kontraindiziert bei präventiver Behandlung von RDS bei ungeborenen Kindern deren Mütter in der Schwangerschaft unter EPH Gestose, schwerer Plazentainsuffizienz, Amnioninfektionssyndrom, unklarer Temperaturerhöhung und Diabetes mellitus leiden. Celestan biphas ist kontraindiziert bei der Behandlung von RDS bei Neugeborenen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In jedem Fall sind die Risiken gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abzuwägen und die Beherrschung der Grundkrankheit anzustreben.

- Celestan biphas **nicht intravenös** verabreichen!
- Im Zusammenhang mit epiduraler Injektion wurden schwerwiegende neurologische Ereignisse, einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Im Speziellen umfassen diese berichteten Ereignisse Rückenmarksinfarkte, Paraplegie, Tetraplegie, kortikale Blindheit und Schlaganfall, sind jedoch nicht beschränkt auf die Genannten. Diese schwerwiegenden neurologischen Ereignisse wurden sowohl nach Verwendung von Fluoroskopie als auch ohne Einsatz einer fluoroskopischen Untersuchung berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer epiduralen Verabreichung von Corticosteroiden ist nicht erwiesen und Corticosteroide sind für diese Anwendung nicht zugelassen.
- 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.
- Seltene Fälle von anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktionen, die potenziell zu einem Schock führen könnten, sind bei Patienten mit parenteraler Corticosteroidtherapie aufgetreten. Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Corticosteroide in der Anamnese, sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
- Bei folgenden Erkrankungen sollte keine intraartikuläre Injektion erfolgen:
 - Bakterielle Arthritiden
 - Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks
 - Sehnenruptur
 - Instabilität des zu behandelnden Gelenks
 - Periartikuläre Kalzifikation
 - Charcot-Gelenk
 - Blutungsneigung (durch Antikoagulanzen oder spontan)
- Vor Beginn einer Glucocorticoidtherapie ist eine genaue Untersuchung erforderlich, insbesondere sind Magen- und Duodenalulzera auszuschließen.
- Zur Prophylaxe von Ulzera im Verdauungstrakt sind bei entsprechend disponierten Patienten Gaben von säurehemmenden Präparaten und eine sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgen/Gastroskopie) angezeigt.

- Bei jeder länger dauernden Glucocorticoid-Therapie sind regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers, der Blutgerinnung sowie röntgenologische Untersuchungen der Wirbelsäule und augenärztliche Kontrollen durchzuführen.
- Bei länger dauernder Behandlung sind, unabhängig von den krankheitsbedingten Kontrollen, abhängig von der Dosierung und der individuellen Ausgangslage des Patienten, in angemessenen Abständen Überwachungsmaßnahmen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen vorzunehmen.
- Eine länger dauernde Anwendung darf zur Vermeidung eines Glucocorticoid-Entzugssyndroms nicht abrupt abgesetzt werden. Es ist ausschleichend zu dosieren, eventuell unter ACTH-Gabe.
- Auch bei lokaler Anwendung, insbesondere bei hoher Dosierung, wiederholter Anwendung und bei Anwendung an größeren Gelenken sind die Nebenwirkungen und Gegenanzeigen einer systemischen Glucocorticoidtherapie zu beachten. Es muss so injiziert werden, dass Depots im subkutanen Fettgewebe vermieden werden.
- Vorsichtige Anwendung bei Myasthenia gravis.
- Glucocorticoide sollen nicht in infiziertes Gewebe, direkt in Sehnen oder in Zwischenwirbelräume injiziert werden.
Bei intraartikulären Injektionen sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen: nur kleine Dosis pro Injektion, Wiederholungsinjektion in das gleiche Gelenk nicht innerhalb von 4 Wochen, maximal 3-4 Injektionen pro Gelenk. Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glucocorticoiden in stark belasteten Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. Es ist wichtig, die Patienten genauestens anzuleiten, die symptomatisch gebesserten Gelenke nicht überzubelasten, solange die entzündlichen Prozesse noch anhalten.
- Celestan biphasic nicht im Gesicht anwenden und nicht in subkutanes Fettgewebe injizieren (es können aseptische Fettgewebsnekrosen entstehen).
- Wenn lokale oder systemische Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch) vorhanden sind, ist eine alleinige Therapie mit Celestan biphasic nicht angezeigt, aber es kann mit genügender Vorsicht in Verbindung mit einer antimikrobiellen Therapie verwendet werden.
- Während einer Corticosteroidbehandlung sollten Patienten nicht gegen Windpocken geimpft werden. Bei Patienten, die Corticosteroide in besonders hohen Dosen erhalten, sollten keine anderen Immunisierungen vorgenommen werden, da möglicherweise die Gefahr neurologischer Komplikationen und das Fehlen einer Antikörper-Reaktion besteht.
- Bei Patienten, die Corticosteroide als Ersatztherapie, z.B. bei Morbus Addison, erhalten, können jedoch Immunisierungen vorgenommen werden.
- Patienten und besonders Kinder unter immunsuppressiven Dosen von Corticosteroiden müssen vor Ansteckung mit Windpocken und Masern gewarnt werden. Wenn eine Exposition doch erfolgt ist, soll ärztliche Beratung eingeholt werden.
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, die eine längerdauernde Glucocorticoidtherapie erhalten, ist wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) einzulegen.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypothyreose oder Zirrhose, da dabei die Corticoidwirkung verstärkt wird.
- Strenge Indikationsstellung bei gleichzeitiger Therapie der Grunderkrankung von
 - Diabetes mellitus
 - Tuberkulose
 - akuten und chronisch bakteriellen und Amöbeninfektionen
 - Hypertonie
 - thromboembolischen Prozessen
 - Herz- und Niereninsuffizienz
 - akuter Glomerulonephritis
 - chronischer Nephritis
- Eine Glucocorticoidtherapie ist unter strengen Vorsichtsmaßnahmen nur durchzuführen, wenn eine gleichzeitige die Grunderkrankung beherrschende Therapie (Antidiabetika, Tuberkulostatika, Chemotherapeutika bzw. Antibiotika, Antikoagulantien etc.) möglich ist.
- Eine Corticosteroid-Therapie kann das Risiko des Auftretens einer Tuberkulose (Tbc) bei

