

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celeston Chronodose (3+3) mg/ml injektioneste, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää: beetametasoniasetaattia 3 mg ja beetametasoninatriumfosfaattia vastaten beetametasonia 3 mg.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml:n ampulli: 0,2 mg bentsalkoniumkloridia, joka vastaa 0,2 mg/ml.

5 ml:n injektiopullo: 1 mg bentsalkoniumkloridia, joka vastaa 0,2 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

Kirkas, väritön liuos, joka sisältää helposti ravistamalla uudelleen suspensiotilaan saatettavissa olevia valkoisia partikkeleita.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Celeston Chronodose on tarkoitettu vakavien tai keskivaikkeiden, akuuttien tai kroonisten, itsestään rajoittuvien, systeemisiin kortikosteroideihin responsoivien sairauksien hoitoon. Se sopii erityisesti potilaille, joille oraalinen kortikosteroidihoito ei ole mahdollinen. Kortikosteroideja käytetään tukihoidona, mutta ne eivät korvaa tavanomaista lääkitystä.

*Reumaattiset tilat:* Trauman jälkeinen nivelrikko, osteoartriittinen synoviitti, nivelreuma, akuutti ja krooninen bursiitti, epikondyliitti, akuutti epäspesifinen tenosynoviitti, myosiitti, fibrosiitti, tendiniitti, akuutti kihtiartriitti, nivelpsoriaasi, lanneselän kiputilat, lumbago, iskiassärky, häntäluun kiputila, torticollis, gangliokysta.

*Kollageenisairaudet:* Systeeminen lupus (LED), skleroderma, dermatomyosiitti.

*Allergiset tilat:* Status asthmaticus, krooninen bronkiaaliastma, kausiluonteinen tai ympärivuotinen riniitti, vaikea allerginen bronkiitti, kontaktidermatiitti, atooppinen dermatiitti, lääkkeiden tai hyönteisten piston aiheuttamat yliherkkyysoireet.

*Ihosairaudet:* Paikalliset, hypertrofiset, infiltroivat lichen planus -leesiot, psoriaasiläiskät, granuloma annulare ja neurodermatiitti (lichen simplex chronicus), keloidit, diskoidi lupus erythematosus, necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata.

*Jalan sairaudet:* Heloma durummin, mollen ja kantaluun piikin alainen bursiitti, hallus rigiduksen ja digiti quinti varuksen päällinen bursiitti, synoviaalikysta, tenosynoviitti, kuutioluun periostiitti, akuutti kihtiartriitti, metatarsalgia.

*Neoplastiset sairaudet:* Aikuisten leukemioiden ja lymfoomien palliatiivinen hoito, lasten akuutti leukemia.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Celeston Chronodosea voidaan antaa:

- 1) lihakseen allergisissa, dermatologisissa, reumaattisissa ja muissa systeemiselle kortikoiditerapialle responsoivissa tiloissa, myös bursiitissa
- 2) injektiona suoraan pehmeään kudokseen bursiitissa, jänteisiin liittyvissä inflammatorisissa tiloissa kuten tenosynoviitissa ja lihasten inflammatorisissa tiloissa kuten fibrosiitissa ja myosiitissa
- 3) intra- tai periartikulaarisina injektioina nivelreumassa ja osteoartriitissa
- 4) intralesionaalisesti erilaisissa dermatologisissa sairauksissa
- 5) paikallisesti tietyissä jalan inflammatorisissa tiloissa.

ANNOSTUS ON MUKAUTETTAVA KYSEISEN TAUDIN, SEN VAIKEUSASTEEN JA POTILAAN VASTEEN MUKAAN.

### **Systemisen hoidon annostus:**

Hoito aloitetaan useimmissa tapauksissa 1 ml:n injektioilla ja uusitaan viikon välein tai tarvittaessa useammin. Lievemmissä tapauksissa riittää pienempikin annos. Vakavissa sairauksissa kuten status astmatikusessa tai systeemisessä lupuksessa saattaa 2 ml:n aloitusannos olla tarpeen.

Ylläpitoannos määräytyy vasteen mukaan. Jos vastetta ei havaita kohtuullisen ajan kuluessa, Celeston Chronodosen anto tulee lopettaa ja aloittaa muu sopiva hoito.

### **Paikallisen hoidon annostus:**

Celeston Chronodose voidaan tarvittaessa sekoittaa injektioruiskussa (ei injektio­pullo­ssa) 1 %:n tai 2 %:n lidokaiinihydrokloridin, prokaiinihydrokloridin tai muun vastaavan paikallispuudutteen kanssa, joka ei sisällä parabeneja. Metyyli- tai propyyli­parabeenia ja fenolia sisältäviä puudutteita ei tulisi käyttää. Ensin vedetään ruiskuun Celeston Chronodose, sen jälkeen paikallispuudute ja ruiskua ravistetaan lyhyesti.

Bursiitissa (subdeltoidinen, subakromiaalinen, prepatellaarinen) yksi 1 ml:n intrabursaalinen injektio lievittää kipua ja palauttaa täyden liikelaajuuden muutamassa tunnissa. Uusiutuvassa akuutissa ja kroonisen bursiitin akuutissa pahenemisvaiheessa tarvitaan useita intrabursaalisia injektioita viikon tai kahden välein.

Tendiniitissa, myosiitissa, fibrosiitissa, tenosynoviitissa, peritendiniitissa ja inflammatorisissa, periartikulaarisissa tiloissa kolmesta neljään paikallista 1 ml:n injektioita viikon tai kahden välein riittää useimmissa tapauksissa. Injektio tulisi antaa kipeytyneeseen jännetuppeen eikä itse jänteeseen. Inflammatorisissa, periartikulaarisissa tiloissa kipeytynyt alue infiltroidaan. Nivelkapselin ganglioissa 0,5 ml Celeston Chronodosea injektoidaan suoraan gangliokystaan.

Nivelreumassa ja nivelrikossa kivun, arkuuden ja jäykkyyden lievittyminen ilmenee kahdesta neljään tunnin kuluessa niveleen annetusta injektioista. Annos vaihtelee 0,25 – 2 ml nivelen koon mukaan. Hyvin isot nivelet (lonkka) 1 – 2 ml, isot nivelet (polvi, nilkka, olka) 1 ml, keski­suuret nivelet (kynär, ranne) 0,5 – 1 ml, pienet nivelet (käsi, rinta) 0,25 - 0,5 ml. Vaikutus kestää tavallisesti yhdestä viikosta yli neljään viikkoon. Nivelestä aspiroidaan steriilisti 29 tai 24 numeron neulalla muutama tippa nivel­nestettä tyhjiin injektioruiskuun, jotta varmistutaan, että neula on nivelessä. Celeston Chronodosea sisältävä ruisku vaihdetaan neulaan ja Celeston Chronodose ruiskutetaan niveleen.

0,2 ml/cm<sup>2</sup> intralesionaalinen injektio annetaan ihoon (ei ihon alle) 25 numeron, ½ tuuman neulalla. Viikossa voidaan kaikkiaan antaa korkeintaan 1 ml.

Celeston Chronodose on tehokas myös jalan kortikosteroideille responsoivien sairauksien hoitona. Heloma durumun alaisessa bursiitissa riittää usein kaksi perättäistä 0,25 ml:n injektiota. Hallux rigiduksessa (ison varpaan taivutusepämudostuma), digitin varuksessa (viidennen varpaan sisään kääntyminen) ja akuutissa kihtiartriitissa oireiden lievittyminen saattaa olla nopeaa. 25 numeron, ¾ tuuman neulaa voidaan käyttää useimmissa jalan injektioissa. 0,25 - 0,5 ml kolmesta seitsemään päivän välein riittää useimmissa jalan sairauksissa. Akuutissa kihtiartriitissa jopa 1 ml:n annos saattaa olla tarpeen.

Kun suotuista vaste on saatu, ylläpitoannos määritetään vähentämällä alkuannosta pienissä erissä sopivan ajan kuluessa, kunnes pienin oireita hallitseva annos on saavutettu.

Stressitilanteissa Celeston Chronodosen annosta saatetaan joutua lisäämään taudista riippumatta. Jos lääkkeen anto keskeytetään pitkään jatkuneen hoidon jälkeen, se tulisi tehdä asteittain annosta pienentämällä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Celeston Chronodosen käyttö on vasta-aiheinen systeemisissä sieni-infektioissa. Sitä ei myöskään pidä antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä beetametasonille, muille injektion aineosille (ks. kohta 6.1) tai muille kortikosteroideille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Celeston Chronodosea ei pidä käyttää intravenoosisesti tai subkutaanisesti.

Epiduraalisena injektiona annettujen kortikosteroidien on raportoitu aiheuttaneen vakavia neurologisia haittavaikutuksia, joista osa on johtanut kuolemaan. Raportoituja haittavaikutuksia ovat olleet muun muassa selkäytimen infarkti, alaraajahalvaus, nelirajahalvaus, kortikaalinen sokeus ja aivohalvaus. Näitä vakavia neurologisia haittavaikutuksia on raportoitu sekä fluoroskopian käytön yhteydessä että ilman. Kortikosteroidien turvallisuutta ja tehoa epiduraalisesti annettuna ei ole varmistettu, eikä kortikosteroideja ole hyväksytty tähän käyttötarkoitukseen.

Feokromosytoomaan liittyvää kriisiä, joka voi johtaa kuolemaan, on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisen annon jälkeen. Potilaille, joilla epäillään tai tiedetään olevan feokromosytooma, saa antaa kortikosteroideja vain asianmukaisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita on esiintynyt harvoin parenteraalista kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla. Joihinkin tapauksiin on mahdollisesti liittynyt sokki. Asianmukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava ennen lääkkeen antoa etenkin, jos potilas on aiemmin saanut allergisia reaktioita kortikosteroideista.

Jos kortikosteroidihoito jatkuu pitkään, on syytä harkita siirtymistä parenteraalisesta annostelusta oraaliseen hyöty- ja haittanäkökohtien mukaan.

Celeston Chronodosea annettaessa on noudatettava tarkasti aseptista tekniikkaa.

Annoksen mukauttaminen saattaa olla tarpeen sairauden vaikeusasteen, potilaan yksilöllisen vasteen ja esimerkiksi vakavan infektion, leikkauksen tai vamman aiheuttaman stressin mukaan. Pitkään kestäneen, suuriannoksen kortikosteroidi-hoidon lopettamisen jälkeen potilaan tilaa tulisi seurata noin vuoden ajan.

Liian äkillinen lääkkeen lopettaminen saattaa aiheuttaa sekundaarista lisämunuais-kuoren

toiminnanvajausta, joka voidaan minimoida vähentämällä annosta asteittain. Tällainen toiminnanvajausta saattaa kestää useita kuukausia hoidon jälkeen. Tähän vaiheeseen sattuvassa stressitilanteessa kortikoidihoito tulee aloittaa uudelleen. Jos potilas jo saa kortikosteroideja, annosta suurennetaan. Koska mineraalikortikoidien erityis saattaa heikentyä, suolaa ja/tai mineraalikortikoideja tulisi antaa samanaikaisesti.

On suositeltavaa käyttää pienintä mahdollista taudin hallintaan riittävää kortikosteroidiannosta. Kun annoksen pienentäminen on mahdollista, se tulee tehdä asteittain.

Celeston Chronodose sisältää kahta beetametasonin esterää, joista beetametasoninatriumfosfaatti häviää nopeasti injektio paikasta. Systeemisen vaikutuksen mahdollisuus on syytä ottaa huomioon.

Annettaessa Celeston Chronodosea lihaksen idiopaattista trombosytopenista purpuraa sairastavalle potilaalle on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Kortikosteroidin vaikutus voimistuu hypotyreoosissa ja maksakirroosissa.

Varovaisuutta on sarveiskalvon perforaatiovaaran vuoksi syytä noudattaa annettaessa kortikosteroideja potilaille, joilla on silmän herpes simplex.

Kortikosteroidihoidon aikana saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Kortikosteroidit saattavat pahentaa potilaan tunne-epävakaisuutta tai psykoottista taipumusta.

Kortikosteroideja tulisi käyttää varoen epäspesifisessä haavaisessa koliitissa, jos on olemassa uhkaavan perforaation, abskessin tai muun pyogeenisen infektion, divertikuliitin, tuoreen intestinaalisen anastomoosin, aktiivin tai latentin peptisen haavan, munuaisinsuffiensiin, hypertension, osteoporoosin tai myastenia graviksen vaara.

Koska kortikosteroidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta, hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava kunkin potilaan osalta erikseen.

Kortikosteroidit saattavat peittää tulehduksen oireita ja niiden käytön aikana saattaa syntyä uusia infektioita. Kortikosteroidihoidon aikana potilaan vastustuskyky saattaa heikentyä ja infektion paikantaminen vaikeutua.

Pitkään jatkunut kortikosteroidihoito voi aiheuttaa posteriorista, subkapsulaarista harmaakaihia (etenkin lapsilla) tai glaukoomaa, johon voi liittyä optisten hermojen vaurio. Se saattaa myös lisätä sienten ja virusten aiheuttamaa silmän sekundaari-infektioiden mahdollisuutta.

Keskisuuret tai suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa verenpaineen nousua, suolan ja nesteen retentiot ja kaliumin erityksen lisääntymistä. Nämä vaikutukset ovat epätodennäköisempiä käytettäessä synteettisiä johdoksia, jollei kysymyksessä ole suuret annokset. Suolan käytön rajoittamista ja kaliumin lisäystä voidaan harkita. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin erittymistä.

Kortikosteroidihoidon aikana ei tulisi antaa isorokkorokotusta. Muutakin immunisointihoitoa tulisi välttää ainakin suuria kortikosteroidiannoksia saavilla potilailla antibody-vasteen puuttumisen vuoksi ja mahdollisten neurologisten komplikaatioiden välttämiseksi. Immunisointihoitoa voidaan kuitenkin antaa sellaisille potilaille, jotka saavat korvaavaa kortikosteroidihoitoa esimerkiksi Addisonin taudissa.

Potilaita, jotka saavat immunosuppressiivisia annoksia kortikosteroideja, tulee kehottaa välttämään sikotauti- ja tuhkarokkotartuntaa ja niiden ilmaantuessa kääntymään lääkärin puoleen. Tämä on erityisen tärkeää lasten ollessa kyseessä.

Kortikosteroidihoito tulee rajoittaa aktiivin tuberkuloosin aikana ainoastaan fulminantin ja hajapesäkkeisen tuberkuloosin hoitoon, jolloin kortikosteroidia käytetään yhdessä sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa.

Jos kortikosteroidin käyttö on tarpeen potilailla, joilla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, koska taudin aktivoituminen on mahdollista. Pitkän kortikosteroidihoidon aikana potilasta tulisi hoitaa profylaktisesti. Jos profylaksiassa käytetään rifampisiinia, tulee ottaa huomioon, että se lisää kortikosteroidien metabolista maksapuhdistumaa. Kortikosteroidiannosta voidaan tästä syystä joutua muuttamaan.

Koska kortikosteroidihoito saattaa häiritä lasten kasvua ja estää endogeenista kortikosteroidituotantoa, lasten kasvua ja kehitystä tulee seurata tarkoin kortikosteroidihoidon kestäessä pitkään.

Kortikosteroidihoito voi joillakin potilailla muuttaa siittiöiden liikkuvuutta ja määrää.

Intralesionaalisesti, intra-artikulaarisesti tai pehmeään kudokseen annetulla kortikoidi-injektiolla voi olla sekä systeeminen että paikallisen vaikutus.

Nivelnesteen tutkiminen on välttämätöntä septisen prosessin välttämiseksi. Injektoimista aikaisemmin infektoituneeseen niveleen tulisi välttää. Selvä kivun ja paikallisen turvotuksen lisääntyminen, nivelen liikerajoituksen pakeneminen, kuume ja pahoinvointi ovat septisen artriitin merkkejä. Jos sepsis varmistuu, aloitetaan sopiva mikrobilääkitys.

Kortikosteroideja ei pidä injektoida instabiileihin niveliin eikä infektoituneisiin tai nikamien välisiin alueisiin. Toistuvat injektiot osteoartriittisiin niveliin saattavat lisätä nivelen tuhoa. Kortikosteroideja ei tule injektoida suoraan jänteisiin, koska seurauksena saattaa olla jännerepeämä.

Intra-artikulaarisen kortikoidi-injektion jälkeen potilaan tulisi välttää hoidetun nivelen liiallista rasittamista.

Intramuskulaarinen injektio annetaan syvälle suuriin lihaksiin paikallisen kudosatrofian välttämiseksi.

Toisella kortikosteroidilla, metyyliiprednisolonihemisuksinaatilla, tehdyssä yksittäisessä satunnaistetussa vertailevassa kliinisessä monikeskustutkimuksessa metyyliiprednisolonia saaneiden aivovammapotilaiden varhaiskuolleisuus (2 viikon päästä) ja myöhäiskuolleisuus (6 kuukauden päästä) oli suurempi kuin lumelääkettä saaneilla. Kuolleisuuden syitä metyyliiprednisoloniryhmässä ei ole varmistettu.

Systeemisesti tai topikaalisesti (mukaan lukien intranasalisesti, inhalaationa ja intraokulaarisesti) käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi näköhäiriöiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Bentsalkoniumkloridi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 0,2 mg per 1 ml:n ampulli, joka vastaa 0,2 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 1 mg per 5 ml:n injektiopullo, joka vastaa 0,2 mg/ml.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fenobarbitaalin, rifampisiinin, fenytoiinin tai efedriinin samanaikainen anto saattaa lisätä kortikoidin metaboliaa ja vähentää näin sen terapeuttista tehoa.

Kortikosteroidin vaikutukset voivat vahvistua, kun sitä annetaan estrogeenin kanssa samanaikaisesti.

Hypokalemia voi pahentua annettaessa kortikoidia potilaalle, joka saa kaliumia kuluttavaa diureettia. Kortikosteroidit voivat myös lisätä sydänglykosidia saavan potilaan arytmioiden mahdollisuutta tai hypokalemiaan liittyvää digitalistoksisuutta. Kortikosteroidit saattavat voimistaa amfoterisiini-B:n aiheuttamaa kaliumkatoa. Elektrolyyttitasoa, etenkin kaliumtasoa, tulee tarkkailla huolellisesti potilailla, jotka saavat jotakin edellä mainituista lääkeaineista.

Samanaikainen kortikoidin anto yhdessä kumariiniyppisten antikoagulanttien kanssa voi lisätä tai vähentää niiden antikoagulanttitehoa. Antikoagulanttiannostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Anti-inflammatoriset analgeetit tai alkoholi yhdessä kortikoidin kanssa saattavat aiheuttaa mahahaavan tai pahentaa sitä.

Kortikosteroidit voivat pienentää veren salisylaattipitoisuutta. Asetosalisyylihappoa tulisi käyttää varoen yhdessä kortikosteroidien kanssa hypoprotrombinemiassa.

Annettaessa kortikoideja diabetespotilaille diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Glukokortikoidit saattavat estää somatotropiinin vaikutuksen.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Kortikosteroidit saattavat aiheuttaa bakteeri-infektion toteamiseen käytettävässä nitrobluetetratsoliumkokeessa vääriä positiivisia tuloksia.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys**

Koska kontrolloituja reproduktiotutkimuksia ei ole tehty ihmisellä, kortikosteroidien anto raskauden aikana tai mahdollisesti raskaana oleville naisille edellyttää lääkkeen etujen punnitsemista suhteessa äidille ja sikiölle mahdollisesti aiheutuviin haittavaikutuksiin.

Kortikosteroidia raskauden aikana saaneiden äitien vastasyntyneet on tutkittava mahdollisen lisämunuaisen vajaatoiminnan toteamiseksi. Äidin ennen synnytystä saama beetametasoni-injektiohoito aiheuttaa ohimenevää laskua sikiön kasvuhormoneissa ja todennäköisesti myös niissä aivolisäkkeen hormoneissa, jotka säätelevät lisämunuaisen sekä kypsän että sikiökauden aikaisten alueiden kortikosteroidituotantoa. Sikiökautinen hydrokortisonisuppressio ei kuitenkaan vaikuta aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren hormonituotantoon stressitilanteessa syntymän jälkeen.

Kortikosteroidit läpäisevät istukan ja erittyvät äidinmaitoon.

Koska kortikosteroidit läpäisevät istukan, kortikosteroidihoitoa raskauden aikana saaneiden äitien

vastasyntyneet on tutkittava huolellisesti erittäin harvoin esiintyvän synnyntäisen harmaakaihien vuoksi.

Tutkimuksissa on todettu hypoglykemian riskin suurentuneen vastasyntyneillä, kun beetametasonia on annettu lyhyenä kuurina ennen synnytystä naisille, joilla on riski synnyttää ennenaikaisesti.

Raskauden aikana kortikosteroidihoitoa saaneita naisia tulee tarkkailla huolellisesti synnytyksen aikana ja sen jälkeen mahdollisen synnytyksen aiheuttamasta stressistä johtuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan toteamiseksi.

Celeston Chronodosesta mahdollisesti imeväiselle aiheutuvien haittavaikutusten vuoksi on harkittava, lopettaako äiti imetyksen vai lääkkeen käytön ottaen huomioon, kuinka tärkeää lääkityksen jatkaminen on äidille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei tiedossa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Celeston Chronodosen haittavaikutukset ovat samoja kuin muiden kortikosteroidien. Niiden ilmeneminen riippuu sekä annoksen suuruudesta että hoidon pituudesta. Haittavaikutukset voidaan tavallisesti hallita vähentämällä annosta. Tämä on tärkeää varsinkin lääkitystä lopetettaessa.

Neste- ja elektrolyyttihäiriöt: natriumin retentio, kaliumin puute, hypokaleeminen alkaloosi, nesteretentio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta sille alttiilla henkilöillä, korkea verenpaine.

Muskuloskeletaaliset häiriöt: lihasheikkous, steroidinen myopatia, lihasmassan pieneneminen, myastenia gravis -oireiden paheneminen, osteoporoosi, selkärangan kompressiomurtumat, reisi- ja olkaluiden päiden aseptinen nekroosi, pitkien luiden patologinen murtuma, jännerepeämä, nivelten instabiilius (jatkuvässä intra-artikulaarisessa käytössä).

Gastrointestinaaliset häiriöt: peptinen haava ja siihen mahdollisesti liittyvä perforaatio ja verenvuoto, pankreatiitti, vatsan turvotus, ulseratiivinen esofagiitti.

Dermatologiset häiriöt: hidastunut haavojen paraneminen, ihoatrofia, ohut hauras iho, hiussuonipurkaukumat ja mustelmat, kasvojen eryteema, lisääntynyt hikoilu, heikommat reaktiot ihotesteihin, allergisten dermatiittien kaltaiset ihoreaktiot, urtikaria, angioneuroottinen ödeema.

Neurologiset häiriöt: kouristukset, lisääntynyt papilledeemaan liittyvä intrakraniaalinen paine (pseudotumor cerebri) tavallisesti hoidon jälkeen, huimaus, päänsärky.

Endokriiniset häiriöt: kuukautiskierron epäsäännöllisyys, Cushingin syndrooman kehittyminen, sikiön tai lapsen kasvun estyminen, sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen ja aivolisäkkeen reagoimattomuus erityisesti stressitilanteessa kuten trauman, leikkauksen tai sairauden aikana, alentunut hiilihydraattitoleranssi, latentin sokeritaudin oireet, lisääntynyt insuliiniin tai oraalisen hypoglykeemisen lääkityksen tarve diabeteksessa.

Oftalmologiset häiriöt: posteriorinen subkapsulaarinen kaihi, kohonnut silmänpaine, glaukooma, eksoftalmus, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).

Metaboliahäiriöt: proteiinikataboliasta johtuva negatiivinen typpitasapaino.

Psykiatriset häiriöt: euforia, mielialan vaihtelut, psyyken häiriöt vaikeasta depressiosta psykoosiin, persoonallisuuden muutokset, unettomuus.

Muita häiriöitä: anafylaktiset tai yliherkkyysoireet ja hypotensio tai sokin kaltaiset oireet.

Muita parenteraaliseen kortikoidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat: kasvojen tai pään alueelle annettuun intralesionaaliseen hoitoon harvoin liittyvä sokeutuminen, hyper- tai hypopigmentaatio, ihon tai ihonalainen atrofia, steriili abskessi, niveleen annetun injektion jälkeinen lehdähdys, Charcotin kaltainen atropatia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Oireet: Akuutti glukokortikosteroidien yliannostus ei yleensä johda hengenvaaraan. Muutamia päiviä kestävä yliannostus, erittäin suuria yliannoksia lukuun ottamatta, ei todennäköisesti aiheuta vahingollisia seurauksia, ellei potilaalla ole samanaikaisesti erityisiä vasta-aiheita. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaan sairastama diabetes, glaukooma tai aktiivinen peptinen haava tai potilaan saama lääkitys, johon kuuluu digitaalista, kumariiniin kaltaisia antikoagulantteja tai kaliumia kuluttavia diureetteja.

Hoito: Komplikaatiot, jotka aiheutuvat kortikosteroidien metabolisista vaikutuksista, perus- tai samanaikaisesta sairaudesta tai lääketyhteisvaikutuksista, hoidetaan asianmukaisesti.

Riittävästä nesteytyksestä huolehditaan. Seerumin ja virtsan elektrolyyttejä seurataan kiinnittäen erityistä huomiota natriumin ja kaliumin tasapainoon. Elektrolyyttien epätasapainotila hoidetaan, jos se on tarpeellista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, glukokortikoidit, ATC-koodi H02AB01

Celeston Chronodose injektioneste on beetametasonin veteen hyvin liukenevan ja huonosti liukenevan esterin kombinaatio, jolla on anti-inflammatorinen, antireumaattinen ja antiallerginen vaikutus.

Beetametasoninatriumfosfaatti imeytyy nopeasti ja terapeuttinen vaikutus alkaa välittömästi injektion jälkeen. Heikosti veteen liukeneva beetametasoniasetaatti imeytyy hitaasti ja sen vaikutus kestää pitkään.

Beetametasonin kaltaisilla kortikosteroideilla on laaja vaikutus aineenvaihduntaan ja immuunivasteeseen.

Beetametasonilla on voimakas glukokortikoidi- ja vähäinen mineraalokortikoidi-aktiivisuus.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Beetametasoni metaboloituu maksassa. Puoliintumisaika plasmassa on  $\geq 300$  minuuttia oraalisen tai parenteraalisen annostelun jälkeen. Maksimipitoisuus veressä saavutettiin noin 90 minuutissa, kun isotoopilla merkittyä beetametasoninatriumfosfaattia annettiin injektiona lihakseen. Kortikosteroidi erittyi melkein täysin ensimmäisen päivän kuluessa. Beetametasonin puhdistuma oli normaalia hitaampi potilailla, joilla oli maksasairaus.

Terapeuttisella teholla ja veren kortikosteroidipitoisuudella ei ole osoitettu olevan yhteyttä, koska kortikosteroidien farmakodynaaminen vaikutus kestää kauemmin kuin mitattavissa olevat plasmatasot. Biologinen puoliintumisaika on 36–54 tuntia. Beetametasoniasetaatin/-fosfaatin lisämunuaiskuorta suppressoiva aktiivisuus kesti 7–10 vuorokautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta tutkittiin hiirissä, rotissa ja koirissa parenteraalisilla annoksilla. Lajien välillä ei havaittu merkittäviä eroja.  $LD_{50}$ -arvo oli samanlainen (noin 900 mg/kg), kun beetametasoninatriumfosfaattia annosteltiin intraperitoneaalisesti, ihon alle, laskimoon tai lihakseen. Lääke oli hiirissä vähemmän toksinen ( $LD_{50} = 1460$  mg/kg), kun se annettiin suun kautta. Jyrsijöillä ilmeni aktiivisuuden vähenemistä, polydipsiaa, polyuriaa ja lihasheikkoutta.  $LD_{50}$ :tä ei määritetty koirista, joille beetametasoninatriumfosfaattia annettiin lihakseen, koska ne kestivät annoksia, jotka vastaavat 100 mg/kg beetametasonia. Ensimmäisellä viikolla annostelun jälkeen ilmeni polydipsiaa, polyuriaa ja vatsan venymistä. Pennuilla, jotka saivat beetametasoninatriumfosfaattia 0,5 mg/kg yksittäisinä annoksina, ei ilmennyt haittavaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumedetaatti, bentsalkoniumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

### 6.3 Kesto aika

1 ml ampulli: 18 kuukautta  
5 ml injektiopullo: 18 kuukautta.

Avatun pakkauksen mikrobiologista ja kemiallista säilyvyyttä ei ole tutkittu. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti avaamisen jälkeen. Muunlainen käyttö ja säilytys ovat käyttäjän vastuulla.

Jos Celeston Chronodosea annetaan intra-artikulaarisesti tai peri-artikulaarisesti, injektiopulloa ei voi säilyttää perforoinnin jälkeen.

#### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä. Herkkä valolle.

#### **6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Ampulli, tyyppi I piilasia, pakkauskoot 5x1 ml ja 10 x 1 ml.

Injektiopullo, tyyppi I piilasia, jossa on harmaa bromobutyylimikmitulppa sekä alumiininen repäistävä sinetti ja polypropyleenikansi, pakkauskoko 1x5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ravistettava ennen käyttöä. Valmisteen käsittelyssä on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

3677

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.7.1966

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celeston Chronodose (3+3) mg/ml injektionsvätska, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller betametasonacetat 3 mg och betametasonnatriumfosfat motsvarande betametason 3 mg.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 ml ampull: 0,2 mg bensalkoniumklorid, motsvarande 0,2 mg/ml.

5 ml injektionsflaska: 1 mg bensalkoniumklorid, motsvarande 0,2 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension

Klar, färglös lösning som innehåller vita partiklar som lätt kan återställas till suspensionsform genom att skaka.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Celeston Chronodose är avsett för behandling av svåra eller medelsvåra, akuta eller kroniska, självbegränsande sjukdomar som svarar på systemiska kortikosteroider. Det lämpar sig särskilt för patienter hos vilka oral kortikosteroidbehandling inte är möjlig. Kortikosteroider används som understödande behandling, men de ersätter inte vanlig läkemedelsbehandling.

*Reumatiska tillstånd:* Posttraumatisk osteoartrit, osteoartritrelaterad synovit, reumatoid artrit, akut och kronisk bursit, epikondylit, akut ospecifik tenosynovit, myosit, fibrosit, tendinit, akut giktartrit, ledpsoriasis, smärttillstånd i ländryggen, lumbago, ischiassmärta, smärttillstånd i svansbenet, tortikollis, ganglioncysta.

*Kollagena sjukdomar:* Systemisk lupus (LED), sklerodermi, dermatomyosit.

*Allergiska tillstånd:* Status asthmaticus, kronisk bronkialastma, säsongsbunden eller perenn rinit, svår allergisk bronkit, kontaktdermatit, atopisk dermatit, överkänslighetsreaktioner orsakade av läkemedel eller insektstick.

*Hudsjukdomar:* Lokala, hypertrofiska, infiltrerade lichen planus-lesioner, psoriasisfläckar, granuloma annulare och neurodermatit (lichen simplex chronicus), keloider, discoid lupus erythematosus, necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata.

*Fotsjukdomar:* Bursit under heloma durum, molle och hälsporre, bursit ovanpå hallux rigidus och

digiti quinti varus, synovialcysta, tenosynovit, periostit i tärningsbenet, akut giktartrit, metatarsalgi.

*Neoplastiska sjukdomar:* Palliativ behandling av leukemier och lymfom hos vuxna, akut leukemi hos barn.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Celeston Chronodose kan ges:

- 1) intramuskulärt vid allergiska, dermatologiska, reumatiska och andra tillstånd som svarar på systemiska kortikosteroider, inklusive bursit
- 2) som en injektion i mjukvävnad vid bursit, inflammatoriska tillstånd relaterade till senor, såsom tenosynovit, och inflammatoriska tillstånd i muskler, såsom fibrosit och myosit
- 3) som intra- eller periartikulära injektioner vid reumatoid artrit och osteoartrit
- 4) intralesionellt vid olika dermatologiska sjukdomar
- 5) lokalt vid vissa inflammatoriska tillstånd i fötterna.

DOSERINGEN ANPASSAS TILL TILLSTÅNDENS SVÅRIGHETSGRAD OCH DET TERAPEUTISKA SVARET.

### **Dosering vid systemisk behandling:**

Behandlingen inleds ofta med en injektion av 1 ml och upprepas varje vecka eller oftare vid behov. I lindrigare fall räcker en lägre dos. Vid svårare sjukdomstillstånd som t.ex. status asthmaticus eller systemisk lupus kan en initialdos om 2 ml krävas.

Underhållsdosen fastställs enligt svaret. Om svar inte observeras inom rimlig tid, ska behandlingen med Celeston Chronodose avslutas och en annan lämplig behandling inledas.

### **Dosering vid lokal behandling:**

Celeston Chronodose kan vid behov blandas i en injektionsspruta (inte i en injektionsflaska) i 1 % eller 2 % lidokainhydroklorid, prokainhydroklorid eller ett annat motsvarande lokalbedövningsmedel som inte innehåller parabener. Bedövningsmedel som innehåller metyl- eller propylparaben och fenol ska inte användas. Först dras Celeston Chronodose in i sprutan och därefter lokalbedövningsmedlet och sedan skakas sprutan en kort stund.

Vid bursit (subdeltoid, subakromial, prepatellar) lindrar en 1 ml intrabursal injektion smärta och återställer rörelseomfånget inom några timmar. Vid akut återkommande bursit och akut exacerbation av kronisk bursit behövs flera intrabursala injektioner med en eller två veckors mellanrum.

Vid tendinit, myosit, fibrosit, tenosynovit, peritendinit och inflammatoriska, periartikulära tillstånd räcker i de flesta fall tre till fyra 1 ml lokala injektioner med en eller två veckors mellanrum. Injektionen ska ges i den ömma senskidan och inte i själva senan. Vid inflammatoriska, periartikulära tillstånd infiltreras det ömma området. Vid ganglion i ledkapseln injiceras 0,5 ml Celeston Chronodose rakt in i ganglioncystan.

Vid reumatoid artrit och osteoartrit lindras smärtan, ömheten och stelheten inom 2–4 timmar efter en intraartikulär injektion. Dosen varierar från 0,25–2 ml beroende på ledens storlek. Mycket stora leder (höft) 1–2 ml, stora leder (knä, vrist, axel) 1 ml, medelstora leder (armbåge, handled) 0,5–1 ml, små leder (hand, bröst) 0,25–0,5 ml. Effekten kvarstår vanligtvis 1–4 veckor eller längre. Från leden aspireras sterilt med nål (nummer 29 eller 24) några droppar ledvätska i en tom injektionsspruta för att säkerställa att nålen sitter i leden. Injektionssprutan byts ut mot sprutan som innehåller Celeston Chronodose och Celeston Chronodose sprutas in i leden.

En 0,2 ml/cm<sup>2</sup> intralesionell injektion ges i huden (inte under huden) med ½ tums nål (nummer 25). Totalt kan upp till 1 ml ges under en vecka.

Celeston Chronodose är också effektivt för behandling av fotsjukdomar som svarar på kortikosteroider. Vid bursit under heloma durum räcker ofta två på varandra följande 0,25 ml injektioner. Vid hallux rigidus (böjningsmissbildning i stortån), digiti quinti varus (inåtvändning av femte tån) och akut giktartrit kan symtomen lindras snabbt. ¾ tums nål (nummer 25) kan användas vid de flesta injektioner i foten. 0,25–0,5 ml med tre till sju dagars mellanrum räcker vid de flesta fotsjukdomar. Vid akut giktartrit kan till och med en 1 ml dos vara nödvändig.

När ett gynnsamt svar har uppnåtts, fastställs underhållsdosen genom att minska den initiala dosen litet i taget inom lämplig tid, tills den lägsta dos som kontrollerar symtomen har uppnåtts.

Under stressperioder kan dosen behöva ökas oberoende av sjukdomen. Om behandlingen avbryts efter långtidsbehandling ska läkemedlet utsättas genom att gradvis minska dosen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Celeston Chronodose är kontraindicerat vid systemiska svampinfektioner. Det ska inte heller ges till patienter som är överkänsliga mot betametason, andra innehållsämnen i injektionen (se avsnitt 6.1) eller andra kortikosteroider.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Celeston Chronodose får inte ges intravenöst eller subkutant.

Allvarliga neurologiska biverkningar, ibland med dödlig utgång, har rapporterats vid epidural injektion av kortikosteroider. Rapporterade biverkningar har varit bland annat infarkt i ryggmärgen, paraplegi, tetraplegi, kortikal blindhet och stroke. Dessa allvarliga neurologiska biverkningar har rapporterats både i samband med fluoroskopi och utan. Säkerheten och effekten av kortikosteroider vid epidural administrering har inte fastställts och kortikosteroider har inte godkänts för detta ändamål.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierad feokromocytom efter en lämplig utvärdering av risk/nytta balansen.

Sällsynta fall av anafylaktoid/anafylaktisk reaktion har uppstått hos patienter som får parenteral behandling med kortikosteroider. Vissa fall har eventuellt varit förknippade med chock. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas före administrering, särskilt om patienten tidigare haft allergiska reaktioner mot kortikosteroider.

Om behandlingen med kortikosteroider pågår under en lång tid ska övergång från parenteral administrering till oral administrering övervägas utifrån nyttan och biverkningarna.

Strikt aseptisk teknik är obligatorisk vid användning av Celeston Chronodose.

Dosen kan behöva justeras efter tillståndens svårighetsgrad, patientens individuella svar och till exempel allvarlig infektion, operation eller stress som orsakats av en skada. Efter utsättning av långtidsbehandling med kortikosteroider vid hög dos ska patienten övervakas under cirka ett år.

En för abrupt utsättning av läkemedlet kan orsaka sekundär binjurebarksinsufficiens som kan minimeras genom att gradvis minska dosen. En sådan insufficiens kan vara i flera månader efter

behandlingen. Om patienten utsätts för en stressperiod i sådant skede ska kortikosteroidbehandlingen återupptas. Om patienten redan får kortikosteroider ska dosen ökas. Eftersom utsöndringen av mineralkortikoider kan minska, ska salt och/eller mineralkortikoider ges samtidigt.

Lägsta möjliga dos som håller sjukdomen under kontroll rekommenderas. När dosen kan minskas, ska detta göras gradvis.

Celeston Chronodose innehåller två estrar av betametason, varav betametasonnatriumfosfat försvinner snabbt från injektionsstället. Eventuell systemisk effekt ska beaktas.

Särskild försiktighet ska iaktas vid intramuskulär administrering av Celeston Chronodose till patienter med idiopatisk trombocytopen purpura.

Effekten av kortikosteroider potentiellas vid hypotyreos och levercirros.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av kortikosteroider till patienter med herpes simplex i ögat på grund av risk för perforation av hornhinnan.

Psykiska störningar kan förekomma under behandlingen med kortikosteroider. Kortikosteroider kan förvärra patientens instabila känsloliv eller psykotiska tendenser.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid ospecifik ulcerös kolit om det finns risk för perforation, abscess eller annan pyogen infektion, divertikulit, nylig intestinal anastomos, aktivt eller latent peptiskt sår, njursufficiens, hypertension, osteoporos eller myasthenia gravis.

Eftersom komplikationerna av kortikosteroidbehandlingen beror på storleken på dosen och behandlingstiden, ska nyttan och biverkningarna av behandlingen bedömas individuellt för varje patient.

Kortikosteroiderna kan maskera symtomen på inflammation och nya infektioner kan uppstå under användningen. Under kortikosteroidbehandlingen kan patientens motståndskraft försvagas och det kan bli svårt att lokalisera infektionen.

Långtidsbehandling med kortikosteroider kan orsaka posterior, subkapsulär katarakt (särskilt hos barn) eller glaukom med skador i de optiska nerverna. Det kan också öka risken för sekundärinfektioner i ögat orsakade av svampar och virus.

Medelhöga eller höga kortikosteroiddoser kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad kaliumutsöndring. Dessa effekter är mer osannolika vid användning av syntetiska derivat, om det inte är frågan om höga doser. Saltrestriktion och kaliumtillskott kan övervägas. Alla kortikosteroider ökar kalciumutsöndringen.

Smittkoppsvaccin bör inte ges under kortikosteroidbehandlingen. Även annan immuniseringsbehandling bör undvikas åtminstone hos patienter som får höga kortikosteroiddoser på grund av avsaknad av antikroppssvar och för att undvika eventuella neurologiska komplikationer. Immuniseringsbehandling kan dock ges till sådana patienter som får ersättande kortikosteroidbehandling till exempel vid Addisons sjukdom.

Patienter som får immunosuppressiva doser av kortikosteroider ska uppmanas att undvika att få påssjuka- och mässlingssmitta, och kontakta läkare om dessa förekommer. Detta är särskilt viktigt när det gäller barn.

Kortikosteroidbehandlingen ska begränsas under aktiv tuberkulos till enbart behandling av fulminant och disseminerad tuberkulos, då kortikosteroider används tillsammans med lämpligt läkemedel mot tuberkulos.

Om användning av kortikosteroider är nödvändigt för patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet, ska patienten övervakas noga, eftersom det är möjligt att sjukdomen aktiveras. Under långtidsbehandling med kortikosteroider bör patienten behandlas profylaktiskt. Om rifampicin används som profylax, ska man beakta att det ökar metabol leverclearance av kortikosteroider. På grund av detta kan kortikosteroiddosen behöva justeras.

Eftersom kortikosteroidbehandlingen kan störa barnens tillväxt och förhindra endogen kortikosteroidproduktion, ska barnens tillväxt och utveckling uppföljas noga vid långtidsbehandling med kortikosteroider.

Kortikosteroidbehandlingen kan hos vissa patienter förändra spermernas rörlighet och antal.

En kortikosteroidinjektion som administreras intralesionellt, intraartikulärt eller i mjukvävnad kan ha både en systemisk och lokal effekt.

Ledvätskan måste undersökas för att undvika en septisk process. Injicering i en tidigare inflammerad led bör undvikas. Klart tilltagande av smärta och lokal svullnad, förvärrad rörelsebegränsning i leden, feber och illamående är tecken på septisk artrit. Om sepsis konstateras ska lämplig antimikrobiell behandling inledas.

Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder eller inflammerade områden eller områden mellan kotorna. Upprepade injektioner i osteoartritiska leder kan förvärra skadorna i lederna. Kortikosteroider ska inte injiceras direkt i senorna, eftersom detta kan leda till senruptur.

Efter en intraartikulär kortikosteroidinjektion bör patienten undvika för hög belastning av leden.

Den intramuskulära injektionen ges djupt i de stora musklerna för att undvika lokal vävnadsatrofi.

Resultat från en enskild randomiserad, kontrollerad multicenterstudie med en annan kortikosteroid, metylprednisolonhemisuccinat, visade en ökning av tidig dödlighet (vid 2 veckor) och sen dödlighet (vid 6 månader) hos patienter med kranialt trauma som hade fått metylprednisolon, jämfört med placebo. Orsakerna till dödligheten i metylprednisolongruppen har inte fastställts.

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk eller topisk (inklusive intranasal, inhalerad och intraokulär) användning av kortikosteroider. Om en patient har symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar, ska patienten remitteras till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker till synrubbningen. Dessa symtom kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska eller topiska kortikosteroider.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### Bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 0,2 mg bensalkoniumklorid per 1 ml ampull motsvarande 0,2 mg/ml. Detta läkemedel innehåller 1 mg bensalkoniumklorid per 5 ml injektionsflaska motsvarande

0,2 mg/ml.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av fenobarbital, rifampicin, fenytoin eller efedrin kan öka metabolismen av kortikosteroider och därmed minska den terapeutiska effekten av kortikosteroider.

Effekterna av kortikosteroider kan öka, när de ges samtidigt med östrogen.

Hypokalemi kan förvärras vid administrering av kortikosteroider till en patient som får kaliumdrivande diuretika. Kortikosteroider kan också öka risken för arytmier hos patienter som får hjärtglykosider eller digitalistoxicitet associerad med hypokalemi. Kortikosteroider kan öka kaliumförlusten orsakad av amfotericin-B. Elektrolytnivån, särskilt kaliumnivån, ska övervakas noga hos patienter som får något av ovannämnda läkemedel.

Samtidig administrering av kortikosteroider och antikoagulantia av kumarintyp kan öka eller minska den antikoagulantiska effekten. Dosen av antikoagulantia kan behöva justeras.

Antiinflammatoriska analgetika eller alkohol tillsammans med kortikosteroider kan orsaka ett magsår eller förvärra det.

Kortikosteroider kan minska salicylatnivån i blodet. Acetylsalicylsyra bör användas försiktigt tillsammans med kortikosteroider vid hypoprotrombinemi.

Vid administrering av kortikosteroider till diabetespatienter kan dosen av antidiabetika behöva justeras.

Glukokortikosteroider kan hämma effekten av somatropin.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nytan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Kortikosteroider kan orsaka falska positiva resultat i nitrobluetetrasoliumtest som används för att konstatera en bakterieinfektion.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Eftersom kontrollerade reproduktionsstudier inte har gjorts på människa, förutsätter användning av kortikosteroider under graviditet eller hos kvinnor som eventuellt är gravida att fördelarna med läkemedlet för modern vägs mot eventuella biverkningar hos fostret.

Nyfödda till mödrar som fått kortikosteroider under graviditet ska undersökas för att konstatera eventuell binjureinsufficiens. Betametasoninjektion till modern före förlossningen orsakar övergående minskning av fostrets tillväxthormoner och sannolikt också av de hypofyshormoner som reglerar kortikosteroidproduktionen i binjurarna och i binjurarnas mogna zon och fosterzon. Hydrokortisonsuppression under fostertiden påverkar dock inte hormonproduktionen i hypofysen och binjurebarken under en stressperiod efter födelsen.

Kortikosteroider passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk.

Eftersom kortikosteroiderna passerar placentan, ska nyfödda till mördar som fått kortikosteroidbehandling under graviditeten undersökas noga för medfödd katarakt som förekommer mycket sällan.

Studier har visat en ökad risk för neonatal hypoglykemi efter antenatal administrering av en kort behandling med betametason till kvinnor med risk för sen förtidsbörd.

Kvinnor som fått kortikosteroidbehandling under graviditeten ska övervakas noga under förlossningen och efter den för att eventuell binjureinsufficiens, på grund av stress som förlossningen orsakat, kan konstateras.

På grund av biverkningar som Celeston Chronodose kan orsaka hos ett spädbarn ska man överväga om modern ska avsluta amningen eller användningen av läkemedlet med beaktande av hur viktigt det är för modern att fortsätta behandlingen.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inte känt.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna av Celeston Chronodose är samma som för andra kortikosteroider. Förekomsten av biverkningar beror både på dosen och behandlingstiden. Biverkningarna kan vanligen hanteras genom att minska dosen. Detta är viktigt särskilt när behandlingen ska avslutas.

Vätske- och elektrolytrubbningar: natriumretention, kalciumbrist, hypokalemisk alkalos, vätskeretention, kongestiv hjärtsvikt hos personer med benägenhet för detta, högt blodtryck.

Muskuloskeletala rubbningar: muskelsvaghet, steroid myopati, minskad muskelmassa, förvärrade symtom på myasthenia gravis, osteoporos, kompressionsfrakturer i ryggraden, aseptisk nekros i lårbenets och överarmbenets huvud, patologisk fraktur i långa ben, senruptur, instabilitet i lederna (vid kontinuerlig intraartikulär användning).

Gastrointestinala rubbningar: peptiskt sår och eventuellt associerad perforation och blödning, pankreatit, svullnad i buken, ulcerös esofagit.

Dermatologiska rubbningar: fördröjd läkning av sår, hudatrofi, tunn skör hud, petekier och blåmärken, erytem i ansiktet, ökad svettning, svagare reaktioner på hudtester, hudreaktioner som liknar allergisk dermatit, urtikaria, angioneurotiskt ödem.

Neurologiska rubbningar: konvulsioner, ökat intrakraniellt tryck med papillödem (pseudotumor cerebri) vanligen efter behandlingen, vertigo, huvudvärk.

Endokrina rubbningar: oregelbunden menstruation, utveckling av Cushings syndrom, förhindrad tillväxt av fostret eller barnet, sekundär avsaknad av reaktioner i binjurebarken och hypofysen, särskilt i stressituationer såsom trauma, operation eller sjukdom, nedsatt kolhydrattolerans, symtom på latent diabetes, ökat behov av insulin eller orala hypoglykemiska läkemedel vid diabetes.

Oftalmologiska rubbningar: posterior subkapsulär katarakt, ökat tryck i ögat, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se även avsnitt 4.4.).

Metabola rubbningar: negativ kvävebalans orsakad av proteinkatabolism.

Psykiatriska störningar: eufori, humörväxlingar, störningar i psyke från svår depression till psykos, personlighetsförändringar, sömnlöshet.

Övriga störningar: anafylaktiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner och hypotension eller chockliknande symtom.

Övriga biverkningar som associerats med parenteral kortikosteroidbehandling är: blindhet som i sällsynta fall associeras med intralesionell behandling i ansiktet eller huvudområdet, hyper- eller hypopigmentering, atrofi i huden eller under huden, steril abscess, vallningar efter injektion i leden, Charcotliknande atropati.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Symtom: Akut överdosering av glukokortikosteroider är vanligen inte livshotande. Överdoser som varar i några dagar, förutom mycket höga överdoser, orsakar sannolikt inte skadliga följder, om patienten inte samtidigt har särskilda kontraindikationer. Sådana är till exempel diabetes, glaukom eller aktivt peptiskt sår eller behandling med digitalis, kumarinliknande antikoagulantia eller kaliumdrivande diuretika.

Behandling: Komplikationer som beror på metabola effekter av kortikosteroider, underliggande eller samtidig sjukdom eller läkemedelsinteraktioner behandlas på lämpligt sätt.

Tillräckligt vätskeintag ska säkerställas. Elektrolyter i serum och urin övervakas och särskild uppmärksamhet ska fästas på natrium- och kaliumbalansen. Om elektrolyterna är i obalans ska detta behandlas, om nödvändigt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider, ATC-kod H02AB01

Celeston Chronodose injektionsvätska är en kombination av ester av betametason som löser sig väl och ester av betametason som löser sig dåligt i vatten. Kombinationen har en antiinflammatorisk, antireumatisk och antiallergisk effekt. Betametasonnatriumfosfat absorberas snabbt och den terapeutiska effekten börjar omedelbart efter injektionen. Betametasonacetat som löser sig dåligt i vatten absorberas dåligt och dess effekt varar länge.

Kortikosteroider av betametasontyp har en omfattande effekt på metabolismen och immunsvaret.

Betametason har en potent glukokortikoidaktivitet och en ringa mineralkortikoidaktivitet.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Betametason metaboliseras i levern. Halveringstiden i plasma är  $\geq 300$  minuter efter oral eller parenteral administrering. Maximikoncentrationen i blod uppnåddes inom cirka 90 minuter när isotopmärkt betametonatriumfosfat administrerades som injektion i muskeln. Kortikosteroiden utsöndrades nästan helt under den första dagen. Clearance av betametason var långsammare än normalt hos patienter med leversjukdom.

Inget samband konstaterades mellan den terapeutiska effekten och kortikosteroidkoncentrationen i blodet, eftersom den farmakodynamiska effekten av kortikosteroider varar längre än de mätbara plasmanivåerna. Den biologiska halveringstiden är 36–54 timmar. Betametonacetats/-fosfats suppressiva effekt på binjurebarken varade i 7–10 dagar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet undersöktes hos möss, råttor och hundar vid parenterala doser. Inga signifikanta skillnader upptäcktes mellan djurarterna. LD<sub>50</sub>-värdet var liknande (cirka 900 mg/kg) när betametonatriumfosfat administrerades intraperitonealt, subkutant, intravenöst eller intramuskulärt. Läkemedlet var mindre toxiskt (LD<sub>50</sub> = 1460 mg/kg) hos möss vid oral administrering. Hos gnagare förekom minskad aktivitet, polydipsi, polyuri och muskelsvaghet. LD<sub>50</sub> fastställdes inte för hundar för vilka betametonatriumfosfat administrerades i muskeln, eftersom de tolererade doser motsvarande 100 mg/kg betametason. Under den första veckan efter administrering förekom polydipsi, polyuri och uttänjd buk. Hos valpar som fick 0,5 mg/kg betametonatriumfosfat vid enskilda doser förekom inga biverkningar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumedetat, bensalkoniumklorid, vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Inte känt.

### 6.3 Hållbarhet

Ampull 1 ml: 18 månader  
Injektionsflaska 5 ml: 18 månader.

Mikrobiologisk och kemisk hållbarhet av öppnad förpackning har inte undersökts. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter öppnandet. Annan användning och förvaring ligger på användarens ansvar.

Om Celeston Chronodose ges intraartikulärt eller periartikulärt kan injektionsflaskan inte förvaras efter perforeringen.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ampull, typ I kiselglas, förpackningsstorlekar 5 x 1 ml och 10 x 1 ml.  
Injektionsflaska, typ I kiselglas med grå bromobutylgummipropp och rivbar aluminiumförsegling och polypropylenkork, förpackningsstorlek 1 x 5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Omskakas före användning. Aseptisk teknik ska användas vid hantering av läkemedlet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

3677

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 6.7.1966

Datum för den senaste förnyelsen: 11.5.2007

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.11.2021