ORGANON

CELESTAN® solubile 4 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELESTAN® solubile 4 mg
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:
5,3 mg Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) (entsprechend 4 mg Betamethason).

Phosphorsäure-Lösung 1 % 0 – 12,2 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologie

Hirnödem (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis.

Notfallbehandlung

Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge.

Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion).

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

Schwerer akuter Asthmaanfall.

Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. SSW nach Ausschluss eines Amnioninfektionssyndroms.

Interstitielle Aspirationspneumonie.

Dermatologie

Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme.

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie

Parenterale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, insbesondere viszerale Formen.

Aktive Phasen von Systemvaskulitiden wie Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender pos. Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden).

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder extraartikuläre Manifestationen.

Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.

Rheumatisches Fieber mit Karditis.

Infiltrationstherapie

– Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung)
– nicht bakterielle Bursitis
– Periarthropathien, Insertionstendopathien
– Engpass-Syndrom bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen
– Enthesitiden bei Spondyloarthritiden

Indiziert ist eine Infiltrationstherpie nur, wenn eine umschriebene, nicht bakterielle, entzündliche Reaktion vorliegt.

Zur Infiltrationstherapie sollten bevorzugt wässrige Kortikoid-Lösungen (oder mikrokristalline Suspensionen) verwendet werden, um Kristallreaktionen und insbesondere Sehnenschäden und Sehnenruptur zu vermeiden.

Intraartikuläre Therapie (kleine Gelenke)

Zusätzlich zur Infiltrationstherapie können wässrige Kortikoid-Lösungen wie CELESTAN solubile 4 mg auch zur intraartikulären Therapie kleiner Gelenke eingesetzt werden bei:
– nach Allgemeinbehandlung chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen und persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken,
– Arthritis bei Pseudogicht/Chondrokalzinose,
– aktivierter Arthrose.

Zur intraartikulären Therapie großer Gelenke sollten Kristallsuspensionen eingesetzt werden. Hierbei können Suspensionen mit geringer Kristallgröße eine bessere lokale Verträglichkeit aufweisen. Arzneimittel mit langer Verweildauer im Gelenk sollten bevorzugt verwendet werden, da sie eine längere lokale Wirksamkeit und eine geringere systemische Wirkung besitzen. Zur Wirkdauer von Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) im Gelenk siehe Abschnitt 5.2.

Infektiologie

Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie).

Onkologie

Palliativtherapie maligner Tumoren.

Prophylaxe und Therapie von postoperativem und/oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.

Ophthalmologie

Subkonjunktivale Anwendung bei nicht infektiöser Keratokonjunktivitis, Skleritis (mit Ausnahme der nekrotisierenden Skleritis), Uveitis anterior und intermedia.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Neurologie

Bei Hirnödem in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad initial 8 – 10 mg (bis 80 mg) i. v., anschließend 16 – 24 mg (bis 48 mg)/Tag verteilt auf 3 – 4 (6) Einzeldosen i. v. über 4 – 8 Tage.
Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Betamethason kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein.
Hirnödem infolge bakterieller Hirnhautentzündung:
0,15 mg/kg alle 6 Stunden über 4 Tage.
Kinder: 0,4 mg/kg alle 12 Stunden über 2 Tage.

Notfallbehandlung

Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge: Initial 40 – 100 mg (Kinder 40 mg) i. v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder 6-stündlich 16 – 40 mg über 2 – 3 Tage.

Anaphylaktischer Schock: 40 – 100 mg i. v., bei Bedarf wiederholte Injektion.

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

Schwerer akuter Asthmaanfall,
Erwachsene:
8 – 20 mg i. v., weiterhin 8 mg alle 4 Stunden.

Kinder:
0,15 – 0,3 mg/kg i. v. bzw. 1,2 mg/kg als Bolus, dann 0,3 mg/kg alle 4 – 6 Stunden.

Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Der Schwangeren werden 2 × 12 mg CELESTAN solubile 4 mg im Abstand von 24 Stunden intramuskulär injiziert. Die Wirkung hält 7 Tage an. Danach kann ggf. eine Wiederholung der Therapie erwogen werden.

Interstitielle Aspirationspneumonie: Initial 40 – 100 mg (Kinder 40 mg) i. v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder 6-stündlich 16 – 40 mg über 2 – 3 Tage.

Dermatologie

Akute Hautkrankheiten: je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8 – 40 mg i. v. Anschließend orale Weiterbehandlung mit Betamethason in absteigender Dosierung.

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie

Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen:
Systemischer Lupus erythematodes 6 – 15 mg/Tag.

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen 12 – 15 mg und/oder extraartikuläre Manifestationen 6 – 12 mg.

Panarteriitis nodosa: 6 – 15 mg/Tag (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden).

Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis 12 – 15 mg.

Rheumatisches Fieber mit Karditis 12–15 mg.

Infiltrationstherapie

CELESTAN solubile 4 mg wird in den Bereich des stärksten Schmerzes bzw. der Sehnenansätze infiltriert. Eine intratendinöse Injektion muss unter allen Umständen vermieden werden! Es ist auf strenge aseptische Kautelen zu achten.
Intramuskuläre Injektionen von Kortikosteroiden sollten tief intraglutäal injiziert werden, um eine lokale Gewebeatrophie zu vermeiden.

Intraartikuläre Therapie (kleine Gelenke)

Bei der intraartikulären Anwendung ist die Dosierung abhängig von der Größe des Gelenks und von der Schwere der Symptome und nur unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen. Im Allgemeinen genügt bei Erwachsenen eine einmalige intraartikuläre Injektion von CELESTAN solubile 4 mg zur Besserung der Beschwerden für kleine Gelenke. Wird eine erneute Injektion als notwendig erachtet, sollte diese frühestens nach 3–4 Wochen erfolgen, die Anzahl der Injektionen pro Gelenk ist auf 3–4 zu beschränken. Insbesondere nach wiederholter Injektion ist eine ärztliche Kontrolle des behandelten Gelenks angezeigt.

Eine Untersuchung der Gelenkflüssigkeit sollte erfolgen, um einen septischen Prozess auszuschließen. Eine lokale Injektion in ein infiziertes Gelenk sollte vermieden werden.
Eine merkliche Verstärkung der Schmerzen und eine lokale Schwellung, ferner eine Einschränkung der Beweglichkeit des Gelenks, Fieber und Unwohlsein deuten auf eine septische Arthritis hin. Wenn die Diagnose einer Sepsis bestätigt wird, ist eine adäquate antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Kortikosteroide sollten nicht in instabile Gelenke, infizierte Bereiche oder Zwischenwirbelräume injiziert werden. Wiederholte Injektionen in Gelenke, die von Osteoarthritis betroffen sind, können die Gelenkzerstörung beschleunigen. Direkte Injektionen von Kortikosteroiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da dies im späteren Verlauf zu Sehnenrupturen führen kann.
Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glukokortikoiden in gewichttragenden Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. Ursache dafür ist möglicherweise eine Überbeanspruchung des betroffenen Gelenks nach Rückgang der Schmerzen oder anderer Symptome.
Nach einer intraartikulären Kortikoid-Therapie und entsprechender symptomatischer Besserung sollte der Patient eine übermäßige Strapazierung dieses Gelenkes vermeiden.

Infektiologie

Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie) 4–20 mg/Tag i. v.

Onkologie

Palliativtherapie maligner Tumoren: Initial 8–16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie 4–12 mg/Tag.

Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.

Ophthalmologie

Die Dosierung ist individuell festzulegen, sie richtet sich nach der Schwere der Symptomatik. Bei der subkonjunktivalen Anwendung genügen 2 mg Betamethason.

Art und Dauer der Anwendung

Die intravenöse Gabe erfolgt langsam über 2–3 Minuten.