Patienten mit latenter Tbc erhöhen. Diese Patienten müssen hinsichtlich einer Reaktivierung einer Tbc engmaschig überwacht werden. Wenn eine Langzeittherapie bei solchen Patienten erforderlich ist, kann eine antituberkulöse Chemotherapie angezeigt sein. Die Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten mit aktiver Tbc muss auf Fälle einer Verschlimmerung oder disseminierten Erkrankung, wenn die Anwendung von Corticosteroiden für das Management der Erkrankung zusammen mit einer geeigneten Tbc-Therapie erfolgt, beschränkt bleiben.

- Betamethason kann, wie andere Glucocorticoide, einen Diabetes mellitus verschleiern.
- Corticoide können die Motilität und die Zahl der Spermien erhöhen.
- Wegen der möglichen fruchtschädigenden Wirkung sollen Frauen im gebärfähigen Alter dazu angehalten werden den Eintritt einer Schwangerschaft bzw. eine bestehende Schwangerschaft zu melden.
- Bei gleichzeitiger Tokolyse muss eventuell die Flüssigkeitszufuhr reduziert werden.
- Neuere Studiendaten deuten darauf hin, dass nach wiederholter Gabe von Glucocorticoiden nach dem Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer early onset Sepsis besteht.
- Die Nahrung soll kalium-, eiweiß- und vitaminreich, dabei aber fett-, kohlenhydrat- und kochsalzarm sein.
- Sehstörung: Bei der systemischen und topischen (inklusive intranasalen, inhalativen und intraokularen) Anwendung von Corticosteroiden 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 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 Corticosteroide gemeldet wurden.
- Celestan biphasic enthält Natrium, jedoch weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- Celestan biphasic enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.
- Die Ergebnisse einer einzelnen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie mit einem anderen Kortikosteroid, Methylprednisolon-Hemisuccinat, zeigten bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, die Methylprednisolon erhalten hatten, einen Anstieg der frühen Mortalität (nach zwei Wochen) sowie der späten Mortalität (nach sechs Monaten), im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhalten hatten. Die Todesursachen in der Methylprednisolon-Gruppe wurden nicht erfasst.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herzglykoside	Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kalium-Mangel.
Saluretika, Amphotericin B	Zusätzliche Kalium-Ausscheidung.
orale Antidiabetika	Blutzuckersenkung wird vermindert.
Cumarin-Derivate	Antikoagulanzenwirkung wird abgeschwächt.
Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin, Ephedrin	Corticoidwirkung wird vermindert.
Östrogene	Corticoidwirkung wird verstärkt.
Aspirin	a) Aspirin ist als magenbelastend bekannt und Glucocorticoide können diese unerwünschten Wirkungen maskieren. Der Mechanismus ist unbekannt. b) Glucocorticoide verringern die Wirkung von Salicylaten. Beim Absetzen von Celestan biphasic ist daher das Risiko für unerwünschte Wirkungen der Salicylate erhöht. Es besteht ein vergrößertes Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulcerationen (a) und das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von Aspirin (b).
NSAIDs (Nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel)	Die gastrointestinale Blutungsgefahr wird durch gleichzeitige Einnahme von nichtsteroidalen

	Antiphlogistika und Antirheumatika erhöht.
ACE-Hemmer	Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmstoffen kann das Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen erhöht sein.
Chloroquin, Hydrochloroquin, Mefloquin	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien und Kardiomyopathien.
Ciclosporin	Die Wirkung sowohl von Ciclosporin als auch der Glucocorticoide wird bei gleichzeitiger Anwendung erhöht.
Isoniazid	Glucocorticoide erhöhen die Clearance von Isoniazid und senken dessen Serumkonzentration.
Wachstumshormone	Eine Abschwächung oder Verhinderung der Wirkung von Wachstumshormonen ist möglich.
Ketoconazol	Die Wirkung von Ketoconazol wird durch verminderte Ausscheidung von Glucocorticoiden verstärkt.
Bupropion	Die gleichzeitige Gabe mit systemischen Glucocorticoiden kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.
Methotrexat	Verstärkte Wirkung von Glucocorticoiden, der Mechanismus ist unbekannt.
Protirelin	Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
Antibiotika	Es wird berichtet, dass Makrolidantibiotika eine signifikante Verminderung der Corticosteroid-Clearance bewirken.
CYP3A-Inhibitoren (einschließlich cobicistathaltiger Produkte)	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 sein denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

- Bakterielle oder virale Lebendimpfstoffe:
Erfolgt 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glucocorticoidbehandlung, so ist mit einer Verminderung oder Fehlen der immunisierenden Wirkung zu rechnen.
- Tot- und Toxoid-Impfstoffe:
Mangelhafter Impfschutz möglich. Die Immunantwort auf Impfungen mit Tot- oder Toxoid-Impfstoffen kann bei gleichzeitiger systemischer Glucocorticoid-Therapie ausbleiben oder vermindert sein. Die systemische Anwendung von Glucocorticoiden in pharmakologischer Dosierung kann die Immunreaktion bei Kontakt mit Krankheitserregern unterdrücken. Die Bildung einer ausreichenden Menge von Antikörpern (Immunglobulinen) wird so möglicherweise verhindert. Betroffen ist hauptsächlich die primäre Immunantwort, aber auch die sekundäre Immunantwort kann betroffen sein.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

- Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.
- Corticoide können beim Blautetrazoliumtest zur Erkennung systemischer bakterieller Infektionen fälschlich eine positive Reaktion vortäuschen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Reproduktionsstudien am Menschen sind nicht durchgeführt worden. Daher darf Celestan biphasisch während der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Frauen in gebärfähigem Alter nur bei vitaler Indikation und Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses für Mutter und Fötus angewendet werden. Während der Therapie und bis zum Ausscheiden des Corticoids darf nicht gestillt werden. Grundsätzlich sollen in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft keine kortisonhaltigen Arzneimittel angewendet werden.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft längerdauernd oder in höherer Dosierung Corticosteroide erhalten haben, müssen genau auf Zeichen von Hypoadrenalismus untersucht werden.

Studien haben ein erhöhtes Risiko neonataler Hypoglykämie in Folge pränataler Kurzzeitanwendung von Betamethason bei Frauen mit dem Risiko einer späten Frühgeburt gezeigt.

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

Celestan biphasisch hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Häufigkeiten nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Endokrine Erkrankungen:

Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Impotenz, Pseudo-Cushing-Syndrom, Wachstumsverzögerungen bei Kindern, verringerte Kohlehydrattoleranz, Manifestation von latenter Diabetes mellitus, Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika bei Diabetikern.

Störung des Elektrolythaushaltes:

Natriumretention, Wasserretention, vermehrte Kaliumausscheidung, hypokalämische Alkalose, Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz bei empfindlichen Patienten, Hyperglykämie, Glukosurie, katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz).

Psychiatrische Erkrankungen:

Euphorie, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Veränderungen der Persönlichkeit, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems:

Krämpfe, Pseudotumor cerebri, Kopfschmerzen, Schwindel.

Augenerkrankungen:

Katarakt, Glaukom, Exophthalmie, Ansteigen des Augendrucks.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Magen-Darm-Beschwerden, Aktivierung und Entstehung von *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni*, peptische Ulzera mit möglicher Perforation und Hämorrhagie, Pankreatitis, Trommelbauch, ulzeröse Ösophagitis. Bei Prädisposition z.B. durch Alkoholismus: Pankreatitis, bei *Colitis ulcerosa*: Perforationsgefahr.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Verzögerte Wund- und Knochenheilung, Ödeme, dünne Haut, Petechien, Ekchymosen, Erytheme im Gesicht, verstärktes Schwitzen, subkutane Fettatrophie, Purpura, *Striae rubrae*, Hyperpigmentation,

Steroidakne, allergische Dermatitis, Urtikaria, Miliaria, Hypertrichose, Follikulitis und periorale Dermatitis, Angioödem.

Gefäßkrankungen:

Nekrotische Angiitis, Teleangiektasie, Erhöhung des Thromboserisikos, bei Prädisposition durch chronischen Rheumatismus: Vaskulitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

anaphylaktische Reaktionen, Hitzegefühl besonders nach intraarterieller Injektion, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Rötung und Bläschenbildung auf der Haut, sowie Herz-Kreislaufreaktionen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Verschlimmerung oder Maskierung von Infektionen, Begünstigung der Entstehung bzw. Aktivierung von Mykosen, Virus- und anderen Infekten (z.B. Tuberkulose).

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelschwäche, Steroidmyopathie, Verlust von Muskelmasse, Osteoporose, Wirbelsäulenkompressionsfrakturen, aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf), Sehnenriss, pathologische Frakturen langer Knochen. Bei Prädisposition durch chronischen Rheumatismus: Vaskulitis.

Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4) wurde bei der Anwendung von Corticosteroiden (Häufigkeit nicht bekannt) berichtet.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei akuter Überdosierung mit Glucocorticoiden, einschließlich Betamethason, ist nicht zu erwarten, dass es zu einer lebensbedrohlichen Situation kommt. Auch bei extrem hohen Dosen, führt eine übermäßige Glucocorticoiddosis durch einige Tage zu keiner Gefährdung des Patienten, wenn spezielle Kontraindikationen wie Diabetes mellitus, Glaukom, gastrointestinale Ulzera sowie gleichzeitige Behandlung mit Digitalis, Antikoagulanzen (Cumarin-Typ) und Kalium-sparenden Diuretika ausgeschlossen werden können.

Die möglicherweise auftretenden Glucocorticoid-Nebenwirkungen müssen entsprechend symptomatisch behandelt werden. Zur Ulkusprophylaxe sollte ein H₂-Rezeptorenblocker oder ein Antazidum verabreicht werden. Bei Diabetikern muss der Blutglukosespiegel überwacht und die Antidiabetika-Dosis bei Bedarf erhöht werden. Bei erhöhter Infektgefährdung kann eine Antibiotikatherapie erforderlich sein.

Behandlung: Ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Kontrolle der Elektrolyte im Serum und Harn, insbesondere des Gleichgewichts von Natrium und Kalium. Gestörtes Elektrolytgleichgewicht ist auszugleichen.

Ein Antidot für Celestan biphasic ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Glucocorticoide, Betamethason;
ATC-Code: H02A B01.

Celestan biphasic enthält eine Kombination aus einem leicht und einem schwer löslichen Ester des Glucocorticoids Betamethason, das eine relative Glucocorticoid-Wirkung von 30 und keine relative Mineralocorticoid-Wirkung aufweist. Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,0 mg/die.

Betamethason hat ausgeprägte entzündungshemmende, antirheumatische und antiallergische Wirkung. Betamethason-Dinatriumphosphat ist leicht löslich und übt einen Soforteffekt aus. Das schwerlösliche Betamethasonazetat entfaltet eine Langzeitwirkung, die über eine bis mehrere Wochen andauert. Betamethason passiert die Plazenta.

Betamethason fördert die Surfactant-Synthese in der fetalen Lunge.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethason-Dinatriumphosphat wird im Körper zu Betamethason, der biologisch aktiven Form, hydrolysiert, erreicht innerhalb von 60 Minuten den höchsten Blutspiegel und wird fast gänzlich nach dem ersten Tag ausgeschieden. Betamethasonazetat, das in Wasser praktisch unlöslich ist, liegt in Celestan biphasic in Form von Mikrokristallen vor und wird nur sehr langsam am Ort der Injektion hydrolysiert, allmählich metabolisiert und ausgeschieden. Es ist deshalb noch nach 2 Wochen in messbarer Konzentration im Blut vorhanden.

Intraartikuläre Injektionen erzielen die gewünschte Wirkung mit minimalen bis keinen klinisch signifikanten systemischen Wirkungen.

Betamethason wird wie andere Glucocorticoide in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 5 Stunden, während die biologische zwischen 36 und 54 Stunden liegt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen erfolgt der Abbau langsamer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei akuten Toxizitätsstudien, in denen an Mäuse, Ratten und Hunde parenteral Betamethason-Dinatriumphosphat verabreicht wurde, sind keine signifikanten speziesspezifischen Unterschiede beobachtet worden. Die Symptome bei Nagern waren Hypoaktivität, Ptosis, Polydipsie, Polyurie und Muskelschwäche. Bei Hunden wurden Polydipsie, Polyurie und aufgetriebener Leib während der ersten Woche nach Verabreichung beobachtet. Junge Hunde zeigten nach intravenösen Injektionen von 0,5 mg/kg Betamethason-Dinatriumphosphat keine Nebenwirkungen.

In einer Studie auf chronische Toxizität an Ratten wurden Dosen von 0, 0,15 und 0,5 ml von Betamethason auf die Dauer von 6 Monaten verabreicht. Die höchste Dosisgruppe wurde zuletzt auf 0,33 ml reduziert. Die meisten aufgetretenen Reaktionen waren typisch für Glucocorticoide. Es waren dies eine verminderte Leukozytenzahl, Gewichtsverlust, Muskelatrophien und/oder Alopezie. Andere Reaktionen, die sekundär auf Pneumonie bei den meisten Tieren der Hochdosisgruppe auftraten, waren erhöhte Neutrophilenzahl und, durch histopathologischen Befund erwiesen, Infektionen in manchen Geweben. Zusätzlich wurde eine geringe Atrophie der Nebennierenrinde und damit verbunden ein vermindertes Gewicht der Nebenniere beobachtet.

In vitro und *in vivo* Studien mit Betamethasonnatriumphosphat zeigten keine Nachweise für ein genotoxisches Potential. Mutagenitätsstudien mit Betamethason sind nicht durchgeführt worden. Doch zeigten Studien mit Prednisolon keine mutagenen Wirkungen.

Eine verminderte Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich nach oralen Gaben von Betamethason paarten, beobachtet. Eine chronische Langzeit-Toxizitätsstudie an Hunden zeigte, dass hohe Dosen von Prednisolon den Brunstzyklus unterdrückten.

Betamethason erwies sich als teratogen bei Ratten und Kaninchen nach Injektionen der ein- bis zweifachen humanen Dosis. Die überwiegende Missbildung war Gaumenspalte. Bei vier- bis achtfacher humaner Dosis erwies sich Betamethason bei Ratten und Kaninchen als embryozid.

Eine Serie von lokalen Toxizitätsstudien wurde an Kaninchen durchgeführt, um das lokale Irritationspotential von Betamethason zu untersuchen. Intramuskuläre und intra-arterielle Injektionen zeigten, dass Betamethason ohne Anzeichen von Schmerz oder Entzündung gut vertragen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid,
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Dinatriumedetat,
Stickstoff und
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Lokalanästhetika, die Vasokonstriktoren, Methyl- oder Propyl-4-hydroxybenzoate enthalten, sollten nicht verwendet werden. Stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Corticoids.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml - Ampullen, Typ I - Flintglas

Packungsgrößen zu 1 x 1 ml
 5 x 1 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionssuspension wird nach dem Schütteln der Ampulle in der erforderlichen Menge aufgezogen. Bei Bedarf kann Celestan biphas in der Spritze mit der gleichen Menge eines Lokalanästhetikums (z.B. 1%-ige Lösungen von Procain-HCl, Lidocain-HCl o.ä.) gemischt werden. Celestan biphas ist zuerst in die Spritze aufzuziehen, dann das Lokalanästhetikum. Lokalanästhetika, die Vasokonstriktoren wie Methyl- oder Propyl-4-hydroxybenzoate enthalten, sollten nicht verwendet werden.

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht mikrobiologisch kontaminiert wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstraße 5
80331 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 14.257

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. November 1969
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten