

Betnesol Brausetabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Brausetablette enthält 0,5 mg Betamethason (als Dinatriumphosphat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

0,5 mg Saccharin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Brausetablette.

Aussehen: Runde, beidseitig abgeflachte rosa Tablette mit schrägen Kanten, mit Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „BETNESOL“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betnesol Brausetabletten sind zur Kurzzeittherapie bei Erkrankungen, die eine systemische Corticoidbehandlung erfordern, angezeigt, ausgenommen unmittelbar lebensbedrohliche Zustände:

Rheumatische Krankheiten

Akutes rheumatisches Fieber, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht ausreichen oder bei Verdacht auf kardiale Beteiligung, rheumatoide Arthritis einschließlich Sonderformen wie Felty-Syndrom, Still-Syndrom.

Schwere Formen von allergischen Krankheiten

Pollinosis und Rhinitis allergica nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide, akute Urtikaria.

Hauterkrankungen

Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können: Arzneimitteloxanthem, generalisiertes Ekzem, Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, chronisch discoider und subakut kutaner Lupus erythematoses.

Nierenkrankheiten

Nephrotisches Syndrom

Vaskulitiden

Panarthritis nodosa, Arteriitis temporalis (Riesenzellenarteriitis Horton).

Augenerkrankungen

Bei mangelnder Wirksamkeit der lokalen Therapie oder gleichzeitiger Erkrankung aller Augenabschnitte (in Kombination mit lokalen Glucocorticoiden). Entzündungen oder Immunopathien, wie therapieresistente Keratitis, (Epi-)Skleritis, Iritis und Iridozyklitis mit Gefahr der Komplikation, Chorioretinitis und Neuritis nervi optici.

Blut- und maligne Systemerkrankungen

Autoimmunhämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), aplastische Anämie, akute Leukämieformen und Lymphome (in Kombination mit Zytostatikatherapie / Strahlentherapie).

Lungenkrankheiten

Schweres Asthma Bronchiale, Morbus Boeck (Sarkoidose), chronisch-spastische Bronchitis und chronische Emphysebronchitis, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen, Hamman-Rich-Syndrom (diffuse progressive interstitielle Lungenfibrose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Glucocorticoide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Die Dosierung muss auf die spezifische Lage des Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der aufgetretenen Wirkung und der Corticoidverträglichkeit abgestimmt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Tagesdosis wird üblicherweise am Morgen und auf einmal verabreicht, da dadurch die Rhythmik der NNR- Sekretion weniger beeinträchtigt wird.

Kurzzeitbehandlung

Akute Asthmaanfälle, Pollinosis oder andere allergische Erkrankungen des Respirationstraktes, generalisierte Ekzeme, Urticaria, Arzneimitteloxantheme und verschiedene entzündliche Hauterkrankungen:

2 Tage morgens 6 Tabletten, anschließend

2 Tage morgens 1 Tablette, anschließend

2 Tage morgens ½ Tablette

Rheumatoide Arthritis:

Täglich morgens 1 – 4 Tabletten (0,5 mg bis 2 mg) über 1 bis 2 Wochen lang, dann ein allmähliches Absetzen des Präparates, und zwar zuerst um eine Tablette pro Tag, später um eine halbe Tablette pro Tag, wobei jede Dosis eine Woche lang beibehalten wird. Es lässt sich so die minimale, gerade noch wirksame Dosis ermitteln.

Andere Erkrankungen:

Betnesol Brausetabletten sind besonders für Nephrose-Patienten geeignet, da sie fast keinen Kochsalz- und

wasserretinierenden Effekt aufweisen. Bei dieser Erkrankung beträgt die übliche Dosierung 1 bis 8 Tabletten (0,5 mg bis 4 mg) täglich morgens 1 bis 3 Wochen lang, eventuell auch länger.

Dann wird die Medikation nach und nach abgesetzt. Zur Erzielung eines therapeutischen Erfolges bei Pemphigus, Erythematodes oder Kollagenosen der Haut werden oft höhere Dosierungen benötigt.

Dosierung bei Kindern ab 6 Jahren:

Die Auswirkungen von Glucocorticoiden auf die Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung werden als ähnlich bei Erwachsenen und Kindern angesehen.

Bei Kindern sind im Allgemeinen geringere Dosen als die oben angegebenen ausreichend, doch sollte die Dosierung mehr auf die Schwere der Krankheit als auf Alter, Körpergewicht oder Körpergröße abgestellt werden. Nach ausreichendem Ansprechen soll Betnesol unter Dosisreduktion in kleinen Schritten möglichst schnell abgesetzt werden. Eine Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen. Exakte Dosierungen wurden in klinischen Studien nicht etabliert. Aus der klinischen Erfahrung ergeben sich folgende Richtlinien zur Kurzzeitbehandlung:

Empfohlene Anfangsdosierung:

7 – 12 Jahre: bis zu 8 Tabletten/Tag (= 4 mg)

Ältere Patienten

Bei der Anwendung von Betamethason bei älteren Patienten, besonders bei einer langandauernden Therapie, sollte auf eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen, einschließlich Osteoporose, Verschlechterung einer Diabetes, Hypertonie, erhöhte Infektionsanfälligkeit und Hautverdünnung, geachtet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Schilddrüsenerkrankung

Betamethason wird im Wesentlichen in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder bei Hypothyreose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen, bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Art der Anwendung

Betnesol Brausetabletten werden in Wasser aufgelöst und die Lösung getrunken, oder sie können auch im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden.

Nur zur kurzfristigen Anwendung.

Die Dosierung während der Weiterführung der Therapie muss jedoch auf die Krankheit und auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt werden. Der Patient muss daher überwacht und die Dosis immer wieder überprüft bzw. neu eingestellt werden.

Erhaltungsdosen von mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag (= Cushing-Schwellendosis; entsprechend ungefähr 1 mg Betamethason) sind zu vermeiden da sie die endogene Cortison-Produktion durch hypothalamische Hemmung unterdrücken, ohne die beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen zu erzielen.

Zur Minderung von unerwünschten Wirkungen müssen folgende Therapierichtlinien beachtet werden:

- Niedrigste therapeutisch erforderliche Dosis und kürzeste Therapiedauer anstreben.

Zwar ist die kurzzeitige hochdosierte Glucocorticoid-Gabe (bis 10 Tage) nicht bedenklich, jedoch sollte eine initial hohe Dosis innerhalb kurzer Zeit auf eine Erhaltungsdosis unterhalb der 2-fachen Cushing-Schwellendosis abgebaut werden.

Die Gesamtdosis ist morgens vor 8 Uhr zu verabreichen, da dadurch die Rhythmik der Nebennierenrindensekretion weniger beeinträchtigt wird.

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr sollte wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) eingelegt werden.

Die Behandlung soll nicht abrupt, sondern allmählich (ausschleichend) abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Kontraindikationen bei über Notfalltherapie hinausgehender Anwendung:

- Systemmykosen
- Ulcus ventriculi,
- Ulcus duodeni
- schwere Osteoporose,
- Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis)
- virusbedingte Erkrankungen (z.B. Varicellen, Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase))
- Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form.
- Lymphadenopathie nach BCG-Impfung
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen bzw. 1 Jahr nach einer BCG-Impfung
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- latente oder manifeste Tuberkulose
- Amöben-Infektionen
- Psychosen in der Anamnese

- Herpeskeratitis
- Kindern unter 6 Jahre

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Betnesol-Therapie sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei:

- HBsAg-positiver chronisch-aktiver Hepatitis
- Lymphknotenverhärtung (bis zu einem Jahr nach einer BCG-Impfung ist vor Beginn der Therapie eine spezifische Histiozytose auszuschließen)
- akuten und chronischen bakteriellen Infektionen
- Tuberkulose in der Anamnese (cave: Reaktivierung); Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.

Zusätzlich sollte eine Betnesol-Therapie nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- Hornhautulzerationen und -verletzungen
- Epilepsie
- Thromboseeigung/thromboembolische Prozesse
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Betnesol nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Eine Anwendung von Glucocorticoiden bei schweren Infekten darf nur in Kombination mit einer kausalen Therapie erfolgen.

Vor Beginn einer Glucocorticoidtherapie ist eine genaue Untersuchung durchzuführen; insbesondere Magen-Darm-Ulcera müssen ausgeschlossen werden.

Zur Vorbeugung von Ulcera im Verdauungstrakt, ist bei entsprechend disponierten Patienten die Gabe von Säurehemmern sowie eine sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgenkontrolle/Gastroskopie) angezeigt.

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

Unter systemischer Glucocorticoidbehandlung kann eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels auftreten, der zur Manifestierung eines latenten Diabetes bzw. Verschlechterung eines manifesten Diabetes führen kann. Bei Diabetikern muss daher die Stoffwechsellage kontrolliert und die antidiabetische Behandlung gegebenenfalls neu eingestellt werden.

Während der Behandlung mit Betnesol ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis kann es initial zu einer Symptomverschlechterung kommen, weshalb die Einstellung auf Kortikosteroide stationär erfolgen sollte. Insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens sollte die Therapie mit Betnesol einschleichend begonnen werden.

Die Behandlung mit Betnesol kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnose erschweren.

Eine Behandlung mit Glucocorticoiden kann durch Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere auch durch opportunistische Keime.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg durch höhere Corticoid-Dosierungen beeinträchtigt werden kann.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten. Der Serum-Kalium-Spiegel ist zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie zu einer QT-Intervall Verlängerung führen können

Bestimmte Viruserkrankungen (Windpocken, Masern, Gürtelrose) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Gefährdet sind v.a. immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Betnesol Kontakt zu entsprechend infizierten Personen haben, sollte ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Bei einer lang dauernden Glucocorticoidtherapie sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (in dreimonatigen Abständen), sowie Röntgenkontrollen der Wirbelsäule angezeigt.

Kommt es unter Glucocorticoid-Behandlung zu besonderen körperlichen Stresssituationen (z.B. Unfall, Operation, Geburt) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Ge-

fähigung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.

Abhängig von der Dauer und der Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalzium- Stoffwechsel gerechnet werden, sodass ggf. eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen, - bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Betnesol ist primär zur kurzfristigen Anwendung vorgesehen. Bei Anwendung über einen längeren Zeitraum sind auch Warnhinweise zu beachten, wie sie für Glucocorticoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch einer lang dauernden systemischen Glucocorticoidtherapie ist auf das Auftreten von akuter Nebenniereninsuffizienz (besonders unter Stress, wie Infektionen, Unfälle, vermehrte körperliche Belastung, Fieber), Entzugssyndrom oder einem Rezidiv der behandelten Krankheit zu achten.

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

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass im Falle eines Arztwechsels (z.B. bei Operationen, auf Reisen, bei Impfungen) dieser über die Behandlung mit Glucocorticoiden zu informieren ist.

Bei einer länger dauernden Glucocorticoidtherapie sind unabhängig von den krankheitsbedingten Untersuchungskontrollen, abhängig von der Dosierung und der individuellen Ausgangslage des Patienten, in angemessenen Abständen Überwachungsmaßnahmen bezüglich möglicher Nebenwirkungen vorzunehmen.

Sehstörungen

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

Sportler

Die Anwendung des Arzneimittels Betnesol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Brausetablette Betnesol, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herzglykoside	Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kalium-Mangel.
Arzneimittel die zur QT Verlängerung führen können	Hypokalämie ist ggf. zu korrigieren und klinischer Zustand zu überwachen.
Antidiabetika	Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann vermindert werden.
Cumarin-Derivate	Antikoagulantien-Wirkung wird abgeschwächt.
Antikoagulantien	Verstärkte oder verminderte blutgerinnungshemmende Wirkung möglich
Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin	Corticoidwirkung wird vermindert.
Nicht-steroidale Antiphlogistika, Antirheumatika	Inzidenz von Magenulzera und Magen-Darm- Blutungen erhöht.
Östrogene	Corticoidwirkung kann verstärkt werden, daher kann bei Anwendung bzw. Absetzen von Östrogenen eine Dosisanpassung erforderlich sein.
Impfstoffe	Lebendimpfstoffe können wegen der immunsupprimierenden Wirkung von Kortikosteroiden erhöht toxisch sein. Es können disseminierte virale Infektionen auftreten. Bei Tot- oder Toxoidimpfstoff kann die Immunantwort ausbleiben oder vermindert sein (siehe 4.3 Gegenanzeigen).
Aluminiumsalze - komplexbildende Säuren	Bei gleichzeitiger Einnahme mit komplexbildenden Säuren wie Zitronensäure in Getränken oder Arzneimitteln (zur Azidosebehandlung oder Harnalkalisierung) oder Ascorbinsäure über mehrere Wochen kann die Aluminiumkonzentration im Plasma ansteigen.
Bupropion	Erhöhtes Risiko von Krampfanfällen.
Chinindin	Die Wirkungen von Chinidin können verstärkt werden.
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.
Atropin, andere Anticholinergika	Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen sind möglich.

Praziquantel	Ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut ist möglich.
Chloroquin, Hydrochloroquin, Mefloquin	Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien und Kardiomyopathien.
Somatropin	Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.
Protirelin	Der TSH-Anstieg nach Protirelingabe kann vermindert sein.
Ciclosporin	Der Blutspiegel von Ciclosporin kann erhöht sein. Die Gefahr zerebraler Krampfanfälle ist erhöht.
ACE-Hemmer	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.
Ephedrin	Der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch ihre Wirksamkeit vermindert werden.
Diuretika	Verstärkter Kaliumverlust - erhöhte Gefahr einer Hypokaliämie.
Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol oder Itraconazol)	Verstärkte Wirkung der Glucocorticoide
Enzyminduktoren (CYP 3A4)	Verminderte Wirkung der Glucocorticoide
Kupfer (Intrauterinpessare)	Verminderte kontrazeptive Wirkung der Intrauterinpessare
Lithiumsalze	Möglicherweise verminderte Wirksamkeit von Lithium
Einfluss auf Untersuchungsmethoden	Hautreaktionen auf Allergietests (Prick-Test) können unterdrückt werden.
CYP3A-Inhibitoren (einschließlich cobicistathaltiger Produkte)	Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A- Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sein denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

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

Aufgrund der bekannten Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Wirkstoffes kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Betnesol keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Einige der Nebenwirkungen einer Cortisontherapie (Erkrankungen des Auges, des Nervensystems oder der Muskulatur) können die Verkehrstüchtigkeit herabsetzen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Table 1: Nebenwirkungen, aufgetreten mit systemischem Betamethason

Systemorganklassen und Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	Cushing-Syndrom, Inaktivierung bzw. Atrophie der Nebennierenrinde,
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Oberbauchbeschwerden, Ulcus ventriculi oder duodeni (Gefahr einer Perforation), ulzerative Ösophagitis, Blutungen, Pankreatitis; bei vorbestehender Colitis ulcerosa Perforationsgefahr.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhte Infektionsanfälligkeit; Maskierung von Infektionen; Exazerbation latenter Infektionen (Pilzinfektionen, virale Infektionen, bakterielle Infektionen, Protozoeninfektion, Candidose, Tuberkulose, etc.);
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Leukozytose.
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Erniedrigte Immunantwort; allergische Reaktionen, Anaphylaktische Reaktionen bis zum Schock.
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Katarakt, Glaukom, Exophthalmus, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Herzkrankungen	
Nicht bekannt	Myokardruptur nach kürzlichem Infarkt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Verminderte Kohlehydrattoleranz, Diabetes mellitus, Ödeme, Osteoporose, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz),
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelatrophie und –schwäche, Myopathie, Wachstumshemmung bei Kindern, Osteoporose, Osteonekrose (Femur- and Caputulum humeri), Sehnenruptur.
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Psychische Störung, Psychose, Persönlichkeitsveränderungen, Verwirrung.
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt	Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, gesteigerte Erregbarkeit und Unruhe.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Störungen der Sexualhormonsekretion (Menstruationsstörungen, Impotenz)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hirsutismus, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderung der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeiten (z.B. Arzneimittlexanthem).
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hypertonie, Thrombose, Vaskulitis

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

AT-1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

Ein Antidot für Betamethason ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoide zur systemischen Anwendung, Betamethason

ATC-Code: H02AB01

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

Glucocorticoide 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.

Glucocorticoide 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.

Betamethason ist ein Glucocorticosteroid, das 8- bis 10-mal so aktiv ist wie Prednisolon (Gewichtsbasis; 750µg Betamethason entsprechen in etwa 5mg Prednisolon). Betamethasonnatriumphosphat ist gut wasserlöslich und wird daher rasch resorbiert. Betamethason verursacht normalerweise nur geringe Kochsalz- oder Wasserretention. In Folge der fehlenden mineralocorticoiden Eigenschaften eignet sich Betamethason vor allem zur Behandlung von Krankheiten bei denen eine Wasserretention als nachteilig gilt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethason-Dinatriumphosphat wird im Körper zu Betamethason, der biologisch aktiven Form, hydrolysiert, erreicht innerhalb von 60 Minuten den höchsten Blutspiegel und wird fast gänzlich nach dem ersten Tag ausgeschieden.

Corticosteroide werden im Allgemeinen großzügig im Gastrointestinaltrakt resorbiert, in unterschiedlichen Maßen an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich durch die Leber, metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Corticosteroide werden rasch in alle Körpergewebe verteilt. Sie durchdringen die Plazenta in unterschiedlichem Ausmaß und geringe Mengen können in die Muttermilch übergehen. 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. Patienten mit Lebererkrankungen erfolgt der Abbau langsamer.

Bei infiltrativer Anwendung von Betamethason-Dinatriumphosphat 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren, außer die für die Kortikosteroide bekannten, für den Menschen erkennen

Reproduktionstoxizität

Betamethason zeigte bei parenteraler Applikation teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen.

Die am häufigsten auftretenden Missbildungen waren Gaumenspalten. Höhere Dosierungen erwiesen sich als embryolethal. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf Fehlbildungen und andere embryotoxische Wirkungen. Bei Langzeittherapie sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde (siehe 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharin-Natrium
Natriumbicarbonat
Natriumcitrat
Povidon 30
Erythrosin (E 127)
Natriumbenzoat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE/Alu Blisterpackung

Betnesol Brausetabletten sind in Packungsgrößen von 10 und 30 Stück verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand (MI), Italien

8. Zulassungsnummer

12.867

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Mai 1965 / 26. Juli 2013

10. Stand der Information

November 2017

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.