

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Betnesol-V Creme 0,1 %
Betnesol-V Salbe 0,1 %
Betnesol-V Lotion 0,1 %

Emulsion zur Anwendung auf der Haut
Betnesol-V crinale 0,1 %
 Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betnesol-V Creme 0,1 %

1 g Creme enthält 1,22 mg Betamethasonvalerat (Ph.Eur.), entsprechend 1 mg Betamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol, Chlorocresol

Betnesol-V Salbe 0,1 %

1 g Salbe enthält 1,22 mg Betamethasonvalerat (Ph.Eur.), entsprechend 1 mg Betamethason.

Betnesol-V Lotion 0,1 %

1 g Emulsion zur Anwendung auf der Haut enthält 1,22 mg Betamethasonvalerat (Ph.Eur.), entsprechend 1 mg Betamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol, Methyl(4-hydroxybenzoat)

Betnesol-V crinale 0,1 %

1 g Lösung enthält 1,22 mg Betamethasonvalerat (Ph.Eur.), entsprechend 1 mg Betamethason.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Betnesol-V Creme 0,1 %
 Creme

Betnesol-V Salbe 0,1 %
 Salbe

Betnesol-V Lotion 0,1 %
 Emulsion zur Anwendung auf der Haut

Betnesol-V crinale 0,1 %
 Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Salbe 0,1 %, Betnesol-V Lotion 0,1 %
 Zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, bei denen die symptomatische Anwendung von stark wirksamen topischen Glucocorticoiden angezeigt ist.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten der Kopfhaut, bei denen die symptomatische Anwendung von stark wirksamen topischen Glucocorticoiden angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Salbe 0,1 %, Betnesol-V Lotion 0,1 %

Im Allgemeinen werden die Betnesol-V Präparate anfangs ein- bis zweimal täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen, später einmal täglich aufgetragen. Bei Kleinkindern werden

die Präparate nur einmal täglich angewendet.

Bei hartnäckigeren Läsionen kann die Wirkung von Betnesol-V Creme 0,1 %, falls nötig, durch Abdecken der behandelten Stellen mit Plastikfolie verstärkt werden. Um bei solchen Läsionen ein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Behandlung zu gewährleisten, ist es normalerweise ausreichend, okklusive Verbände über Nacht anzulegen. Später genügt eine normale Anwendung ohne Okklusion, um die Verbesserung weiter aufrecht erhalten zu können.

Bei klinischer Besserung ist häufig die Anwendung eines schwächeren Glucocorticoids zu empfehlen. Sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist, sollte die Behandlung mit topischen Corticosteroiden schrittweise abgesetzt und mit einer Hautpflege als Basistherapie fortgesetzt werden.

Häufig ist die so genannte Tandem-Therapie sinnvoll, d. h. pro Tag einmal die Anwendung von Betnesol-V und nach 12 Stunden die Anwendung einer geeigneten wirkstofffreien Creme/Salbe.

Ebenso kann eine Intervalltherapie geeignet sein, mit ca. wöchentlich wechselnder Anwendung von Betnesol-V und einer wirkstofffreien Creme/Salbe.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Im Allgemeinen wird die Lösung auf die zu behandelnden Stellen anfangs morgens und abends aufgetragen, bis eine Besserung wahrzunehmen ist. Die Anwendung kann auf einmal morgens oder abends, später auf etwa 3- bis 4-mal wöchentlich herabgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Betnesol-V bei Kindern sollte über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringstmöglicher Dosierung, die noch Wirksamkeit gewährleistet, erfolgen. Die Behandlung bei Kindern sollte nicht länger als 1 Woche dauern. Eine sorgfältige Beobachtung im Hinblick auf Anzeichen und Symptome systemischer Effekte ist zu empfehlen.

Ältere Patienten

Klinische Studien konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten feststellen. Die erhöhte Häufigkeit von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen bei älteren Patienten kann die Elimination im Falle systemischer Resorption vermindern. Daher sollte die Behandlung auf die kleinste Menge und die kürzeste Dauer beschränkt werden, die den gewünschten klinischen Nutzen bringt.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Im Falle systemischer Resorption (möglich bei Anwendung auf einer großen Fläche über einen längeren Zeitraum) können bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen Metabolismus und Elimination verzögert sein, so dass das Risiko systemischer Toxizität erhöht ist. Daher sollte die Behandlung auf die kleinste Menge und die kürzeste Dauer beschränkt werden, die den gewünschten klinischen Nutzen bringt.

Art der Anwendung

Die Betnesol-V-Zubereitungen werden dünn auf den betroffenen Hautpartien angewendet und einmassiert.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Betnesol-V crinale 0,1 % wird in Flaschen mit Tropfeinsatz geliefert. Sie lässt sich so direkt auf die zu behandelnde Stelle der Kopfhaut auftragen, ohne das Haar vollständig zu benetzen.

Dauer der Behandlung

Eine längerfristige (länger als 3 Wochen) oder großflächige (mehr als 20 % der Körperoberfläche) Anwendung von Betnesol-V sollte vermieden werden.

Ein plötzliches Absetzen von Betamethasonvalerat kann zu einem Wiederaufflammen der vor der Behandlung vorliegenden Dermatosen führen (Rebound-Phänomen).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Chlorocresol (Betnesol-V Creme 0,1 %), Methyl(4-hydroxybenzoat) (Betnesol-V Lotion 0,1 %) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hauterkrankungen bei Säuglingen unter 1 Jahr dürfen nicht mit Betnesol-V behandelt werden, auch nicht Dermatitis inklusive Windeldermatitis.
- Betnesol-V darf nicht angewendet werden bei ausgedehnten chronisch-stationären Formen der Psoriasis.

Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Salbe 0,1 %, Betnesol-V Lotion 0,1 %

Betnesol-V darf, wie andere Lokalcorticoide, nicht angewendet werden bei Akne, Pruritus ohne Entzündung, Pruritus anogenitalis, Rosacea, rosaceaartiger (perioraler) Dermatitis, spezifischen Hautprozessen (Hauttuberkulose, luischen Hauterkrankungen), virusbedingten Hautkrankheiten (z. B. Herpes simplex, Zoster, Varizellen), Vakzinationsreaktionen sowie bei unbehandelten Infektionen der Haut.

Die Anwendung von Betnesol-V am Auglid (und in Augenumgebung) soll unterbleiben, da dies unter Umständen zum Glaukom und Katarakt führen kann. Betnesol-V Präparate sind nicht zur Anwendung am Auge bestimmt.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Infektionen der Kopfhaut.
 Betnesol-V crinale 0,1 % ist nicht zur Anwendung im Gesicht bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Betnesol-V Lotion 0,1 %, Betnesol-V crinale 0,1 %

Aufgrund der Entflammbarkeit von Betnesol-V Lotion 0,1 % und Betnesol-V crinale 0,1 % sind die Patienten anzuweisen, während und unmittelbar nach der Anwendung offene Flammen und Hitze (einschließlich des Gebrauchs von Haartrocknern) zu meiden und nicht zu rauchen (siehe auch Abschnitt 6.4).

Eine erhöhte systemische Resorption topischer Corticosteroide kann bei einzelnen Personen zu einer Manifestation von Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom) und reversibler Suppression der Hypothalamus-

Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse und folglich zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz führen. Wenn einer der oben beschriebenen Zustände auftritt, ist die Anwendungshäufigkeit schrittweise zu reduzieren oder durch ein Corticosteroid geringerer Wirkstärke zu substituieren. Ein plötzliches Absetzen der Behandlung kann zu Nebennierenrindeninsuffizienz führen (siehe Abschnitt 4.8).

Risikofaktoren für vermehrte systemische Effekte sind:

- Wirkstärke und Formulierung des topischen Corticosteroids
- Dauer der Anwendung
- Auftragen auf einer großen Fläche
- Anwendung unter Okklusivbedingungen, wie z. B. auf intertriginösen Bereichen der Haut oder unter Okklusivverbänden (Bei Kindern können Windeln wie luftdicht abschließende Verbände wirken.)
- Erhöhte Hydratation des Stratum corneum
- Anwendung auf dünner Haut, wie z. B. dem Gesicht
- Anwendung auf verletzter oder barrieregeschädigter Haut
- Bei Kleinkindern und Kindern kann es im Vergleich zu Erwachsenen durch die noch nicht vollständig angereifte Hautbarriere und einer größeren Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht zu einer entsprechend größeren resorbierten Menge topischer Corticosteroiden kommen. Daher ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen bei Kleinkindern und Kindern eher wahrscheinlich.

Betnesol-V sollte bei Kindern nur kurzfristig (weniger als 1 Woche) und kleinflächig (weniger als 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden. Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Corticoid-Präparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zu Erwachsenen zu einer erhöhten Resorption des Corticoids durch die kindliche Haut kommen kann.

Bei Kleinkindern und Kindern unter 12 Jahren soll eine Langzeitbehandlung vermieden werden, weil auch ohne Okklusivverbände eine erhöhte perkutane Resorption und damit eine adrenale Suppression hier möglich ist.

Bakterielle Infektionen werden durch warme, feuchte Bedingungen in Hautfalten begünstigt oder können durch Okklusivverbände verursacht werden. Wenn Okklusivverbände benutzt werden, sollte die Haut beim Verbandswechsel gereinigt werden.

Topische Corticosteroiden sollen mit Vorsicht bei Psoriasis angewendet werden, da von Fällen von Wiederaufflammen (Rebound-Phänomen), Entwicklung von Toleranzen, Risiko generalisierter pustulöser Psoriasis und Entwicklung lokaler oder systemischer Toxizität aufgrund geschädigter Hautbarriere berichtet wurde. Bei Anwendung bei Psoriasis ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten erforderlich.

Die Behandlung von Hauterkrankungen mit Corticoiden, bei denen sich eine Infektion entwickelt, erfordert eine angemessene antimikrobielle Therapie. Falls sich eine solche Infektion dennoch ausbreitet, muss die äußerliche Corticoid-Behandlung abgebro-

chen und eine angebrachte antimikrobielle Therapie eingeleitet 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 Corticosteroiden gemeldet wurden.

Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Salbe 0,1 %, Betnesol-V Lotio 0,1 %

Die Haut ist im Gesichtsbereich besonders empfindlich. Daher soll dort eine Langzeittherapie mit Lokalcorticoiden nicht durchgeführt werden, um atrophische Hautveränderungen zu vermeiden.

Topische Corticosteroiden werden manchmal zur Behandlung einer Dermatitis in der Umgebung chronischer Beinulzera angewendet. Diese Anwendung kann jedoch mit einem häufigeren Auftreten lokaler Überempfindlichkeitsreaktionen und einem erhöhten Risiko für lokale Infektionen verbunden sein.

Bei der Behandlung mit Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Salbe 0,1 % oder Betnesol-V Lotio 0,1 % im Genital- oder Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe Vaselin und Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

Gefahr der Entflammbarkeit

Das Produkt enthält Paraffin. Weisen Sie Patienten an, nicht zu rauchen oder sich offenem Feuer zu nähern, da das Risiko schwerer Verbrennungen besteht. Stoffe (Kleidung, Bettwäsche, Verbände usw.) welche in Kontakt mit diesem Produkt waren, brennen leichter und stellen eine ernsthafte Brandgefahr dar. Das Waschen von Kleidung und Bettwäsche kann angesammelte Rückstände des Produkts reduzieren, aber unter Umständen nicht komplett entfernen.

Betnesol-V Creme 0,1 %, Betnesol-V Lotio 0,1 %

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Betnesol-V crinale 0,1 % nicht in die Augen bringen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die das CYP 3A4 Enzymsystem hemmen (z. B. Ritonavir, Itraconazol), zeigte sich eine Hemmung der Metabolisierung von Corticosteroiden, was zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit führte. Das Ausmaß der klinischen Relevanz dieser Wech-

selwirkung hängt von der Dosierung und Art der Anwendung des Corticosteroids sowie der Wirkstärke des CYP 3A4 Inhibitors ab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll die Anwendung von Betnesol-V so weit wie möglich vermieden werden und, falls erforderlich, so kurz und so kleinflächig wie möglich erfolgen. Dabei sollte Betamethasonvalerat in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft kann es zu intrauteriner Wachstumsretardierung des Kindes kommen. Glucocorticoide führten im Tierexperiment zu Gaumenspalten (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Weiterhin wird aufgrund von epidemiologischen Studien in Verbindung mit Tierexperimenten diskutiert, dass eine intrauterine Glucocorticoidexposition zur Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter beitragen könnte. Synthetische Glucocorticoide wie Betamethason werden in der Plazenta im Allgemeinen schlechter inaktiviert als das endogene Cortisol (= Hydrocortison) und stellen daher ein Risiko für den Fetus dar. Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

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. Dabei sollte Betamethasonvalerat in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Körperstellen ist zu vermeiden. Bei der Anwendung in der Stillzeit ist Betamethasonvalerat nicht auf den Brüsten anzuwenden, um eine versehentliche Aufnahme durch den Säugling zu vermeiden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Betnesol-V hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Opportunistische Infektion	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen [#]	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse [§] : Cushingoide Erscheinungen (z. B. Mondgesicht, Stammfettsucht), verzögerte Gewichtszunahme/Wachstumsverzögerung bei Kindern, Osteoporose, Glaukom, Hyperglykämie/Glukosurie, Katarakt, Bluthochdruck, Übergewicht/Adipositas, verminderte endogene Cortisol-Spiegel, Alopezie, Trichorrhexis	Sehr selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, lokales Brennen der Haut/Schmerzen der Haut	Häufig
	Allergische Kontaktdermatitis/Dermatitis (einschließlich rosaceaartiger [perioraler] Dermatitis), Erythem, Hautausschlag, Urtikaria, pustulöse Psoriasis, Dünnerwerden der Haut*/Hautatrophie*, Faltenbildung der Haut*, Trockenheit der Haut*, Striae*, Teleangiectasien*, Änderung der Hautpigmentierung*, Hypertrichosis, Exazerbation der zugrunde liegenden Symptome	Sehr selten
	Steroidakne	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Irritation/Schmerz an der Auftragsstelle	Sehr selten

[#] Treten dennoch Anzeichen von Überempfindlichkeit auf, soll die Anwendung abgebrochen werden.

Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen können den krankheitsbedingten Symptomen ähneln.

* Begleitende Hauterscheinungen zu lokalen und/oder systemischen Auswirkungen der Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse.

[§] Die länger dauernde oder großflächige Anwendung von Corticosteroiden kann zu einer systemischen Resorption des Wirkstoffs führen. Das Auftreten systemischer Effekte ist eher wahrscheinlich bei Kleinkindern und Kindern und bei der Anwendung unter Okklusivbedingungen. Bei Kleinkindern können Windeln wie ein Okklusivverband wirken. Bei Anwendung topischer Glucocorticoide können Kinder empfindlicher sein für eine systemische Resorption des Wirkstoffes als Erwachsene.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

Bei länger dauernder (über ca. 3 Wochen) oder großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusion oder in Hautfalten, können Veränderungen im behandelten Hautgebiet wie Dünnerwerden der Haut, Striae, Steroidakne, Teleangiectasien, Änderung der Hautpigmentierung, Hypertrichosis auftreten.

Applikation von glucocorticoidhaltigen Externa auf Wunden kann die Wundheilung stören.

Betnesol-V Creme 0,1 %

Chlorocresol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Betnesol-V Lotio 0,1 %

Methyl(4-hydroxybenzoat) 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

Akute Überdosierung ist unwahrscheinlich, dennoch kann sich nach chronischer Überdosierung oder Missbrauch das klinische Bild des Hypercortisolismus entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall sollte die Dosierung wegen des möglichen Risikos

einer Nebenniereninsuffizienz durch Reduktion der Anwendungshäufigkeit oder Substitution mit einem Corticosteroid geringerer Wirkstärke stufenweise unter ärztlicher Aufsicht herabgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III), Betamethason, ATC-Code: D07AC01

Wirksamkeit

Betamethasonvalerat wirkt unter experimentellen und therapeutischen Bedingungen antiphlogistisch, antiallergisch und antiproliferativ.

Bei lokaler Anwendung zeigen sich Phlogostase-, Epidermostase- und Koriostase- sowie Antiallergie- und Kontakthypästhesie-Effekte.

Im Vasokonstriktionstest nach McKenzie und Stoughton, dessen Ergebnisse mit der therapeutischen Wirksamkeit lokaler Corticosteroide korrelieren, wurden 23 Ester des Betamethasons untersucht. Dabei ergab sich für Betamethasonvalerat – bezogen auf Flucinololacetonid = 100 – eine vasokonstriktorische Aktivität von 360.

Vasokonstriktionswerte von 5 topischen Corticoiden im klinischen Vergleich:

Flucinololacetonid	100
Hydrocortison	< 1
Triamcinolonacetonid	75
Betamethason	< 1
Betamethasonvalerat	360

Wirkmechanismus

Die qualitativ für alle Glucocorticoide gültigen Mechanismen ihrer antiphlogistischen, antiproliferativen und immunmodulierenden Wirkung können, nach den z. Z. gültigen und in Teilen noch unvollständigen und hypothetischen Vorstellungen, schematisch und vereinfacht wie folgt dargestellt werden:

Glucocorticoid-Moleküle komplexieren im Zellplasma mit Rezeptorproteinen und werden in den Zellkern transportiert, wo sie als Corticoid-Rezeptor-Komplex an HRE's (hormone responsive elements) einzelner Gene binden.

Dies induziert die Transkription spezifischer mRNS-Moleküle, die an Ribosomen zur Synthese von Lipocortin-Proteinen führen. Die Lipocortine hemmen Reaktionen, die, wenn Zellen von physikalischen, chemischen, toxischen, immunogenen oder mikrobiellen Noxen getroffen werden, zwischen Phospholipase A2 und Membran-Phospholipiden ablaufen und die Freisetzung von Arachidonsäure bewirken.

Die Verhinderung bzw. Reduzierung der Arachidonsäure-Freisetzung normalisiert, reduziert oder blockiert die durch den Arachidonsäure-Metabolismus über Cyclooxygenase und Lipoxxygenase gesteuerte Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen, Prostazyklin, Leukotrienen, PAF und Thromboxan, die als Entzündungsmediatoren z. B. auf Gefäße, Zellmembranen, Leukozyten, Makrophagen und deren Chemotaxis und

Migration einwirken und das Zellwachstum regulieren.

Zusätzlich wirken Glucocorticoide antimittisch und hemmen die Nukleinsäure- und Proteinsynthese. Wesentliche Faktoren ihrer immunmodulierenden, antiallergischen Wirkungen sind die Interaktionen der Glucocorticoide mit B-Zellen, T-Zellen und Langerhans-Zellen, die Hemmung des Antigen-Processing und ihre antagonistische Wirkung auf Synthese und Funktion von Interleukin 1, 2 und anderen Cytokinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei zeitlich und örtlich begrenzter lokaler Anwendung eines Betamethason-Externums werden keine systemisch bedeutsamen Wirkstoffmengen resorbiert.

Bei lang andauernder und/oder großflächiger Anwendung, in Abhängigkeit von der Schädigung der Hornschichtbarriere, in Abhängigkeit von der Lokalisation der Anwendung (z. B. Intertrigines) oder unter Okklusivbedingungen können systemisch wirksame Mengen resorbiert werden.

Betamethasonvalerat wird *in vivo* durch Esterasen rasch zu Betamethasonalkohol hydrolysiert.

Die Verstoffwechslung von [³H]Betamethason wurde an gesunden Probanden und Patienten unter hohen therapeutischen Dosen des Steroids untersucht. Etwa 70 % der Dosis wurde innerhalb von 48 Stunden mit dem Harn ausgeschieden, 15 bis 30 % wurde in der unkonjugierten Fraktion wieder aufgefunden. 6 Metaboliten sowie unverändertes Betamethason wurden isoliert. Die Umwandlung verlief wie folgt: Oxidation der 11 β -Hydroxylgruppe, Hydroxylierung an Position 6 β , Reduktion der Carboxylgruppe an C-20 und Entfernung der Seitenkette.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potential von Betamethasonvalerat lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Betnesol-V-Zubereitungen für den Menschen erkennen.

Subchronische/chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Betamethason zeigten typische Symptome einer Glucocorticoidüberdosierung (z. B. erhöhte Serumglucose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

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

Reproduktionstoxizität

Glucocorticoide induzierten in Tierversuchen mit verschiedenen Spezies teratogene Effekte (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Bei Ratten wurden eine Verlängerung der Gestation sowie eine erschwerte Geburt beobachtet. Darüber hinaus waren die Über-

lebensrate, das Geburtsgewicht sowie die Gewichtszunahme der Nachkommen reduziert. Die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

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

Mutagenität und Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Langzeitstudien zum tumorerezeugenden Potential von Betnesol-V liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betnesol-V Creme 0,1 %

Chlorocresol, Cetomacrogol 1000, Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), gereinigtes Wasser.

Betnesol-V Salbe 0,1 %

Dickflüssiges Paraffin, weißes Vaseline.

Betnesol-V Lotio 0,1 %

Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218), Xanthangummi, Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), dickflüssiges Paraffin, Propan-2-ol, Glycerol, Cetomacrogol 1000, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, gereinigtes Wasser.

Betnesol-V crinale 0,1 %

Carbomer 980, Propan-2-ol, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Betnesol-V Salbe 0,1 %, *Betnesol-V Lotio 0,1 %*
3 Jahre

Betnesol-V Creme 0,1 %, *Betnesol-V crinale 0,1 %*
2 Jahre

Betnesol-V Creme 0,1 %, *Betnesol-V Salbe 0,1 %*, *Betnesol-V Lotio 0,1 %*, *Betnesol-V crinale 0,1 %*
Nach Anbruch 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Betnesol-V Creme 0,1 %, *Betnesol-V Salbe 0,1 %*, *Betnesol-V crinale 0,1 %*
Nicht über 25°C lagern.

Betnesol-V Lotio 0,1 %
Nicht über 30°C lagern.

Betnesol-V Lotio 0,1 % und *Betnesol-V crinale 0,1 %*

Die Flasche nach der Anwendung fest verschließen.

Der Inhalt ist entflammbar. Vor Feuer, Flammen, Hitze und direkter Sonnenbestrahlung schützen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Betnesol-V Creme 0,1 %

Tuben mit:
25 g Creme
30 g Creme
50 g Creme
100 g Creme
Klinikpackungen mit 500 g (10 x 50 g Creme)

Betnesol-V Salbe 0,1 %

Tuben mit:
25 g Salbe
50 g Salbe
100 g Salbe
Klinikpackungen mit 500 g (10 x 50 g Salbe)

Betnesol-V Lotio 0,1 %

Flaschen mit:
20 ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut
50 ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut
100 ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut

Betnesol-V crinale 0,1 %

Flaschen mit:
15 ml Lösung
30 ml Lösung
50 ml Lösung
100 ml Lösung

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

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
80700 München

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Betnesol-V Creme 0,1 %
6080648.00.02

Betnesol-V Salbe 0,1 %
6080648.00.00

Betnesol-V Lotio 0,1 %
6080648.00.01

Betnesol-V crinale 0,1 %
6080737.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Betnesol-V Creme 0,1 %
23.11.2004

Betnesol-V Salbe 0,1 %
20.05.1999/30.07.2013

Betnesol-V Lotio 0,1 %
19.11.2004

Betnesol-V crinale 0,1 %
08.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 23467-69, 23544-47

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt