

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solu - Celestan 4 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 5,3 mg Betamethason-Dinatriumphosphat, entsprechend 4 mg Betamethason.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 2,78 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose wässrige Lösung, frei von Fremdpartikel.
pH-Wert: 7,0 – 9,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Solu-Celestan ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische bzw. lokale Glucocorticoidtherapie ansprechen (falls erforderlich, zusätzlich zur Basistherapie), bei denen ein schneller und intensiver Wirkungseintritt erforderlich ist, wenn eine orale bzw. lokale Behandlung nicht möglich oder unzureichend ist.

Solu-Celestan 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.
- *Intraartikuläre Anwendung (kleine Gelenke):*
Therapieresistente Mono- oder Oligiarthritis bei chronisch entzündlichen Rheumakrankheiten, reaktiven Arthritiden sowie Gicht und Pseudogicht, bei aktivierter Osteoarthritis.
- *Indikationen für Infiltrationstherapie:*
Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung), Epikondylitiden, Enthesiopathien, nicht bakterielle Bursitis, Lumbalgien/Lumboischialgien.

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 allergischen Rhinitis, Arzneimittelallergien und allergisch bedingter Hauterkrankungen wie z. B. Kontaktdermatitis.

Ausgedehnten, schweren und akuten Formen von folgenden Hauterkrankungen:

- *Parenterale Anfangsbehandlung bei:*
Pemphigus vulgaris, generalisiertes Ekzem, Erythrodermie.
- *Intraläsionale Anwendung:*

Keloide, hypertrophe Narbenbildung, Lichen ruber planus (nur schwere therapieresistente Fälle), Granuloma anulare, Lupus erythematosus chronicus discoides, Alopecia areata (nur bei schweren therapieresistenten Formen), Necrobiosis lipoidica diabetorum.

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:

Akute Schübe von Colitis ulcerosa.

Nierenkrankheiten:

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

Vaskulitiden:

Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis Horton).

Erkrankungen des Respirationstraktes:

Morbus Boeck (Sarkoidose), interstitiellen Aspirationspneumonie, zur Kurzzeitbehandlung von chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD) bei Exazerbation (wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen), Hamman-Rich-Syndrom (diffuse progressive interstitielle Lungenfibrose), Tuberkulose.

Respiratory Distress Syndrom (RDS):

Zur prophylaktischen Behandlung des RDS vor der 32. Schwangerschaftswoche.

Schock- und Kollapszuständen:

Anaphylaktische Schockzustände (z.B. Kontrastmittelzwischenfall), Transfusionszwischenfälle Solu-Celestan wird in Kombination mit anderen Notfallmedikamenten eingesetzt.

Blut- und malignen Systemerkrankungen:

Erworbene hämolytische Autoimmunanämie, Purpura thrombocytopenica (Morbus Werlhof), aplastische Anämie, akute Leukämieformen und Lymphome (in Kombination mit Zytostatikatherapie/Strahlentherapie).

Augenkrankheiten:

Meist subkonjunktivale Applikation bei nichtinfektiösen Entzündungen und Immunopathien des vorderen und hinteren Augenabschnittes wie:

Neuritis nervi optici (systemische Applikation), Iritis, Iridozyklitis und Chorioretinitis.

Hirnödem:

Behandlung eines Hirnödems (bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik) bedingt durch Hirntumoren und neurochirurgische Eingriffe.

Solu - Celestan wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Die gebräuchliche Initialdosis für Erwachsene beträgt bis zu 8 mg Betamethason/Tag.

Die Initialdosis ist so lange aufrechtzuerhalten, bis ein befriedigender Erfolg feststellbar ist. Danach soll auf eine niedrigere Erhaltungsdosis zurückgegangen werden. Diese Dosisreduktion soll stufenweise und intermittierend bis zur niedrigsten noch ansprechenden Dosis erfolgen.

Wenn nach einer angemessenen Zeit die Therapie nicht angesprochen hat, ist die Behandlung mit Solu-Celestan abzubrechen und zu einer anderen Therapie überzugehen.

Respiratory Distress Syndrome (RDS): wenn eine Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche wegen Entbindungskomplikationen unabwendbar ist, oder wenn es notwendig erscheint, die Wehen vor diesem Termin einzuleiten, sollen 1-1,5 ml Solu-Celestan intramuskulär alle 12 Stunden durch 24-48 Stunden (2-4 Dosen) vor dem erwarteten Geburtstermin verabreicht werden. Es ist notwendig, mit der Verabreichung zumindest 24 Stunden vor der Geburt zu beginnen, damit das Glucocorticoid seine Wirkung entfalten und zu klinisch feststellbarem Erfolg führen kann. Post partum dürfen Glucocorticoide nicht zur Behandlung des RDS verabreicht werden.

Zur Prophylaxe von **Transfusionszwischenfällen** gibt man bis zu 2 ml intravenös unmittelbar vor der Transfusion. Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden kann das Vierfache der Initialdosis betragen. Solu-Celestan soll nicht mit dem Transfusionsblut gemischt werden.

Schockbehandlung: 1-2 ml langsam (1 Minute) intravenös verabreichen. Bei Bedarf können bis zu 4 ml gegeben werden. Diese Initialdosis kann man in Abständen von 3-4 Stunden wiederholen. Nach Besserung des akuten Zustandes soll die Dosis reduziert und bei Bedarf auf Celestan biphase 5,7 mg/ml Injektionssuspension übergegangen werden.

Kinder und Jugendliche

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 Körpergewicht/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.

Zur **lokalen Anwendung** (z. B. intraartikuläre Anwendung und Infiltrationstherapie) bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Ältere Patienten (> 65 Jahren)

Bei älteren Patienten soll die Anwendung nur unter besonderer Nutzen/Risikoabwägung erfolgen (das erhöhte Osteoporose – Risiko soll in Betracht gezogen werden).

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 intravenösen, intramuskulären, intraartikulären, intraläsionalen Anwendung und zur lokalen Infiltration (z. B. intrabursal). Eine intrathekale Anwendung wird nicht empfohlen. Die Behandlungsdauer ist abhängig von Art und Schwere der Erkrankung und wird vom Arzt bestimmt. Mit der tief intraglutäalen Anwendung kann die sonst mögliche Entstehung einer lokalen Gewebeatrophie weitestgehend vermieden werden. Nach der Injektion ist ein steriler Tupfer 1-2 Minuten fest auf die Injektionsstelle zu pressen, um das Rücklaufen der Injektionslösung in den Stichkanal zu vermeiden.

Bei der Lokalthherapie (intraartikulär, intraläsional) ist das Präparat abzusetzen und eine andere Therapie einzuleiten, wenn nach 3–5 Injektionen keine zufriedenstellende Reaktion erreicht wird. Solu-Celestan 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 Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr ist wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) einzulegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Für kurzdauernde Notfalltherapie gibt es keine weiteren Gegenanzeigen, ausgenommen systemische Pilzinfektionen.

Bei länger dauernder Glucocorticoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie hinausgeht, gelten zusätzlich die Gegenanzeigen einer systemischen Corticoid-Therapie:

- Systemmykosen
- Magen- und Duodenalulzera
- Höhergradige Osteoporose
- Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis)
- Virosen, 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
- Ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach einer Schutzimpfung
- Bei Psychosen in der Anamnese nur bei vitaler Indikation
- Beim RDS bei gleichzeitiger schwerer EPH-Gestose, schwerer Plazentainsuffizienz, Amnioninfektionssyndrom, unklarer Temperaturerhöhung, Diabetes und post partum ist Solu-Celestan kontraindiziert.
- Infektionen im Applikationsbereich
- Subkonjunktivale Applikation ist kontraindiziert bei:
virus-, bakterien und mykosebedingten Augenerkrankungen, sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut
- Intraartikuläre, infiltrative bzw. intraläsionale Anwendung ist kontraindiziert bei:
Instabilität des zu behandelnden Gelenks, Infekten im Applikationsbereich, Psoriasisherd im Applikationsbereich, hämorrhagischer Diathese, schweren Allgemeininfektionen;
Direkte Injektion von Kortikosteroiden in Sehnen ist unbedingt zu vermeiden (Gefahr der Sehnenruptur)
- Bei Patienten mit idiopathischer thrombopenischer Purpura darf Solu-Celestan nicht intramuskulär verabreicht werden.

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.

- 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.

- 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.
- 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
- Eine Solu-Celestan Therapie sollte nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:
 - schwer einstellbarer Hypertonie
 - schwer einstellbarem Diabetes mellitus
 - Hornhautulzerationen und –verletzungen
 - Epilepsie
 - Herzinsuffizienz
 - Niereninsuffizienz, akute Glomerulonephritis, chronische Nephritis
 - akuten und chronischen Infektionen
 - Amöbeninfektionen
 - Thromboembolische Prozesse
 - Tuberkulose in der Anamnese (cave: Reaktivierung); Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.
- Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Solu-Celestan nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:
 - schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
 - Divertikulitis
 - Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).
- Eine Anwendung von Glucocorticoiden bei schweren Infekten darf nur in Kombination mit einer kausalen Therapie erfolgen.
- 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. Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Glucocorticoid-Dosen erhalten, fehlen.
- Kortikosteroide müssen bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Kortikosteroide erhöhen den Glucosespiegel und erfordern möglicherweise eine Änderung der Dosierung von Insulin und anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln. Unter systemischer Glucocorticoidbehandlung kann eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels auftreten, der zur Manifestierung eines latenten Diabetes mellitus führen kann.
- Während der Behandlung mit Solu Celestan ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.
- Bei jeder länger dauernden Glucocorticoidtherapie 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.
- Kommt es unter Glucocorticoid-Behandlung zu besonderen körperlichen Stresssituationen (z.B. Unfall, Operation, Geburt) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden.

Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.

- Eine länger dauernde Anwendung darf zur Vermeidung eines Glucocorticoid-Entzugssyndroms nicht abrupt abgesetzt werden. Auf das Auftreten von akuter Nebenniereninsuffizienz ist zu achten. Es ist ausschleichend zu dosieren, eventuell unter ACTH-Gabe. Weiters ist auf das Auftreten eines Rezidivs der behandelten Krankheit zu achten.
- Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass im Falle eines Arztwechsels (z.B. bei Operationen, auf Reisen oder bei Impfungen, die von unterschiedlichen Ärzten vorgenommen werden) dieser über die Behandlung mit Glucocorticoiden zu informieren ist.
- Bei Behandlung einer Myasthenia gravis ist Vorsicht geboten.
- Die Behandlung mit Solu-Celestan kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnose erschweren.
- Eine Behandlung mit Solu Celestan kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere auch durch opportunistische Keime (opportunistische Infektion).
- Bei Patienten mit Hypothyreose oder Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen, - bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.
- Bei Patienten, die Corticosteroide als Ersatztherapie, z. B. bei Morbus Addison, erhalten, können Immunisierungen vorgenommen werden.
- Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg durch höhere Corticoid-Dosierungen beeinträchtigt werden kann.
- Bestimmte Viruserkrankungen (Windpocken, Masern, Gürtelrose) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Gefährdet sind v.a. immunsupprimierte Kinder und Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Solu-Celestan Kontakt zu entsprechend infizierten Patienten haben, sollte ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr ist die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng zu stellen und das Längenwachstum bei Langzeittherapie regelmäßig zu kontrollieren.
- 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.
- Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten. Der Serum-Kalium-Spiegel ist zu überwachen.
- Abhängig von der Dauer und der Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalzium-Stoffwechsel gerechnet werden, sodass ggf. eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr, sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.
- Sehstörungen
Bei der systemischen und topischen 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.
- Lokale Anwendung
Jede Punktion kann zu Verletzungen von Gefäßen, Nerven sowie periartikulären Strukturen führen. Die infiltrative/intraartikuläre Anwendung von Glukokortikoiden erhöht die Gefahr einer Infektion im Bereich der behandelten Gewebs- bzw. Gelenkstrukturen.

Bei intraartikulären Injektionen sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen: Wiederholte Injektionen in Gelenke die von Osteoarthritits betroffen sind können die Gelenkszerstörung beschleunigen. Es ist wichtig, die Patienten genauestens anzuleiten, die symptomatisch gebesserten Gelenke nicht überzubelasten, solange die entzündlichen Prozesse noch anhalten.

Direkte Injektion von Kortikosteroiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da dies im späteren Verlauf zu Sehnenruptur führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Die Entwicklung einer Haut-/Bindegewebsatrophie und/oder einer Muskelatrophie, gelenknaher Verkalkung (meist durch Rückfluss über den Einstichkanal verursacht) sowie Depigmentierung und Lanugoverlust an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei folgenden Erkrankungen sollte keine intraartikuläre Injektion erfolgen:

- Bakterielle Arthriden
- Sehnenruptur
- Periartikuläre Kalzifikation
- Charcot-Gelenk

Auch bei lokaler Anwendung, insbesondere bei hoher Dosierung, wiederholter Anwendung und bei Anwendung an größeren Gelenken sind die Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Gegenanzeigen einer systemischen Glucocorticoidtherapie zu beachten.

- Glucocorticoide sollen nicht in Zwischenwirbelräume injiziert werden.
- 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.
- Solu-Celestan enthält Natrium, jedoch weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herzglykoside	Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kalium-Mangel.
Saluretika, Amphotericin B	Zusätzliche Kalium-Ausscheidung.
Antidiabetika	Blutzuckersenkung wird vermindert.
Cumarin-Derivate	Antikoagulanzenwirkung wird abgeschwächt.
Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin	Corticoidwirkung wird vermindert.
Östrogene	Corticoidwirkung wird verstärkt.
Acetylsalicylsäure	a) Acetylsalicylsäure 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 Solu-Celestan ist daher das Risiko für unerwünschte Wirkungen der Salicylate erhöht. Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulcerationen (a) und das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (b).
NSAR (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 kann bei gleichzeitiger Anwendung erhöht sein. Gefahr zerebraler Krampfanfälle ist erhöht.
Isoniazid	Glucocorticoide erhöhen die Clearance von Isoniazid und senken dessen Serumkonzentration.
Wachstumshormone (Somatotropin)	Eine Abschwächung oder Verhinderung der Wirkung von Wachstumshormonen ist möglich.
Ketoconazol	Die Wirkung von Glucocorticoiden kann verstärkt werden.
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.
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 sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.
Atropin, andere Anticholinergika	Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen sind möglich.
Praziquantel	Ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut ist möglich.
Ephedrin	Der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch ihre Wirksamkeit vermindert werden.
Antibiotika	Es wird berichtet, dass Makrolidantibiotika eine signifikante Verminderung der Corticosteroid-Clearance bewirken.
Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT Intervalls führen können	Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Verlängerung des QT Intervalls bewirken, ist der Serum-Kaliumspiegel zu kontrollieren.

- 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 ist möglich. Die Immunantwort auf Impfungen mit Tot- oder Toxoid-Impfstoffen kann bei gleichzeitiger systemischer Glucocorticoidtherapie ausbleiben oder vermindert sein. Die systemische Anwendung von Glucocorticoiden in pharmakologischer Dosierung kann die Immunreaktion beim 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

Fertilität

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien für die Anwendung von Betamethason während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

In Tierstudien führte die Anwendung von Glucocorticoiden zu fötalen Missbildungen bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltenbildung bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr der Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann. Weiterhin sind sie auf das seltene Auftreten von kongenitalen Katarakten zu untersuchen.

Aus diesem Grund darf Solu-Celestan nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung für Mutter und Fötus während der Schwangerschaft angewendet werden.

Grundsätzlich sollen in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft keine kortisonhaltigen Arzneimittel angewendet werden.

Stillzeit

Da Glucocorticoide in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen, ist während einer Glucocorticoidtherapie abzustillen.

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

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

Einige der Nebenwirkungen einer Therapie mit Solu-Celestan (Erkrankungen des Auges, des Nervensystems oder der Muskulatur) können die Verkehrstüchtigkeit herabsetzen.

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 Kohlenhydrattoleranz, Manifestation von latentem Diabetes mellitus, Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus, Inaktivität bzw.

Atrophie der Nebennierenrinde, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika bei Diabetikern.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Glukosurie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz), hypokalämische Alkalose

Herzerkrankungen:

kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie

Psychiatrische Erkrankungen:

Psychose, Persönlichkeitsveränderungen, erhöhte Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe, Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Kopfschmerzen, psychische Störungen, Schwindel, Schlafstörungen, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

Augenerkrankungen

Katarakt, Glaukom, Exophthalmie, Ansteigen des Augendruckes, Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 Unterhautgewebes

Verzögerte Wund- und Knochenheilung, 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. Wachstumshemmung bei Kindern.

Infiltrative Anwendung und intraartikuläre Therapie kleiner Gelenke (zusätzlich):

Lokale Reizungen, Nachschmerz nach der Injektion und systemische Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen). Die Entwicklung einer Haut-/Bindegewebsatrophie und/oder einer Muskelatrophie, gelenknaher Verkalkung (meist durch Rückfluss über den Einstichkanal verursacht), sowie Depigmentierung und Lanugoverlust an der

Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden. In sehr seltenen Fällen kann es zu Sehenschäden und/oder einer späteren Sehnenruptur kommen. Verbunden mit der Applikationstechnik kann auch eine Keimverschleppung (Infektion) sowie die Verletzung von Gefäßen oder Nerven nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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, 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 Ulcusprophylaxe 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 Betamethason ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Glucocorticoide, Betamethason ATC-Code: H02AB01

Solu-Celestan- enthält das Glucocorticoid Betamethason (als Dinatriumphosphat) mit einer relativen Glucocorticoid-Wirkung von 30 und keiner relativen Mineralocorticoid-Wirkung. Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,0 mg/die. Betamethason hat ausgeprägte entzündungshemmende, antirheumatische und antiallergische Wirkung.

Betamethason passiert die Plazenta.

Betamethason fördert die Surfactantsynthese 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. Betamethason wird wie andere Glucocorticoide in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit ist 5 Stunden, während die biologische zwischen 36 und 54 Stunden liegt. Die Dauer der Behandlung soll so kurz wie möglich sein. 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 war 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 erwiesene 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 Betamethason-Natriumphosphat zeigten keine Nachweise für ein genotoxisches Potenzial. 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 Irritationspotenzial von Betamethason zu untersuchen. Intramuskuläre und intraarterielle Injektionen zeigten, dass Betamethason ohne Anzeichen von Schmerz oder Entzündung gut vertragen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat

Dinatriumedetat

Wasser für Injektionszwecke

Phosphorsäure

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

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 - Ampulle, Typ I - Flintglas

Packungsgrößen: 1 x 1 ml,
 5 x 1 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Solu-Celestan kann mit intravenösen Tropfinfusionen wie isotone NaCl- und Glucoselösungen gemischt werden. Der Infusionslösung werden bis zu 4 Ampullen Solu-Celestan zum Zeitpunkt der Applikation zugesetzt.

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
Pestalozzistr. 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 15.185

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 15. Dezember 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 08. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten