

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betnesol Rektal-Instillation
5 mg Rektallösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.). Jeder Beutel enthält 22,97 mg Natrium.

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 bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art 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 Corticoidanwendung 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 ausrei-

chend). 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

Bei einer länger andauernden Corticosteroid-Therapie müssen die Patienten regelmäßig untersucht werden. Topisch angewendete (auch rektal verabreichte) Corticosteroide können in ausreichenden Mengen resorbiert werden, um systemische Wirkungen hervorzurufen.

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.

Sehstörung:

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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen und Geschwürbildungen ist möglich, wenn Corticosteroide zusammen mit NSAR gegeben werden. Daher muss die Anwendung von Betamethason bei Patienten mit Magen- oder Darmgeschwüren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Die Anwendung von Corticosteroiden zusammen mit kaliumretischen Diuretika (z. B. Thiazide oder Furosemid) kann zu starkem Kaliumverlust führen (siehe Abschnitt 4.8).
- Östrogene können die Wirkung von Glucocorticoiden verstärken. Wenn Östrogene einem bisher etablierten Dosierungsschema hinzugefügt oder abgesetzt werden, kann eine Anpassung der Dosierung erforderlich sein.
- Rifampicin und Antiepileptika wie Phenytoin oder Phenobarbital können die Wirkung von Corticosteroiden reduzieren.
- Die Wirkung von Antibiotika und Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Corticosteroiden vermindert sein.
- Möglicherweise muss die Dosierung von gleichzeitig angewendeten gerinnungshemmenden Arzneimitteln (Cumarin-Derivate) geändert, in der Regel reduziert, werden.
- Die Wirkung von Herzglykosiden kann verstärkt werden.
- Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistatthaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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 subtera-

togenen 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 abgestellt werden.

Corticosteroide 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. Es kann jedoch - basierend auf Daten anderer Darreichungsformen von Glucocorticoiden - die Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeugs und zum Bedienen von Maschinen aufgrund von neurologischen Nebenwirkungen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Sie können durch teilweise Aufnahme von Betamethason-21-dihydrogenphosphat-Dinatriumsalz über die Darmwand bei länger dauernder und/oder hochdosierter Anwendung auftreten.

Siehe Tabelle rechts.

Systemorganklasse und Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Tuberkulose, Pilzinfektion, Virusinfektion, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen, Urtikaria, allergische Dermatitis
Endokrine Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Cushing-Syndrom Nebennierensuppression, Nebennierenatrophie, Diabetes mellitus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Natriumretention; erhöhter Appetit, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	psychotische Störungen, Angst, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufigkeit nicht bekannt	intrakranieller Druck erhöht, idiopathische intrakranielle Hypertonie, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Glaukom, subkapsulärer Katarakt, Papilloedem, verschwommenes Sehen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufigkeit nicht bekannt	Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Herzinsuffizienz**
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Vaskulitis, Hypertonie**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufigkeit nicht bekannt	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufigkeit nicht bekannt	Magen-Darm-Geschwür, Pankreatitis, Ösophagitis, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufigkeit nicht bekannt	Hautatrophie, Akne, Ekchymose, Erythem, Hyperhidrose, Hirsutismus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Osteonekrose, Wachstumsstörung, Wachstumsverzögerung, Myopathie, Kollagenstörungen, Osteoporose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufigkeit nicht bekannt	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufigkeit nicht bekannt	Ödeme, verzögerte Wundheilung
Untersuchungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Urinkalium erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufigkeit nicht bekannt	Bruch, Sehnenruptur

* siehe auch Abschnitt 4.4

** im Zusammenhang mit einem Ungleichgewicht der Elektrolyten

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Parabene) können 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

Bei einer Überdosierung mit Glucocorticoiden, einschließlich Betamethason, be-

steht keine Lebensgefahr. Außer bei extrem hohen Dosen ist eine Überdosierung mit Glucocorticoiden über einen Zeitraum von ein paar Tagen wahrscheinlich nicht mit Gefahren verbunden, sofern keine spezifischen Gegenanzeigen bestehen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Glaukom oder ein aktives peptisches Ulkus, und wenn der Patient nicht gleichzeitig mit Digitalis, Cumarin oder Diuretika behandelt wird, die einen Kaliummangel hervorrufen. 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 Inhibition, 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 Plasmaproteinbindung von 88 %. Bei der höheren Dosis waren die 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 Plasmaproteinbindungen 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.

Biotransformation

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-Oxosteroiden 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. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu 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

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99 n. 5
40133 Bologna, Italien

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

Dezember 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt