

## Betnovate C-Creme

### Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g enthält 1 mg Betamethason (als 17-Valerianat) und 30 mg Clioquinol.

**Sonstige Bestandteile:** 1g enthält 1 mg Chlorocresol (Konservierungsmittel) und 72 mg Cetylstearylalkohol.

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt Sonstige Bestandteile.

### Darreichungsform

Creme.

Weiche, blass-gelbe Creme.

## KLINISCHE ANGABEN

### Anwendungsgebiete

Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen die symptomatische Anwendung von stark wirksamen topischen Glucocorticoiden mit sekundärer bakterieller und/oder mykotisch bedingter Infektion bzw. wenn eine solche Infektion vermutet wird oder zu erwarten ist, angezeigt ist.

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Betnovate wird 1 – 2mal täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen.

Nach Besserung des Krankheitszustandes ist es möglich, Betnovate weniger oft zu verwenden.

Betnovate C-Creme ist besonders für feuchte, nässende Oberflächen geeignet.

### Kinder über 12 Jahre

Die Anwendung von Betnovate bei Kindern sollte über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringster möglicher 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

Über die Anwendung von Betamethason bei älteren Patienten gibt es keine genauen Informationen. Es gibt keinen Hinweis auf die Notwendigkeit besonderer Vorsichtsmaßnahmen in dieser Altersgruppe.

### Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Über die Anwendung von Betamethason bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion gibt es keine genauen Informationen.

### Art und Dauer der Anwendung

Glukokortikoide sind nur so lange und nur in so niedriger Dosierung anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung der gewünschten therapeutischen Wirkung unbedingt erforderlich ist. Eine längerfristige (länger als 3 Wochen) oder großflächige (mehr als 20% der Körperoberfläche) Anwendung soll vermieden werden.

Betnovate C - Creme dünn auf die erkrankten Hautstellen auftragen und darüber einen trockenen Verband anlegen.

Bei klinischer Besserung ist häufig die Anwendung eines schwächeren Glucocorticoids zu empfehlen.

### Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Betamethason oder Clioquinol, Jod oder einen der sonstigen Bestandteile von Betnovate C-Creme.
- Periorale Dermatitis und Rosacea
- Akne vulgaris
- Pruritus anogenitalis
- Primäre Virusinfektionen der Haut (z.B. Herpes simplex, Windpocken)
- Kindern unter 12 Jahren
- Psoriasis mit ausgedehnten Plaques.
- Die Anwendung von Betamethason-17-Valerat und Clioquinol Hautpräparaten ist bei primär bakteriell oder mykotisch infizierten Hautläsionen nicht indiziert.
- Hauttuberkulose, luetische Hautaffektionen und Virose (Vaccinia, Varicellen, etc.).
- Impfreaktionen
- Primäre und sekundäre Infektionen ausgelöst durch Hefepilze.
- Anwendung am Auge und am Augenlid
- Jodüberempfindlichkeit

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Anwendung

Arzneimittel, die antimikrobielle Substanzen enthalten, dürfen nicht verdünnt werden.

#### Infektionen:

Sollte die Infektion länger andauern, ist eine systemische Chemotherapie erforderlich. Jede Ausweitung einer Infektion erfordert ein Abbrechen der topischen Kortikoid-Therapie.

Bakterielle Infektionen werden durch die warmen und feuchten Bedingungen unter einem Okklusivverband begünstigt. Aus diesem Grund muss die Haut vor dem Anlegen eines neuen Verbandes gründlich gereinigt werden.

Bei einer längerfristigen, topischen Anwendung von Betamethason 17-valerate und Clioquinol, sowie unter Okklusion, besteht ein theoretisches Risiko von Neurotoxizität.

#### Anwendung im Gesichtsbereich:

Das Gesicht kann, mehr als andere Körperstellen, nach einer längeren Behandlung mit starken topischen Kortikosteroiden, atrophische Veränderungen zeigen. Dies muss bei der Behandlung von Erkrankungen wie Psoriasis, Lupus erythematoses discoides oder schwerwiegenden Ekzemen berücksichtigt werden.

Eine länger dauernde Anwendung im Gesichtsbereich ist nicht empfehlenswert.

Die Anwendung von Betnovate-Salbe am Augenlid (und in Augenumgebung) soll unterbleiben, da dies unter Umständen zum Glaukom führen kann.

#### Psoriasis Therapie

Topisch angewendete Steroide können in der Psoriasis-Therapie aus mehreren Gründen gefährlich sein: Rückfälle, Toleranzentwicklung, Risiko einer generalisierten Psoriasis pustulosa und Entwicklung einer lokalen oder systemischen Toxizität aufgrund der beeinträchtigten Barrierefunktion der Haut. Wenn sie bei Psoriasis angewendet werden, ist es wichtig, dass die Patienten sorgfältig überwacht werden.

#### Neugeborene

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft länger dauernd oder in höherer Dosierung mit lokalen Glukokortikoiden behandelt wurden, sind Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen, wie z.B. eine verminderte Nebennierenrindenfunktion des Kindes bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft.

#### Langzeitbehandlung

Eine durchgehende Langzeittherapie sollte, wenn möglich, vermieden werden. Dies gilt vor allem bei Kindern, da dies auch ohne Okklusion zu einer Suppression der Nebennierenrinde führen kann. Wöchentliche Therapiekontrollen werden empfohlen. Dabei sollte beachtet werden, dass sich Windeln wie ein Okklusivverband verhalten können.

Bei länger dauernder bzw. großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusion und auf Schleimhäuten, kann die Möglichkeit einer Resorption nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen sind die Gegenanzeigen und Nebenwirkungen einer systemischen Glukokortikoidtherapie zu beachten.

Kortikoide haben die Fähigkeit sich im Stratum corneum zu akkumulieren und sich dann auf Epidermis/Dermis auszubreiten. Dieser Reservoir-Effekt erklärt, warum eine einmalige Applikation pro Tag in den meisten Fällen ausreicht. Die Verdopplung der Applikationsfrequenz bringt daher üblicherweise keinen zusätzlichen Nutzen, hingegen steigt das Risiko der unerwünschten Wirkungen.

Kortikosteroide hemmen die Zellproliferation in allen Zellen der Haut. Es entsteht eine epidermale Atrophie, die reversibel ist. Nach Langzeitanwendung rarifizieren die Melanozyten und dies führt zu einer Hypopigmentierung. Durch die Reduktion der Synthese von Kollagen und Proteoglykanen wird die Struktur der elastischen Fasern gestört. Dadurch erfolgt eine Atrophie der Dermis, die nicht oder nur teilweise reversibel ist. Anders als bei der Epidermis sind eine Atrophie und eine Ausdünnung des Hautbindegewebes irreversibel.

Nach längerfristiger und unterbrechungsfreier Applikation von Glukokortikoiden tritt eine Wirkungsabschwächung auf. Dies führt zu einer reversiblen Resistenz der Dermatose gegenüber dem topischen Glukokortikoid. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen wird dadurch nicht vermindert.

#### Weitere Warnhinweise:

Betnovate C-Creme kann Haare, Haut, Wäsche oder andere Materialien verfärben. Aus diesem Grund sollte der Anwendungsbereich mit einem Verband geschützt werden, um die Kleidung vor Verfärbungen zu schützen.

Betnovate enthält die Hilfsstoffe Chlorocresol (Konservierungsmittel) und Cetylstearylalkohol. Chlorocresol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Cetylstearylalkohol kann lokale Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Betnovate C-Creme in der Genital- oder Analregion und Kondomen kann es wegen der Hilfsstoffe Vaseline und Paraffin zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

#### Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei großflächiger Anwendung und systemischer Resorption können die Wechselwirkungen die gleichen sein, wie nach systemischer Anwendung eines Glukokortikoids.

Die lokale Anwendung von Clioquinol kann den Anteil von PBI (proteingebundenem Iod) bei Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion erhöhen und kann deshalb mit Schilddrüsenfunktionsprüfungen (wie z.B. PBI, radioaktives Iod und butanolextrahierbares Iod) interferieren. Obengenannte Prüfungen können deshalb erst einen Monat nach Beendigung der Behandlung mit Clioquinol durchgeführt werden. Andere Schilddrüsenfunktionstests wie der T3-Serum-«uptake»-Test oder die T4-Bestimmung werden durch Clioquinol nicht beeinflusst.

Der Eisenchloridtest für Phenylketonurie kann durch das Vorhandensein von Clioquinol im Urin zu einem falsch positiven Resultat führen.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Eine topische Anwendung von Kortikosteroiden bei trächtigen Tieren kann Abnormalitäten in der foetalen Entwicklung verursachen. Der Bezug zum Menschen ist diesbezüglich nicht bekannt. Eine sehr strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft ist geboten. Topische Steroide dürfen jedoch nicht großzügig (z.B. in großen Mengen oder über einen langen Zeitraum) in der Schwangerschaft angewendet werden.

Während einer Behandlung mit Kortikoiden ist abzustillen.

#### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Betnovate C-Creme hat keinen zu erwartenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Frequenzen geordnet gelistet.

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, einschließlich Einzelfälle)

### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Therapie sofort abzubrechen.

Chlorocresol kann auch Spätreaktionen hervorrufen

### Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Merkmale eines Hyperkortizismus

Wie bei anderen topischen Kortikosteroiden kann eine länger andauernde oder großflächige Verabreichung zu einer ausreichenden systemischen Absorption führen, die Symptome eines Hyperkortizismus bedingt.

### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Dilatation der oberflächlichen Blutgefäße,

Langzeit- und Intensivtherapie mit hochwirksamen Kortikosteroidpräparaten kann zu einer Erweiterung der oberflächlichen Blutgefäße und Teleangiectasien führen, speziell wenn Okklusionsverbände verwendet werden oder Hautfalten betroffen sind.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: lokales Hautbrennen und Pruritus

Sehr selten: Hautverdünnung, Striae, Änderung der Hautpigmentierung, Hypertrichosis, allergische Kontaktdermatitis, Psoriasis pustulosa, Verschlechterung von zu Grunde liegenden Symptomen

Langzeit- und Intensivtherapie mit hochwirksamen Kortikosteroidpräparaten kann zu lokalen atrophischen Veränderungen der Haut, wie dünnere Haut, Streifen, Steroidakne, Follikulitis und perioraler Dermatitis führen, speziell wenn Okklusionsverbände verwendet werden oder Hautfalten betroffen sind.

Es wird angenommen, dass in sehr seltenen Fällen, die Behandlung der Psoriasis mit Kortikosteroiden (oder ein Therapieabbruch) eine Psoriasis pustulosa ausgelöst hat.

Clioquinol wird für eine vor allem in Japan, in seltenen Fällen auch in Europa und den USA, aufgetretene Neuropathie (SMON = subacute myelo-optic neuropathy) verantwortlich gemacht. Nach langzeitigem und hochdosiertem oralem Gebrauch von Clioquinol traten bei SMON u.a. Sensibilitätsstörungen, motorische Ausfallerscheinungen bis zur Lähmung der Extremitäten und Sehstörungen bis zur Erblindung auf. Als Ursache ließ sich eine Degeneration der hinteren Seitenstränge im Rückenmark, des retrobulbären Sehnervs und der peripheren Nerven nachweisen.

### Überdosierung

#### Symptome

Das Auftreten einer akuten Überdosierung ist sehr unwahrscheinlich. Im Fall von chronischer Überdosierung oder Missbrauch, können jedoch Merkmale eines Hyperkortizismus auftreten. Exzessive ausgedehnte Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-NNR-Funktion mit der Folge einer sekundären NNR-Insuffizienz führen.

#### Behandlung

In solchen Situationen sollten topische Kortikosteroide unter ärztlicher Aufsicht reduziert oder langsam abgesetzt werden, da das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz besteht. Eine angemessene symptomatische Behandlung ist einzuleiten. Akute Symptome des Hyperkortizismus sind weitgehend reversibel. Erforderlichenfalls sind Störungen im Elektrolythaushalt zu behandeln.

## PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betamethason und Antiseptika

ATC-Code: D07BC01

Betamethasonvalerianat ist ein topisches Kortikosteroid, der Klasse III, mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften.

Unter anderem wurden folgende Glucocorticoidwirkungen auf die Zellsysteme der Haut beschrieben:

Zellsystem	Wirkung
Epidermiszellen	Hemmung der Proliferation, Normalisierung der Verhornung
Fibroblasten	Hemmung der Kollagensynthese
Lymphozyten, Granulozyten	Hemmung der Einwanderung und Proliferation
Mastzellen	Hemmung der Freisetzung allergie-spezifischer Vermittlerstoffe
Gefäßsystem	Vasokonstriktion
Melanozyten	Hemmung der Pigmentbildung
Fettgewebszellen	Hemmung der Proliferation

Clioquinol ist halogeniertes Hydroxyquinolin, eine Substanz mit antimikrobieller Wirksamkeit. Clioquinol übt einen bakterio-statischen, jedoch keinen bakteriziden Effekt aus.

Die Grundlage von Betnovate C-Creme ist mit Wasser mischbar. Betnovate C-Creme wird bevorzugt bei fettiger Haut bzw. nässenden Dermatosen verwendet.

### Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Betamethason

Nach dermalen Absorption nehmen topisch applizierte Kortikosteroide den gleichen pharmakokinetischen Weg wie systemisch verabreichte Kortikosteroide. Kortikosteroide werden an Plasmaproteine in unterschiedlichem Maße gebunden, werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.

Das Ausmaß der perkutanen Absorption von topischen Kortikosteroiden wird durch verschiedene Faktoren wie Grundlage, Unversehrtheit der Haut und der Anwendung von Okklusivverbänden bestimmt. Da topische Kortikosteroide von der normalen, intakten Haut absorbiert werden, kann entzündete Haut und/oder andere Hauterkrankungen die perkutane Absorption erhöhen. Besonders erhöhen Okklusivverbände die perkutane Absorption von topischen Kortikosteroiden.

Mit einer systemischen Resorption von topisch angewendeten Kortikosteroiden ist nur unter ungünstigen Bedingungen (Langzeitbehandlung, Okklusivverband) zu rechnen.

#### Clioquinol:

Gemessen an der renalen Ausscheidung wird Clioquinol nach topischer Anwendung etwa 1,5 – 4% resorbiert. Clioquinol wird nach topischer Applikation systemisch resorbiert. In 2 Studien wurde Clioquinol kombiniert mit einem Kortikosteroid als Creme und als Salbe auf die Haut aufgetragen, dabei konnten durchschnittlich 2 – 3% der applizierten Dosis systemisch nachgewiesen werden. In einer anderen Studie wurde Clioquinol alleine als 3%ige Creme aufgetragen und für 12 Stunden mit einem Okklusivverband bedeckt. Während dieses Zeitraumes steigerte sich die perkutan resorbierte Menge auf ca. 40% der applizierten Dosis.

Clioquinol wird überwiegend als Glucuronid und, geringer ausgeprägt, als Sulfat ausgeschieden, die Halbwertszeit beträgt 4,6 Stunden. Unverändertes Clioquinol findet sich nur in Spuren.

### Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Clioquinol:

##### Angaben zur topischen Verträglichkeit

Allergische Reaktionen auf Clioquinol sind möglich und wurden auch in Einzelfällen beobachtet.

##### Daten zur systemischen Verträglichkeit

##### Akute Toxizität

Beim Menschen sind fatale Folgen nach kurzzeitiger Anwendung von Clioquinol nicht bekannt.

In Einzelfällen wurde über cerebrale Störungen (Amnesien unterschiedlicher Art und Ausprägung) nach eintägiger oraler Anwendung von Clioquinol in einer Dosierung von 0,3 bis 7,5 g berichtet, ohne dass ZNS-Schäden feststellbar waren.

##### Chronische Toxizität

Im Tierexperiment ließen sich bei längerfristiger Verabreichung hoher Clioquinol-Dosen Neuropathien mit SMON-ähnlichen Symptomen und in einigen Fällen Leberschäden beobachten.

Dabei traten bei den einzelnen Tierspezies (Katze, Hund, Huhn, Maus, Ratte, Affe und Kaninchen) und Rassen (Hunde) so extrem divergierende Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf, dass hieraus keine Rückschlüsse auf toxische Grenzwerte beim Menschen gezogen werden können.

##### Mutagenes und tumorigenes Potential

Während verschiedene Untersuchungen zur Mutagenität von Clioquinol an Bakterien negativ verliefen, liegen aus Hefetests vorläufige Hinweise auf eine aneugene Wirkung (Non-disjunktion) vor, deren Bedeutung jedoch in aussagekräftigeren Testsystemen abgeklärt werden müsste. Untersuchungen an Säugerzellsystemen (in vitro und in vivo) fehlen.

Insgesamt erlauben die derzeit vorliegenden Literaturdaten keine endgültige Beurteilung des mutagenen Potentials von Clioquinol. Untersuchungen am Tier auf eine tumorigene Wirkung von Clioquinol wurden nicht durchgeführt.

##### Reproduktionstoxikologie

Reproduktions- und Fertilitätsuntersuchungen am Tier oder Menschen wurden nicht durchgeführt.

Epidemiologische oder tierexperimentelle Studien über teratogene oder embryotoxische Wirkungen liegen nicht vor. Hinweise auf ein neurotoxisches Risiko ergeben sich aus Untersuchungen an isoliertem Nervengewebe neugeborener Ratten, in denen gezeigt wurde, dass Clioquinol die DNA-, RNA und Protein-Synthese und den nerve growth factor inhibieren kann.

##### Betamethason:

##### Akute Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potential von Betamethason lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

##### Subchronische / chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Betamethason zeigten bei oraler und dermaler Applikation dosisabhängige Symptome einer Glukokortikoidüberdosierung (z.B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

**Reproduktionstoxizität**

Betamethason zeigte in Tierversuchen teratogene Wirkungen (z.B. Gaumenspalten, Skelettanomalien, Untergewicht, Embryoletalität). Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität sowie zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

**Mutagenität und Kanzerogenität**

Bisherige Untersuchungen zum mutagenen Potential und Langzeitstudien zum tumorerezeugenden Potential von Betamethason liegen nicht vor.

**PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**Sonstige Bestandteile**

Cetomacrogol 1000, weißes, weiches Paraffin (weißes Vaseline), flüssiges Paraffin, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure oder Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser, Chlorcresol, Cetylstearylalkohol.

**Inkompatibilitäten** Nicht zutreffend.

**Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30° C lagern.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium Tube mit einem Polypropylen Verschluss; innen überzogen mit einem Epoxidharzlack.  
Packungsgrößen: 15 g und 30 g

**Hinweise für die Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verbrauchte Arzneimittel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**Zulassungsinhaber:** GlaxoSmithKline Pharma, Wien.

**Zulassungsnummer:** 13.817

**Zulassung / Verlängerung:**

17. Mai 1968 / 25. September 2006.

**Stand der Information:** Juni 2007.

**Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.