1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELESTAMINE® N 0,5 liquidum

Wirkstoff: Betamethason

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,5 mg Betamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 310 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Allergologie:

Akutbehandlung nach Bienen- bzw. Wespenstichen bei Insektengiftallergie.

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie:

Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (insbesondere viszerale Formen).

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

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

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

Rheumatisches Fieber mit Karditis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Allergologie:

Bienen- bzw. Wespenstiche bei Insektengiftallergie:
Je nach Grad der Anaphylaxie (z. B. bei Auftreten von Atemnot, Schwellung im Mund-/Rachenbereich oder Kreislaufbeschwerden) muss zunächst Epinephrin (Adrenalin) verabreicht werden.

Unmittelbar nach dem Stichereignis wird bei Erwachsenen der gesamte Inhalt einer Flasche CELESTAMINE N 0,5 liquidum (entsprechend 15 mg Betamethason) auf einmal eingenommen.

Zusätzlich muss ein Antihistaminikum eingenommen werden.
Die obligate ärztliche Weiterbehandlung richtet sich nach der klinischen Symptomatik.

Kinder und Jugendliche
Eine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche kann nur aufgrund praktischer Erfahrungen, nicht jedoch auf Basis vorhandener Daten aus klinischen Prüfungen gegeben werden. Wir verweisen deshalb auf die Dosierungsempfehlungen in der einschlägigen Fachliteratur bzw. in den aktuellen Behandlungsleitlinien, die beispielsweise folgende Dosierungsempfehlung für Betamethason auf Basis des Körpergewichts geben:

Körpergewicht	Dosierung
< 15 kg	0,5 mg/kg (entspricht dem Körpergewicht des Kindes in Milliliter CELESTAMINE N 0,5 liquidum) Der Einfachheit halber kann in Notfallsituationen etwa eine drittel bis halbe Flasche gegeben werden.
15 – 30 kg	7,5 mg (entspricht einer halben Flasche CELESTAMINE N 0,5 liquidum)
> 30 kg	15 mg (entspricht einer ganzen Flasche CELESTAMINE N 0,5 liquidum)

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie:

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

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

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform:
bei schnell destruierend verlaufenden Formen 12 – 15 mg/Tag, bei extraartikulären Manifestationen 6 – 12 mg/Tag.

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

Rheumatisches Fieber mit Karditis:
12 – 15 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche
Kinder über 6 Jahre:
Im Allgemeinen gelten die für Erwachsene vorgesehenen Mindestmengen, insbesondere bei kurzer Behandlungsdauer.

Kinder unter 6 Jahren:
Die Anfangsdosen betragen etwa 0,1 mg Betamethason pro kg Körpergewicht/Tag. Bei länger dauernder Behandlung sollte eine Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis von ca. 0,015 mg pro kg Körpergewicht und Tag erfolgen. Eine Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen.
Die Dosierung für Kinder und Kleinkinder erfordert besondere Sorgfalt. Mehr noch als bei Erwachsenen gilt es, das gegebene Verhältnis von Alter zu Körpergewicht mit den Dosierungsvorgaben abzuwägen.

Art der Anwendung
Bei der Therapie sollte die Tagesdosis möglichst als Einzeldosis morgens verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Hochdosistherapie benötigen, ist jedoch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe erforderlich, um einen maximalen Effekt zu erzielen.
Die Möglichkeit zur alternierenden Therapie in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der individuellen Reaktion ist zu prüfen.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glukokortikoidtherapie bedingt ist, kann, abhängig von der Dosis und Therapiedauer, noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten. Kommt es während der Behandlung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt u. a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.
Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glukokortikoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein.
Eine therapieinduzierte akute NNR-Insuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bei vorgesehenem Absetzen minimiert werden.

Nach der systemischen Anwendung von Kortikosteroiden wurde über das Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Eine Therapie mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen

- systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden)
- Meningoenzephalitis
- Poliomyelitis
- Myasthenia gravis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave: Reaktivierung!) oder latenter Tuberkulose Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz, bei aktiver Tuberkulose ist CELESTAMINE N 0,5 liquidum nicht anzuwenden.

Zusätzlich sollte eine pharmakodynamische Therapie mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- schwerer Osteoporose
- Thrombophlebitis
- Hypoprothrombinämie
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen
- Niereninsuffizienz

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf CELESTAMINE N 0,5 liquidum nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

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

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

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

Während der Anwendung von CELESTAMINE N 0,5 liquidum ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glukokortikoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei CELESTAMINE N 0,5 liquidum Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Die Behandlung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

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

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

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

Während der Therapie mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum sollten Patienten nicht gegen Pocken geimpft werden. Im Falle einer Substitutionstherapie, z. B. bei Morbus Addison, kann jedoch eine Immunisierung durchgeführt werden.

Bei einer lang dauernden Therapie mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

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

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen,

übermäßigem Alkoholgenuss sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr und körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

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

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

Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Die potenzielle Wirkung von Betamethason auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse muss in Erwägung gezogen werden. Bei Verabreichung von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum kann es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kommen.

Bei zu schnellem Absetzen von CELESTAMINE N 0,5 liquidum kann es zum Auftreten einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz kommen, was durch stufenweises Ausschleichen des Präparates verhindert werden kann. Eine solche relative Insuffizienz kann Monate über die Beendigung der Therapie hinaus anhalten; daher sollte beim Auftreten von Stress während dieser Phase die Kortikoidtherapie wieder aufgenommen werden.

Bei Langzeittherapie sollten Patienten anfangs alle 14 Tage, später einmal im Monat auf Cushingsymptome wie Gewichtszunahme oder Mondgesicht untersucht und nach anderen Kortikoidnebenwirkungen wie Magen- oder Rückenbeschwerden befragt werden.
Die verminderte Mineralokortikoidsekretion während der Behandlung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum kann evtl. die Verordnung von Elektrolyten und/oder Mineralokortikoiden erfordern.

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

Die Anwendung von CELESTAMINE N 0,5 liquidum kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

CELESTAMINE N 0,5 liquidum enthält Propylenglycol (E 1520)
Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

CELESTAMINE N 0,5 liquidum enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

CELESTAMINE N 0,5 liquidum enthält Orangen-Aroma mit Ethanol
Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

CELESTAMINE N 0,5 liquidum enthält Glycerol
Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Antazida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Betamethason kommen.
Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon: Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

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

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

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

ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxanzien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate: Die Antikoagulanzienwirkung kann abgeschwächt werden.

Nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin, Alkohol: Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht. Der Salicylatblutspiegel kann erniedrigt sein. Salicylate sollten in Verbindung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit Hypoprothrombinämie mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CELESTAMINE N 0,5 liquidum sind möglich.

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

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

Somatotropin: Die Wirkung von Somatotropin kann vermindert werden.

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

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

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

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

Antituberkulotika: Serumkonzentrationen von Isoniazid können verringert werden.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:
Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Fetus nicht auszuschließen. Betamethason führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann. Weiterhin sind sie auf das seltene Auftreten von kongenitalen Katarakten zu untersuchen.

Stillzeit
Glukokortikoide 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 erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von CELESTAMINE N 0,5 liquidum auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der unerwünschten Wirkungen einer Kortisontherapie (Erkrankungen des Auges, des Nervensystems oder der Muskulatur) können die Verkehrstüchtigkeit herabsetzen.

4.8 Nebenwirkungen

Glukokortikoidsubstitution:
Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

Pharmakotherapie:
In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), hypokaliämische Alkalose, Calciumverlust, negative Stickstoffbilanz aufgrund eines erhöhten Protein-Katabolismus, Lipomatose z. T. mit mediastinaler oder epiduraler Ausbildung und möglichen neurologischen Komplikationen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosaceaartige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittelexanthem, vermehrtes Schwitzen, allergische Hautreaktionen, Urtikaria, Erythem, Angioödem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Kortikoid-Myopathie, vertebrale Kompressionsfrakturen, Spontanfraktur der langen Röhrenknochen, Sehnenruptur, Verstärkung der Symptome bei Myasthenia gravis.

Psychiatrische Erkrankungen:
Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Verwirrung.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, ulzerative Ösophagitis, Blähungen, Schluckauf, Mundtrockenheit.

Herzerkrankungen:
Herzinsuffizienz.

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

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

Erkrankungen des Immunsystems:
Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen.

Augenerkrankungen:
Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulkus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, erhöhter intraokulärer Druck, Exophthalmus, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Veränderte Beweglichkeit und Anzahl der Spermien.

Hinweis:

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

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid, systemisch
ATC-Code: H02AB01

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethason wird nach oraler Anwendung schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Halbwertszeit der Resorption beträgt 0,5 Stunden.
Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 – 2 Stunden nach oraler Einnahme gemessen. Das Maximum der biologischen Wirkung wird demgegenüber verzögert erreicht (in der Regel nicht vor 6 – 12 Stunden).
Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 7 Stunden.
Mit einer Halbwertszeit der biologischen Wirkung von 36 – 54 Stunden gehört Betamethason zu den lang wirkenden Steroiden. Es wurde kein spezieller Zusammenhang zwischen Dauer der Wirkung und Plasmakonzentration festgestellt, da die Wirksamkeit länger andauert als messbare Plasmaspiegel vorhanden sind. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 58 – 70%, das Verteilungsvolumen 1,4 ± 0,3 l/kg. Die biologische Wirksamkeit korreliert anscheinend mehr mit dem ungebundenen Anteil als mit der Plasmakonzentration des Kortikosteroids.

Über die Verteilung in Liquor cerebrospinalis, Speichel, Lunge, Galle, Prostata und Knochengewebe liegen keine Daten vor. Betamethason wird als Glucuronsäurekonjugat vorwiegend biliär eliminiert. Die Ausscheidung über den Urin beträgt nur ca. 5%. Die renale Clearance wird mit 2,9 ± 0,9 ml/min angegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Tierart	Applikationsart	LD_{50} (mg/kg)
Maus	peroral	> 2.000
Ratte	peroral	> 10.000

Chronische Toxizität

Ratten, die über 9 Monate täglich 0,05 - 1 mg/kg Betamethason oral erhielten, zeigten erst in der höchsten Dosisgruppe Veränderungen, wie sie für Kortikosteroide typisch sind, wie Lymphopenie, Eosinopenie und Ansteigen der neutrophilen Blutkörperchen. Unerwartete toxische Effekte wurden nicht gefunden.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

Betamethason ruft im Tierexperiment bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen und Hunden Gaumenspalten und in geringem Umfang andere Fehlbildungen hervor. Intrauterine Wachstumsstörungen wurden beobachtet. Höhere Dosierungen erwiesen sich als embryoletal.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Glycerol
Sucralose
Citronensäure
Dinatriumphosphat

Orangen-Aroma
Phosphorsäure 85% (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 24 Monate.

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 3 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung in Glasflaschen zu 30 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München
E-Mail: dpoc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6451145.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.01.2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig