

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betnesol Rektal-Instillation
5 mg Rektallösung zur Anwendung bei Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel mit 100 ml Rektallösung enthält 6,6 mg Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.), entsprechend 5 mg Betamethason

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Rektallösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird gewöhnlich eine Instillation täglich angewandt. Die Anwendung sollte möglichst der hormonellen Tagesrhythmik entsprechen, d. h. in den Morgenstunden erfolgen. Danach soll der Patient einige Stunden liegen bleiben. Ambulante Patienten, denen dies morgens nicht möglich ist und Patienten, die den Einlauf morgens nicht lange genug halten können, führen die Behandlung am Abend vor der Nachtruhe durch.

Im Falle einer Infektion der Darmschleimhaut muss unbedingt eine gleichzeitige wirksame antiinfektiöse Behandlung stattfinden.

Bei anderen schweren Infekten darf die Kortikoidanwendung nur bei gleichzeitiger gezielter antibiotischer bzw. chemotherapeutischer Behandlung durchgeführt werden.

Art der Anwendung

Betnesol Rektal-Instillation wird rektal angewendet. Vor der Anwendung kann eine leichte Erwärmung im Wasserbad erfolgen. Der Patient liegt auf der linken Seite und mit angezogenen Knien im Bett, entfernt den Verschluss des Beutels, trägt am Ende des Einführungsrohres etwas Vaseline auf oder befeuchtet es mit warmem Wasser und führt das Rohr vorsichtig etwa bis zur Hälfte in den Mastdarm ein. Dann wird der Beutel langsam wie eine Tube eingerollt, so dass die Lösung innerhalb 1–2 Minuten eingespritzt wird. Hierauf wird das Einführungsrohr zurückgezogen, wobei die Lösung nicht zurückfließen darf. Dann bleibt der Patient 3–5 Minuten lang auf dem Bauch liegen, um danach seine gewohnte Ruhelage einzunehmen. Der Beutel wird nach Gebrauch vernichtet.

Dauer der Anwendung

Die tägliche Anwendung wird im Allgemeinen über 2–4 Wochen beibehalten. (Für diese Behandlung sind 2–4 Packungen Betnesol Rektal-Instillation zu je 7 Beuteln

ausreichend). Tritt innerhalb dieser Zeit keine ausreichende Wirkung ein, soll die Behandlung nicht weitergeführt werden. Bei nur langsamem Eintritt einer Besserung kann man die Behandlung über 4 Wochen hinaus weiter fortführen. Während der Behandlung mit Betnesol Rektal-Instillation sollte der Gesundheitszustand des Patienten laufend ärztlich überwacht werden. Im Abstand von jeweils längstens 4 Wochen sollte über einen weiteren Einsatz und/oder die Häufigkeit der Anwendung des Präparates entschieden werden.

Kommt es bei einem Patienten nach einiger Zeit zu einem Rückfall, kann die Behandlung erneut aufgenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Betnesol Rektal-Instillation darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Magen- und Darmulcera,
- schwerer Osteoporose,
- psychiatrischer Anamnese,
- Herpes simplex,
- Herpes zoster in der virämischen Phase,
- Windpocken,
- vor und unmittelbar nach Schutzimpfungen,
- Amöbeninfektionen,
- Systemmykosen,
- Kinderlähmung mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form,
- Lymphknotenvergrößerung nach Tuberkuloseimpfung,
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- sowie bei Infektionen der Darmwand, die auf antibiotische bzw. chemotherapeutische Behandlung nicht ansprechen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Parabene können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Herzglykosiden kann verstärkt, die Wirkung von Antibiotika, Antidiabetika und gerinnungshemmenden Arzneimitteln (Cumarin-Derivate) herabgesetzt werden. Rifampicin und Antiepileptika, wie Phenytoin oder Phenobarbital, können die Wirkung von Kortikoiden vermindern; unter Behandlung mit Salicylaten ist eine erhöhte Blutungsneigung im Magen-Darm-Bereich möglich, unter Behandlung mit Saluretika kann es zu einer zusätzlichen Kaliumausscheidung kommen.

Östrogene können die Wirkung von Glukokortikoiden verstärken. Wenn Östrogene einem bisher etablierten Dosierungsschema hinzugefügt oder abgesetzt werden, kann eine Anpassung der Dosierung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Betnesol Rektal-Instillation bei Schwangeren vor.

Fertilität/Teratogenes Potential

Betamethason zeigte in Tierversuchen embryotoxische und teratogene Wirkungen. In Tierversuchen mit anderen Vertretern aus der Wirkstoffgruppe der Glucocorticoide sind als typische Wirkungen u. a. Gaumenspalten, Skelettanomalien, sowie intrauterine Wachstumsstörungen und Embryoletalität festgestellt worden. Auch bei menschlichen Feten wird ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei der systemischen Anwendung von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons diskutiert.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von Glucocorticoiden in subtherapeutischen Dosen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glucocorticoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Werden Glucocorticoide am Ende einer Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung erforderlich machen kann.

Betnesol Rektal-Instillation darf daher während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Beim Neugeborenen kann Hypoadrenalismus auftreten.**Stillzeit**

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden.

Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen oder eine langfristige Anwendung erforderlich, sollte abgestillt werden.

Kortikosteroide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Deshalb sollten Kinder, deren Mütter Steroide erhalten, sorgfältig auf Anzeichen einer adrenalen Suppression überwacht werden.

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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Betnesol Rektal-Instillation

sigma-tau
Arzneimittel GmbH

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Durch teilweise Aufnahme von Betamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz über die Darmwand kann es bei längerdauernder und/oder hochdosierter Anwendung zu folgenden systemischen Nebenwirkungen kommen:

Erkrankungen des Hormonsystems

Cushing-Syndrom (z.B. Gesichtsschwellung und -rötung; Stammfettsucht, Muskelschwäche, erhöhter Blutdruck, Störungen der Regelblutung, Potenzstörungen, Hypertrichosis im Gesicht und an den Beinen, Striae, Akne, Osteoporose, verringerte Glukosetoleranz, erhöhter Blutzuckergehalt); Störungen des hormonellen Regelkreises (Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse); Wachstumsstörungen bei Kindern

Erkrankungen des Stoffwechsels und Ernährungstörungen:

Selten kommt es zu einer Natriumretention mit Ödembildung oder zu vermehrter Kaliumausscheidung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Punktförmige oder flächenhafte Hautblutungen

Erkrankungen des Immunsystems

Anfälligkeit gegenüber Infektionen sowie Behinderung der Immunvorgänge

Erkrankungen des Gefäßsystems

Vaskulitis, verzögerte Wundheilung, erhöhtes Thromboserisiko

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Magen- und Duodenalulcera, Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems

Aseptische Knochennekrosen

Augenerkrankungen

Glaukom, subkapsulärer Katarakt

Psychiatrische Erkrankungen

Psychische Störungen

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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

Siehe Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticoide (Internia); zur rektalen Anwendung, ATC-Code: A07EA04

Für Glucocorticoide können drei verschiedene Wirkorte/Wirkmechanismen beschrieben werden, die für eine Anwendung im gegebenen Indikationsgebiet von Relevanz sind:

- am Darmepithel die Induktion der sogenannten Brushborderenzyme;
- bei den Entzündungsmechanismen eine gesicherte allgemeine „antientzündliche Wirkung“, bezüglich der Gefäßintegrität eine verminderte Leukozytenmigration, die Unterdrückung der Phagozyten, Suppression der zellulären Immunität, Unterdrückung der Zytotoxizität, aber keine Auswirkung auf die Antikörperproduktion;
- bei den Mediatoren, den Eikosanoiden verminderte Produktion der Prostaglandine und Leukotriene, bei den Proteinase verminderte Produktion und erhöhte Inhibitoren, bei den Zytokinen eine verminderte Produktion des plättchenaktivierenden Faktors.

Untersuchungen im Tiermodell wurden nach oraler Applikation nicht durchgeführt. Bei Probanden wurde hingegen nach oraler Gabe eine fast vollständige Bioverfügbarkeit von Betamethason-Phosphat und -Alkohol-Formulierungen, d.h. von nahezu 95 % beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik von Betamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium (2 und 10 mg/kg KG als intravenöse Infusion) wurde in Kaninchen untersucht. Bei einer Dosis von 2 mg/kg KG betrug die terminale Halbwertszeit 118 Minuten, die mittlere Verweilzeit wurde mit 167 Minuten bei einer Gesamtkörperclearance von 2,1 ml/min/kg KG gefunden. Bei einem Verteilungsvolumen von 360 ml/kg KG fand sich eine Plasma-proteinbindung von 88 %. Bei der höheren Dosis waren Eliminationshalbwertszeit und die mittlere Verweilzeit unverändert, während eine Reduktion der Gesamtkörperclearance zu beobachten war, was auf eine Sättigung des Eliminationssystems hinweist. Verteilungsvolumen und Proteinbindungsanteil waren bei der höheren Dosis ebenfalls reduziert.

Einige Studien weisen eine hohe Proteinbindungsrate von [3H] Betamethason im Plasma von Mäusen (71 %), Ratten (85 %) und beim Menschen (69 %) nach. Das hauptsächliche Bindungsprotein ist Albumin. In weiteren Studien wurden Plasma-proteinbindungen von [3H] Betamethason bei Ratten (88 %), Hunden (70 %), Kühen

(56 %) und beim Menschen (62 %) gefunden, wobei diese über einen recht weiten Bereich von Steroidplasmakonzentrationen (0,02–6,10 µg Betamethason/ml) unverändert waren.

Metabolismus

Während keine Daten aus Tiermodellen zugänglich sind, sind Stoffwechselprofile aus Untersuchungen beim Menschen vorhanden.

So wird Betamethason-Phosphat an Position 21 durch unspezifische Esterasen zu Betamethason-Alkohol hydrolysiert. Betamethason-Alkohol ist im Blut 5 Minuten nach intravenöser Injektion des Betamethason-Phosphates nachweisbar. Nach 40 Minuten ist das gesamte Betamethason-Phosphat zum Alkohol hydrolysiert.

Betamethason wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Nach Gabe von Tritium-markiertem Betamethason wurden im Urin von Probanden neben dem unveränderten Steroid 6 weitere Metabolite identifiziert. Es handelte sich um die Produkte folgender Transformationen: Oxidation der 11-β-Hydroxylgruppe, Hydroxylierung an der Position 6β, Reduktion der Carbonylgruppe bei C-20 und Seitenkettenelimination bei Position 17, wodurch 17-Oxosteroide erhalten werden.

Elimination

Im Rattenmodell wurde die biliäre Exkretion nach intraperitonealer Injektion von 3H-Betamethason untersucht. Sowohl nach Gallengangsdrainage als auch am Modell der isolierten perfundierten Rattenleber wurden mit 44 bzw. 42 % der eliminierten Dosis nach 5 Stunden sehr gut übereinstimmende Werte gefunden. Dies steht jedoch im Gegensatz zur Elimination beim Menschen: Hier wird der größte Teil einer oral applizierten Dosis (ca. 70 %) innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Betamethasonderivaten lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Betnesol Rektal-Instillation für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Betamethason/-derivaten zeigten typische Symptome einer Glucocorticoidüberdosierung (z.B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren, sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glucocorticoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumcitrat, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Vor Licht schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikbeutel mit 100 ml Rektallösung

Packungsgrößen:

- Packungen mit 7 Beuteln
- Packungen mit 84 (12 × 7) Beuteln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 – Rom, Italien

Mitvertrieb:

sigma-tau Arzneimittel GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Telefon: 089-55 066 75-0
Telefax: 089-55 066 75-25
E-Mail: info@sigma-tau.de
Website: www.sigma-tau.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6080625.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
29.03.1965

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
04.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt