

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diprosalic - Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm enthält 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat) und 30 mg Salicylsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelblich-weiße, weiche, geschmeidige Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diprosalic Salbe wird angewendet zur Behandlung von nicht akut verlaufenden oder chronischen trockenen Dermatosen, die auf eine Therapie mit einem stark wirksamen äußerlichen Kortikosteroid ansprechen, z.B.:

Psoriasis vulgaris
Chronische Ekzeme
Lichen ruber planus
Ichtyosis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kortikosteroide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist. Die Dosierung muß auf die spezifische Lage des Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der aufgetretenen Wirkung und der Kortikoidverträglichkeit abgestimmt werden.

Im Allgemeinen ist eine ein- bis zweimalige Anwendung pro Tag ausreichend. Die Häufigkeit der Anwendung kann im Verlauf der Besserung des Krankheitsbildes reduziert werden. Die Anwendungsdauer sollte 3 Wochen nicht überschreiten.

Die maximale tägliche Dosis für Erwachsene von 2 g Salicylsäure darf nicht länger als 1 Woche angewendet werden.

Bei chronischen Erkrankungen sollte die Behandlung auch nach dem völligen Abklingen der Beschwerden eine gewisse Zeit fortgesetzt werden, um Rezidive auszuschließen.

Für Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wird eine vorsichtige Dosierung empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Diprosalic Salbe in ausreichender Menge dünn auf die betroffenen Stellen auftragen und leicht einmassieren.

Kinder und Jugendliche

Nicht bei Kindern unter 12 Jahren ohne medizinische Überwachung anwenden. Dieses Arzneimittel sollte sparsam auf einer kleinen Fläche ein- oder zweimal täglich über höchstens eine Woche angewendet werden.

Bei der Anwendung von Diprosalic Salbe bei Kindern darf die Tagesdosis von 0,2 g Salicylsäure nicht überschritten werden. Bei Kindern darf maximal eine Fläche von weniger als 10% der Körperoberfläche behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und chemisch ähnliche Substanzen.
- Virosen (Herpes, Vaccinia, Variola, Varizellen etc.) und bakterielle Erkrankungen der Haut (Hauttuberkulose, luetische Hautaffektionen, Erysipel) im Behandlungsbereich.
- Periorale Dermatitis.
- Rosazea.
- Durch Bakterien oder Pilze verursachte Hautinfektionen, sofern keine geeignete anti-infektiöse Begleittherapie durchgeführt wird.
- Akne.
- Impfreaktionen.
- Bei wiederholter Anwendung: Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni sowie Blutungsneigung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Nicht zur Anwendung am Auge oder auf offenen Wunden geeignet.
- Bei Auftreten von Entzündungen, Hypersensibilisierungsreaktionen oder übermäßiger Austrocknung der Haut sollte die Behandlung mit Diprosalic Salbe unterbrochen werden.
- Nicht anwenden auf Schleimhäuten oder unter Okklusion, da bei langdauernder (> 4 Wochen) bzw. großflächiger Anwendung (> 10% der Hautoberfläche), besonders unter Okklusion und auf Schleimhäuten, die Möglichkeit einer Resorption nicht ausgeschlossen werden kann. In diesen Fällen sind die Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen einer systemischen Glukokortikoid- bzw. Salicylsäure-Therapie zu beachten.
- Infolge Salicylsäure-Idiosynkrasie kann es zu massivem Austrocknen, erhöhter Reizung und unerwünschter Schuppenbildung kommen. Die Behandlung sollte dann vorübergehend eingestellt werden.
- Bei bakteriell oder mykotisch infizierten Hautkrankheiten sollte die Behandlung zusammen mit geeigneten antibakteriell oder antimykotisch wirkenden Substanzen oder erst dann eingesetzt werden, wenn die Infektion durch geeignete Maßnahmen beherrscht werden konnte.
- Die Gefahr lokaler Hautinfektionen kann unter der topischen Anwendung von Glukokortikoiden erhöht sein. Bei der Therapie von Dermatosen können durch Superinfektion mit Bakterien oder Viren bei abgeschwächter Immunabwehr ein Eczema herpeticatum, ein Eczema molluscatum oder ein Eczema vaccinatum auftreten.
- Das charakteristische Erscheinungsbild der Tinea incognita kann durch Applikation topischer Steroide verändert werden.
- Im Gesichtsbereich und in Hautfalten sollte Diprosalic nur mit Vorsicht und nur kurzfristig angewendet werden.
- Vorsicht bei vorgeschädigter Niere, da Salicylsäure über die Haut in erheblichem Maß aufgenommen wird und insbesondere bei Nierenfunktionsstörungen zu Intoxikationen führen kann.
- Besondere Vorsicht ist bei der Therapie von älteren Patienten geboten, um systemische Effekte von Salicylsäure zu vermeiden, und bei der Anwendung von Diprosalic Salbe an den Extremitäten bei Patienten mit Diabetes mellitus und Patienten mit peripheren Zirkulationsstörungen.
- Kortikoide haben die Möglichkeit 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 rarefizieren 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 prolongierter und unterbrechungsfreier Applikation von Glukokortikoiden tritt eine Tachyphylaxie auf. Dies führt zu einer Resistenz der Dermatose gegenüber dem topischen Glukokortikoid. Nach Absetzen des Arzneimittels verschwindet sie wieder. Im Gegensatz zur Wirkung sind die Nebenwirkungen allerdings nicht reduziert.
- Sehstörung: Bei der systemischen und topischen (inklusive 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 von Sehstörungen 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.

Kinder und Jugendliche

Kinder entwickeln eine stärkere Empfindlichkeit als Erwachsene gegenüber durch Kortikoide ausgelöste HPA-Achsen-Suppression und exogene Kortikoidwirkungen aufgrund verstärkter Resorption wegen des größeren Hautoberfläche/Körpergewicht-Verhältnisses.

Über HPA-Achsen-Suppression, Cushing-Syndrom, vermindertes Längenwachstum, verzögerte Gewichtszunahme und intrakranielle Hypertonie ist bei Kindern nach topischer Applikation von Kortikosteroiden berichtet worden.

Symptome von adrener Suppression bei Kindern äußern sich in niedrigem Plasmacortisolspiegel und Fehlen der Ansprechbarkeit auf ACTH-Stimulation. Symptome intrakranieller Hypertonie sind Fontanellen-Hernie, Kopfschmerzen und beidseitiges Papillenödem.

- Bei Säuglingen und Kleinkindern (verstärkte Resorption) möglichst nur kurzfristig und kleinflächig anwenden, besonders im Bereich der durch Windeln bedeckten Hautpartien.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft länger dauernd bzw. großflächig ein Glukokortikoid verabreicht erhielten, sind Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen, wie z.B. bei Anwendung in den letzten Wochen einer Schwangerschaft eine verminderte Nebennierenrindenfunktion des Kindes.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei großflächiger und langdauernder Anwendung können die Wechselwirkungen infolge Resorption die gleichen wie nach systemischer Anwendung von Betamethason und Salicylsäure sein.

Licht, Oxydationsmittel und alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Kortikoids. Salicylsäure ist unverträglich mit Phenolen und Zinkoxid.

Bei der Therapie mit Diprosalic Salbe im Genital- oder Analbereich kann es wegen der sonstigen Bestandteile flüssiges Paraffin und weiße Vaseline, bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da die Verträglichkeit von topischen Kortikosteroiden bei Schwangeren nicht erwiesen ist, sollten Arzneimittel dieser Klasse während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Feten rechtfertigt. Grundsätzlich sollten Sie in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft keine kortisonhaltigen Arzneimittel anwenden. Arzneimittel dieser

Klasse sollten bei Schwangeren vermieden werden und, falls unbedingt nötig, weder großflächig, noch langfristig und nicht in großen Mengen angewendet werden. Okklusivverbände sind zu vermeiden.

Da es nicht bekannt ist, ob topisch verabreichte Kortikosteroide in ausreichender Menge resorbiert werden, um zu messbaren Mengen in der Muttermilch zu führen, sollte unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, entweder abzustellen oder das Arzneimittel abzusetzen. Die Indikation sollte besonders streng gestellt werden. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien ist zu vermeiden.

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

Diprosalic Salbe hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende lokale Nebenwirkungen können bei der topischen Anwendung von Kortikosteroiden auftreten:

Tabelle 1 Nebenwirkungen in Berichten nach Markteinführung	
Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Nicht bekannt:	Sekundäre Infektionen
Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt:	Hypersensibilisierungsreaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Nicht bekannt:	Brennen, Jucken, Hautreizung, Hauttrockenheit, Follikulitis, Hypertrichosis, Steroidakne, Pigmentveränderungen (Hypopigmentierung), periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Hautmazeration, Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Miliaria
Augenerkrankungen Nicht bekannt:	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Besonders unter Okklusion können Hautmazeration, sekundäre Infektionen, Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae und Miliaria auftreten.

Salicylsäurehaltige Präparate können Kontaktallergien verursachen.

Vorübergehende leichte Irritationen erfordern üblicherweise keine Unterbrechung der Behandlung. Bei Auftreten von starken Irritationen, Sensibilisierungen oder Superinfektionen sollte die Behandlung unterbrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Andauernde Anwendung von salicylsäurehaltigen Zubereitungen auf der Haut kann zu einer Dermatitis führen.

Kinder und Jugendliche

Kinder entwickeln eine stärkere Empfindlichkeit als Erwachsene gegenüber durch Kortikoide ausgelöste HPA-Achsen-Suppression und exogene Kortikoidwirkungen wegen des größeren Hautoberfläche/Körpergewicht-Verhältnisses (siehe Abschnitt 4.4).

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5, 1200 Wien,
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
<http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Kortikoidüberdosierung:

Symptome: Übermäßige oder langfristige Anwendung topischer Kortikosteroide kann die Hypophysen-Nebennieren-Funktion unterdrücken, was zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führt und sich in deutlichen Anzeichen von Hyperkortizismus, einschließlich Cushing-Syndrom, äußert.

Behandlung: Entsprechende symptomatische Behandlung ist angezeigt. Akute Symptome sind gewöhnlich reversibel. Falls notwendig ist das gestörte Elektrolytgleichgewicht wieder herzustellen. Bei chronischer Überdosierung muss das Kortikosteroid stufenweise abgesetzt werden.

Salicylatüberdosierung:

Symptome: Bei topischer Applikation von Salicylsäure werden selten Serumspiegel über 5 µg/ml erreicht. Es ist daher normalerweise mit keiner Salicylsäureintoxikation zu rechnen. Langfristige oder übermäßige Anwendung topischer salicylhaltiger Präparate kann Symptome einer Salicylatintoxikation hervorrufen.

Frühsymptome sind Ohrensausen, Tinnitus mit Schwerhörigkeit, Epistaxis, Übelkeit, Erbrechen, Reizbarkeit sowie Trockenheitsgefühl der Schleimhäute. Sollten solche Symptome auftreten ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Behandlung: In Fällen von Salicylatüberdosierung ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Ein spezielles Antidot existiert nicht. Maßnahmen zur schnellen Ausscheidung des Salicylats sollten ergriffen werden, wie die orale Verabreichung von Natriumhydrogencarbonat, um den Urin zu alkalisieren und die Diurese zu verstärken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wirkungsstarke Kortikosteroide (Klasse III) mit Salicylsäure;
ATC-Code: D07X C01.

Topische Kortikosteroide wie Betamethasondipropionat sind in erster Linie aufgrund ihrer entzündungshemmenden, juckreizstillenden und gefäßverengenden Wirkung bei der Behandlung von Hauterkrankungen, die auf Kortikosteroide ansprechen, wirksam. Obwohl die physiologischen, pharmakologischen und klinischen Wirkungen wohl bekannt sind, ist man sich über den genauen Wirkmechanismus bei jeder Krankheit im Unklaren.

Man nimmt jedoch an, dass Kortikosteroide durch Induktion des Phospholipase A₂-Inhibitorproteins, kollektiv Lipocortin genannt, wirken. Es wird angenommen, dass diese Proteine die Biosynthese von potenten Entzündungsmediatoren, wie der Prostaglandine und Leukotriene, durch Hemmung der Ausschüttung von deren gemeinsamen Vorläufer, der Arachidonsäure, hemmen. Arachidonsäure wird aus den Membranphospholipiden durch die Phospholipase A freigesetzt.

Salicylsäure erweicht das Keratin, lockert verhorntes Epithel, beschleunigt die Abschilferung der Epidermis, wirkt im darunterliegenden Gewebe bakterio- und fungizid und macht es der therapeutischen Wirkungen des Betamethasons zugänglich. Die keratolytischen und antiseptischen

Eigenschaften der Salicylsäure haben sich als sehr wirksam in der dermatologischen Therapie erwiesen.

Die Grundlage von Diprosalic Salbe ist durch sorgfältige Auswahl der Rohstoffe hypoallergisch und unterstützt die Heilung. Diprosalic Salbe ist bei trockener Haut, bei lichenifizierten und hyperkeratotischen Dermatosen geeignet. Die Salbe verhindert durch ihren Anteil an Vaseline übermäßige Austrocknung.

Die Wirksamkeit von Diprosalic Salbe beruht einerseits auf ihren entzündungshemmenden, juckreizstillenden und gefäßverengenden Eigenschaften, andererseits auf ihren keratolytischen und antiseptischen Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethasondipropionat:

Resorption

Das Ausmaß der perkutanen Resorption 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 resorbiert werden, können entzündete Haut und/oder andere Hauterkrankungen die perkutane Resorption erhöhen. Besonders erhöhen Okklusivverbände die perkutane Resorption von topischen Kortikosteroiden.

Verteilung, Biotransformation und Elimination

Nach dermalen Resorption nehmen topisch applizierte Kortikosteroide den gleichen pharmakokinetischen Weg wie systemisch verabreichte Kortikosteroide. In unterschiedlichem Maße werden Kortikosteroide an Plasmaproteine gebunden. Sie werden primär in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Einige topische Kortikosteroide und deren Metaboliten unterliegen einer biliären Ausscheidung.

Salicylsäure:

Resorption

Salicylsäure wird perkutan resorbiert. Die Resorptionsquoten sind individuell sehr unterschiedlich, am höchsten bei Kindern. Maximale Plasmaspiegel treten 6 - 12 Stunden nach der Applikation auf.

Verteilung, Biotransformation und Elimination

Salicylate werden extensiv an Plasmaproteine gebunden und werden rasch in allen Körperpartien verteilt. Die Halbwertszeit der Salicylsäure liegt im normalen Dosisbereich bei etwa 2 - 3 Stunden, bei sehr hohen Dosen kann diese auf 15 – 30 Stunden aufgrund der begrenzten Kapazität der Leber und Niere, Salicylsäure zu konjugieren, ausgedehnt sein. Salicylate treten in die Muttermilch über und passieren die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Betamethason:

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Langzeittierstudien mit Betamethason zur Ermittlung des kanzerogenen Potentials und der Wirkung von topisch applizierten Kortikosteroiden auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt.

Betamethason erwies sich negativ bei der Ermittlung des Bakterien-Mutagenitäts-Assay (*Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli*) und beim Säugetierzellen-Mutagenitäts-Assay (CHO/HGPRT). Positiv erwies es sich *in vitro* beim Human-Lymphocyte-Chromosome-Aberrations-Assay und equivokal *in vitro* beim Mouse-Bonemarrow-Micronucleus-Assay. Dieses Reaktionsmuster ist ähnlich dem bei Dexamethason und Hydrocortison.

Betamethason erwies sich als fetotoxisch (erhöhtes Auftreten von Resorptionen) und teratogen bei Kaninchen nach intramuskulären Gaben von 0,015 und 0,05 mg/kg. Die beobachteten Missbildungen waren Nabelbruch (0,015 und 0,05 mg/kg), Kephalozele und Gaumenspalte (0,05 mg/kg).

Andere Kortikosteroide erwiesen sich als teratogen bei Labortieren nach relativ niedrigen systemisch verabreichten Dosen, und einige Kortikosteroide waren teratogen nach topischer Applikation.

Salicylsäure:

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Salicylsäure erwies sich, sowie andere Salicylate (Aspirin), generell nicht als genotoxisch, zeigte sich aber teratogen und embryotoxisch in Tierversuchen mit Ratten. Studien zur Ermittlung der Wirkung topisch applizierter Salicylsäurepräparate auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. Von Salicylsäure sind bisher keine kanzerogenen und mutagenen Wirkungen bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline und flüssiges Paraffin.

6.2 Inkompatibilitäten

Licht, Oxydationsmittel und alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Kortikoids. Salicylsäure ist unverträglich mit Phenolen und Zinkoxid.
Diprosalic Salbe darf nicht mit wasserhaltigen Salbengrundlagen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen der Metalltuben: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Metalltuben mit Innenschutzlackierung zu 15 g und 30 g mit HD-Polyethylen-Schraubkappe.

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 für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstraße 5
80331 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.443

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. März 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.