Die Tagesdosis sollte möglichst als Einzeldosis morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Bei Patienten, die auf Grund ihrer Erkrankung eine Hochdosistherapie benötigen, ist jedoch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe erforderlich, um einen maximalen Effekt zu erzielen. Die Möglichkeit zur alternierenden Behandlung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und Ansprechen auf die Therapie ist zu prüfen.

Je nach Grunderkrankung, klinischer Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis unterschiedlich schnell reduziert und beendet oder der Patient auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis eingestellt werden, ggf. unter Kontrolle des adrenalen Regelkreises. Grundsätzlich sollten Dosis und Behandlungsdauer so hoch und lang wie nötig, aber so gering und kurz wie möglich gehalten werden. Der Dosisabbau sollte grundsätzlich stufenweise erfolgen.

Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie sollte auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.

Patienten mit Leberzellschädigung:
Patienten mit Hypothyreose:
Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Anwendung bei älteren Patienten:
Bei älteren Patienten sollte die Anwendung nur unter besonderer Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen (Osteoporose-Risiko erhöht).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:
Die Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg im Wachstumsalter erfordert eine sehr strenge Indikationsstellung. Da bei Säuglingen und Kindern die Anwendung von Kortikosteroiden das Wachstum stören und die körpereigene Kortikosteroidproduktion unterbinden kann, sollte bei dieser Altersgruppe – besonders bei länger andauernder Anwendung – das Wachstum und die Entwicklung sorgfältig kontrolliert werden.
Zur intraartikulären Anwendung und Infiltrationstherapie von CELESTAN solubile 4 mg bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor. Daher wird die Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg bei Kindern nicht empfohlen.

Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Der Inhalt der Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt.
Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

4.3 Gegenanzeigen

- CELESTAN solubile 4 mg ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei der Induktion der Lungenreife ist die Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg kontraindiziert bei nicht stabilisierter EPH-Gestose und beim Amnioninfektionssyndrom. Postpartal ist die Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg nicht indiziert.
- Die subkonjunktivale Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg ist kontraindiziert bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut.

Die intraartikuläre/infiltrative Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg ist kontraindiziert:
- bei Infektionen im Applikationsbereich,
- bei einem Psoriasisherd im Applikationsbereich,
- bei schwerem Allgemeininfekt sowie bei hämorrhagischer Diathese,
- bei nicht vaskularisierter Knochennekrose,
- bei Instabilität des zu behandelnden Gelenks.

Die intramuskuläre Injektion darf nicht vorgenommen werden bei:
- Idiopathischer thrombozytopenischer Purpura.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glukokortikoidtherapie bedingt ist, kann, abhängig von der Dosis und Therapiedauer, noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten. Kommt es während der Behandlung mit CELESTAN solubile 4 mg zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt u. a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.
Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glukokortikoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein.
Eine Therapie-induzierte akute NNR-Insuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bei vorgesehenem Absetzen minimiert werden.

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 Therapie mit CELESTAN solubile 4 mg sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) oder latenter Tuberkulose Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz

Zusätzlich sollte eine Therapie mit CELESTAN solubile 4 mg nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- erosiver Ösophagitis
- Niereninsuffizienz
- schwerer Osteoporose
- Myasthenia gravis
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Herpes ophthalmicus
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf CELESTAN solubile 4 mg nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

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

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

Während der Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit CELESTAN solubile 4 mg ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Bei gleichzeitiger Tokolyse muss unter Umständen die Flüssigkeitszufuhr reduziert werden.
Neuere Daten zeigen, dass nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden nach Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer early-onset Sepsis besteht.
Der Benefit für das Kind ist gegen das Risiko für die Mutter abzuwägen.

Bei Kindern sollte die Indikation auf Grund der wachstumshemmenden Wirkung von Glukokortikoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Glukokortikoid Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Die Behandlung mit CELESTAN solubile 4 mg kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine lang dauernde Anwendung auch geringer Mengen von Betamethason führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko auch durch solche Mikroorganismen, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Infektionen).

Eine lang dauernde Anwendung von Kortikosteroiden kann hintere subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit möglicher Schädigung der Sehnerven verursachen und das Risiko für sekundäre Augeninfektionen auf Grund von Pilzen oder Viren erhöhen.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Kortikoide beeinträchtigt werden kann.

Während einer Behandlung mit Kortikosteroiden sollten Patienten nicht gegen Pocken geimpft werden. Insbesondere bei hohen Kortikosteroiddosen sollten auch andere Impfungen nicht vorgenommen werden, da die Gefahr von neurologischen Komplikationen und ausbleibender Antikörperbildung besteht.
Im Falle einer Substitutionstherapie mit Kortikosteroiden, z. B. bei Morbus Addison, kann jedoch eine Immunisierung durchgeführt werden.

Bei einer lang dauernden Therapie mit Glukokortikoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natrium-Restriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuss sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin D-Zufuhr und körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe von Glukokortikoiden ist an folgende Risiken zu denken: Exacerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz, Kortison-Entzugssyndrom.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen.

Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit CELESTAN solubile 4 mg Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

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

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

Lokale Anwendung
Jede Punktion kann zu Verletzungen von Gefäßen, Nerven sowie periartikulären Strukturen führen. Die infiltrative/intraartikuläre Anwendung von Glukokortikoiden erhöht substanzimmanent die Gefahr einer Infektion im Bereich der behandelten Gewebs- bzw. Gelenkstrukturen.

Wiederholte Injektionen in Gelenke, die von Osteoarthritis betroffen sind, können die Gelenkzerstörung beschleunigen. Direkte Injektionen von Glukokortikoiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da dies im späteren Verlauf zu Sehnenrupturen führen kann.

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

Die Anwendung von CELESTAN solubile 4 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".
Wird CELESTAN solubile 4 mg zur intravenösen Gabe zubereitet, ist der Natriumgehalt des Lösungsmittels bei der Berechnung des gesamten Natriumgehalts zu berücksichtigen. Detaillierte Informationen zum Natriumgehalt des zur Verdünnung von CELESTAN solubile 4 mg verwendeten Lösungsmittels sind der Fachinformation dieses Lösungsmittels zu entnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Antacida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Betamethason kommen.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon: Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol: Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

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

Ephedrin: der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.

ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden. Bei längerer Verabreichung sind die Serumelektrolyte, insbesondere der Kaliumspiegel zu kontrollieren.

Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate: Die Antikoagulanzienwirkung kann abgeschwächt werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin, Alkohol: Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht. Salicylate sollten bei Patienten mit Hypoprothrombinämie mit Vorsicht angewendet werden.
Die Salicylat-Clearance kann erhöht sein.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (s. a. Abschnitt 4.8)

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CELESTAN solubile 4 mg sind möglich.

Praziquantel: Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Somatotropin: Die Wirkung von Somatotropin kann vermindert werden.

Protirelin: Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Ciclosporin: Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

Amphotericin B: Die Kaliumausscheidung wird verstärkt. Fälle von Herzvergrößerung und Herzinsuffizienz nach gleichzeitiger Gabe von Amphotericin B und Hydrokortison wurden berichtet.

Antibiotika: Makrolidantibiotika können eine Abnahme der Kortikosteroid-Clearance bewirken.

Isoniazid: Isoniazid-Serumkonzentrationen können verringert werden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:
CELESTAN solubile 4 mg kann mit physiologischer Kochsalz- und Dextroselösung gemischt als intravenöse Tropfinfusion angewendet werden. Andere Kombinationen sind zu vermeiden.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:
Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.
Kortikosteroide passieren die Plazentaschranke. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen, eine Unterdrückung der körpereigenen Kortikoidproduktion und andere Nebenwirkungen beim Fetus nicht auszuschließen. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft hohe Dosen von Kortikosteroiden erhalten haben, sollten besonders beobachtet werden, ob sie Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz zeigen. Weiterhin sind sie auf das seltene Auftreten von kongenitalen Katarakten zu untersuchen.
Studien haben ein erhöhtes Risiko neonataler Hypoglykämie in Folge pränataler Kurzzeitanwendung von Betamethason bei Frauen mit dem Risiko einer späten Frühgeburt gezeigt.
Betamethason führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen 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 einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Wird während der Schwangerschaft CELESTAN solubile 4 mg zur Induktion der Lungenreife angewendet, sollte während der Behandlung eine Kardiotokographie (CTG) zusammen mit anderen Maßnahmen zur Kontrolle des fetalen Wohlbefindens durchgeführt werden.

Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Wachstumsstörungen, eine Unterdrückung der körpereigenen Kortikoidproduktion und andere Nebenwirkungen sind beim Kind nicht auszuschließen. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von CELESTAN solubile 4 mg auf Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der Nebenwirkungen einer Kortisontherapie (Erkrankungen des Auges, des Nervensystems oder der Muskulatur) können die Verkehrstüchtigkeit herabsetzen.

4.8 Nebenwirkungen

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Endokrine Erkrankungen:
Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (unregelmäßige Menstruation bis hin zur Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz), sekundäre adrenokortikale und hypophysäre Nichtansprechbarkeit, besonders unter Stress z. B. bei Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Krankheit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), gesteigerte Calciumausscheidung, hypokaliämische Alkalose, Flüssigkeitsretention, bei prädisponierten Patienten Stauungsherzinsuffizienz, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika, negative Stickstoffbilanz auf Grund eines erhöhten Protein-Katabolismus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Erythem, verstärktes Schwitzen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, Rosacea-artige (periorale) und allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittelexanthem.

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Muskelatrophie und -schwäche, Kortikoid-Myopathie, bei Patienten mit Myasthenia gravis Verstärkung der Symptome, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), Wirbelfrakturen, aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Frakturen der langen Röhrenknochen, Sehnenruptur, Gelenkinstabilität (nach wiederholten intraartikulären Injektionen), Charcot-artige Arthropathie, steriler Abszess.

Psychiatrische Erkrankungen:
Schwere Depression bis hin zu psychotischen Manifestationen, Stimmungsschwankungen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems:
Pseudotumor cerebri (insb. bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Krämpfe, Schwindel, Kopfschmerz.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Schluckauf, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Blähungen, ulcerative Ösophagitis.

Herzerkrankungen:
Kongestive Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen:
Blutdruckerhöhung, Blutdruckabfall, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:
Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie.

Erkrankungen des Immunsystems:
Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen. Neuere Daten zeigen, dass nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden nach Blasensprung ein signifikant höheres Risiko einer early-onset Sepsis besteht.

Augenerkrankungen:
Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Exophthalmus, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Aggravation bakterieller Hornhautinfektionen, Candidose, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogene Skleraperforation, selten reversibler Exophthalmus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Perforation der Kornea bei bestehender Keratitis, Herpes-simplex-Keratitis, Einzelfälle von Blindheit traten nach intraläsionaler Behandlung im Bereich des Gesichts bzw. des Kopfes auf, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fertilität:
Veränderte Beweglichkeit und Anzahl der Spermien.

Hinweis:
Bei zu rascher Dosisreduktion nach lang dauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

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 Hautatrophie und/oder einer Atrophie des Unterhautgewebes mit Depigmentierung und Lanugoverlust an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden. In sehr seltenen Fällen kann es zu Sehnenschäden 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Betamethason sind nicht bekannt. Bei chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

Auf eine entsprechende Flüssigkeitsaufnahme sollte geachtet und Elektrolytkonzentrationen im Serum und Urin – insbesondere von Natrium und Kalium – überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Elektrolytstörung behandelt werden.
Ein Antidot für CELESTAN solubile 4 mg ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid
ATC-Code: H02AB01

Betamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid, das eine etwa 25fach stärkere antientzündliche Wirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Cortisol besitzt. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente fehlt dagegen fast vollkommen.

Glukokortikoide wie Betamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert.

Glukokortikoide wie Betamethason fördern die Surfactantsynthese in der fetalen Lunge.

Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion einer vorübergehenden NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Supprimierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u. a. auch von individuellen Faktoren ab.

Die Cushing-Schwellendosis wird mit 1,5 mg/Tag angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kortikosteroide werden in unterschiedlichen Maßen an Plasmaproteine gebunden, durch die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Die (Serum)-Eliminationshalbwertszeit von Betamethason beträgt beim Erwachsenen ca. 5 – 7 Std.
Betamethason hat eine Proteinbindung von 62,5 % (zum Vergleich zu Hydrokortison 89 %).
Während die Plasmahalbwertszeit von Betamethason ≥ 300 Minuten beträgt, wurde die biologische Halbwertszeit mit 36 – 54 Stunden ermittelt. Auf Grund der langen Wirkungsdauer kann Betamethason damit bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

Bei infiltrativer Anwendung von Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) an gesunden Probanden kam es durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf das Hypothalamus-Hypophysen-System zu einer Suppression des Plasmacortisolspiegels innerhalb von ca. 8 – 10 Stunden. Dieser normalisiert sich innerhalb von wenigen Tagen wieder.

Lokale Applikation:
Als wässrige Lösung besitzt Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) im Vergleich zu intraartikulär applizierbaren Glukokortikoid-Kristallsuspensionen eine geringe lokale Verweildauer/Wirkdauer. Die mittlere Wirkdauer im Gelenk beträgt 2 – 4 Tage. Kontrollierte klinische Studien zur intraartikulären Anwendung kleiner Gelenke und zur Infiltrationstherapie liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD_{50} für Betamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 1.460 mg/kg Körpergewicht. Nach einmaliger i.p., i.v., s.c. oder i.m. Applikation beträgt die LD_{50} bei der Ratte 900 mg/kg Körpergewicht innerhalb der ersten 7 Tage.
Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression, gedeutet wird.

Chronische Toxizität

Spezielle Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) am Tier liegen nicht vor.
Ratten, die über 9 Monate täglich 0,05 – 1 mg/kg Betamethason oral erhielten, zeigten erst in der höchsten Dosisgruppe Veränderungen, wie sie für Kortikosteroide typisch sind, wie Lymphopenie, Eosinopenie und Neutrophilie. Unerwartete toxische Effekte wurden nicht gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Betamethason zeigte negative Ergebnisse in Mutagenitätstests an Bakterien (*Salmonella* und *Escherichia*) und an Säugerzellen (CHO/HGPT).
Ein positives Ergebnis wurde im Chromosomenaberrationstest *in vitro* an Humanlymphozyten und ein uneindeutiges Ergebnis im Mikronukleustest *in vivo* am Knochenmark der Maus festgestellt. Dieses Wirkungsmuster gleicht dem von Dexamethason und Hydrokortison und wird als Wirkungsmerkmal der Kortikoid-Stoffklasse angesehen. Langzeitstudien am Tier zum kanzerogenen Potential von Betamethason wurden nicht durchgeführt. Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante genotoxische Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

Betamethason zeigte bei parenteraler Applikation teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen. Die am häufigsten auftretenden Missbildungen waren Gaumenspalten. Höhere Dosierungen erwiesen sich als embryoletal.
Bei der Anwendung am Menschen hat sich bisher kein Verdacht auf Fruchtschädigungen ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf Fehlbildungen und andere embryotoxische Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein. Bei Langzeittherapie sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure-Lösung 1 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nach Anbruch sofort verwenden.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 24 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!
Vor Licht schützen!
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung
5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:
5 × 5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung
20 (4 × 5) × 5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: dpoc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 6450909.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

RCN: 100000543-DE
FACH-2000045-0000

202203-Update-Email-PI

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt