

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

DIPROGENTA® Creme

0,64 mg/g + 1,67 mg/g Creme

DIPROGENTA® Salbe

0,64 mg/g + 1,67 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g DIPROGENTA Creme enthält:
0,64 mg Betamethasondipropionat (Ph.Eur.),
1,67 mg Gentamicinsulfat (entsprechend
1 mg Gentamicin)

1 g DIPROGENTA Salbe enthält:
0,64 mg Betamethasondipropionat (Ph.Eur.),
1,67 mg Gentamicinsulfat (entsprechend
1 mg Gentamicin)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme/Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIPROGENTA Creme/Salbe ist indiziert bei lokalisierten, kleinflächigen Hauterkrankungen, die einer Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid bedürfen bei gleichzeitiger Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird DIPROGENTA Creme/Salbe 1–2-mal täglich, bei Kindern einmal täglich angewendet. Die Häufigkeit kann im Verlauf der Besserung des Krankheitsbildes reduziert werden.

Art der Anwendung

DIPROGENTA Creme/Salbe wird dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben.

Die behandelte Hautfläche sollte nicht mehr als 10% der Körperoberfläche betragen. DIPROGENTA Creme/Salbe sollte bei Kindern nur kurzfristig und kleinflächig angewendet werden. Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Kortikoidpräparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zum Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Kortikoids durch die kindliche Haut kommen kann.

Eine Behandlung unter Okklusivverband sollte wegen der Gefahr einer möglichen Resorption von Betamethasondipropionat (Ph.Eur.) ebenfalls vermieden werden.

DIPROGENTA Creme ist insbesondere für die Anwendung auf fettiger Haut bzw. zur Behandlung von nässenden Hauterkrankungen vorgesehen.

DIPROGENTA Salbe sollte auf trockener Haut angewendet werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit DIPROGENTA Creme/Salbe sollte wegen des Gehalts an Gentamicin 7–10 Tage, bei Kindern 7 Tage, nicht überschreiten.

Sobald klinisch vertretbar (d. h., dass entweder eine mit einem stark wirksamen Glukokortikoid behandlungsbedürftige Dermato- se oder eine Superinfektion mit Gentamicin-

empfindlichen Erregern nicht mehr vorliegt) sollte die Weiterbehandlung als Monotherapie mit einem Glukokortikoid (gegebenenfalls auch mit einem schwächer wirksamen topischen Glukokortikoid) bzw. einem Antibiotikum erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Betamethasondipropionat und Gentamicin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder bei Überempfindlichkeit gegen andere Arzneistoffe vom Typ der Glukokortikoide bzw. Aminoglykosidantibiotika.

DIPROGENTA Creme darf zudem nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Chlorocresol.

DIPROGENTA Creme/Salbe ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

DIPROGENTA Creme/Salbe darf weiterhin nicht angewendet werden bei

- viralen Infekten einschließlich Impffreaktionen und Windpocken,
- Tuberkulose und Lues der Haut,
- Virusinfektionen der Haut (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster),
- Rosacea und Rosacea-artiger Dermatitis,
- Dermatomykosen,
- ophthalmologischen Erkrankungen,
- gleichzeitiger systemischer Anwendung von Aminoglykosidantibiotika wegen der Gefahr toxischer Serumspiegel,
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz,
- Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr.

DIPROGENTA Creme/Salbe ist nicht zur Anwendung im Gehörgang, am Auge und auf den Schleimhäuten bestimmt.

Luftdicht abschließende Verbände sollten nicht zur Anwendung kommen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gentamicin-haltige Produkte wie DIPROGENTA Creme/Salbe sollten sorgfältig für die jeweilige Therapie ausgewählt werden. Sie sollten nur zur Anwendung kommen, wenn ein Ansprechen auf antiseptische Maßnahmen nicht zeitnah erfolgt, dieses nicht ausreichend ist bzw. die antiseptische Therapie kontraindiziert ist.

Die Applikation von DIPROGENTA Creme/Salbe im Gesichtsbereich sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Wegen einer möglichen Wirkstoffresorption sollte eine Langzeitbehandlung und/oder eine Anwendung auf großen Hautflächen vermieden werden.

Die Nebenwirkungen, die für systemisch angewendete Glukokortikoide berichtet werden, einschließlich der eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion, können ebenso bei äußerlich angewendeten Glukokortikoiden nach systemischer Resorption auftreten. Dies gilt besonders für Kleinkinder und Kinder.

Die systemische Resorption von topisch applizierten Glukokortikoiden steigt im Allgemeinen mit der Wirkungsstärke der Glukokortikoide, der Anwendungsdauer, dem

Ausmaß der behandelten Körperoberfläche und bei Behandlungen von intertriginösen Hautarealen.

Die topische Anwendung von Gentamicin bei Hautinfektionen bringt das Risiko allergischer Reaktionen mit sich. Gentamicin ist ein Kontaktallergen mit einer individuellen Sensibilisierungshäufigkeit von etwa 1,4% mit steigender Tendenz. Die Sensibilisierungsgefahr steigt mit zunehmender Therapiedauer. Zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosiden wie Neomycin und Kanamycin besteht Gruppenallergie. Die topisch akquirierte Gentamicin-Allergie schließt eine spätere systemische Anwendung von Gentamicin und anderen Aminoglykosiden aus (siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.8 Nebenwirkungen).

Gelegentlich führt eine längerfristige oder ausgedehnte topische Anwendung von Antibiotika zu einer Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger einschließlich Pilze. In diesem Fall oder bei Auftreten von Hautirritationen, allergischen Reaktionen oder Superinfektionen sollte die Behandlung mit Gentamicin abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die systemische Resorption von topisch appliziertem Gentamicin kann bei Behandlung großflächiger Hautbezirke, insbesondere über längere Zeit oder bei Hautrissen, erhöht sein. Unter diesen Umständen ist, insbesondere bei Kindern, Vorsicht geboten, da die Möglichkeit besteht, dass Nebenwirkungen auftreten, die auch nach systemischer Anwendung von Gentamicin vorkommen.

Aufgrund der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Aminoglykosiden bei systemischer Resorption ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Myasthenia gravis, Parkinson, anderen Erkrankungen mit muskulärer Schwäche oder gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit neuromuskulär blockierender Wirkung.

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.

DIPROGENTA Creme enthält Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.). Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

DIPROGENTA Creme/Salbe soll nicht auf Wunden oder Ulcera cruris aufgetragen werden.

Bei der Behandlung mit DIPROGENTA Creme/Salbe im Genital- oder Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe weißes Vaseline und dickflüssiges Paraffin bei gleichzeiti-

ger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der möglichen gegenseitigen Inaktivierung sollte DIPROGENTA Creme/Salbe nicht gleichzeitig zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden.

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin und Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von DIPROGENTA Creme/Salbe bei Schwangeren vor. Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Betamethason zeigte in Tierversuchen nach systemischer und topischer Gabe embryotoxische und teratogene Wirkungen. In Tierversuchen mit anderen Vertretern aus der Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide sind als typische embryotoxische und teratogene Wirkungen u. a. Gaumenspalten, Skelettanomalien sowie intrauterine Wachstumsstörungen und Embryoletalität festgestellt worden. Auch bei menschlichen Feten wird ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons diskutiert.

Tierstudien haben gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden in subteratogenen Dosen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Die Anwendung von DIPROGENTA Creme/Salbe während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ist eine Anwendung von Glukokortikoiden in der Schwangerschaft zwingend notwendig, sind Substanzen wie Hydrokortison, Prednison oder Prednisolon anzuwenden, da diese Substanzen durch das Enzym 11- β -HSD in der Plazenta zu inaktiven Formen metabolisiert werden und die Plazenta deshalb bei diesen Stoffen einen wirksameren Schutz darstellt als bei den meisten synthetischen Glukokortikoiden.

Stillzeit

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten zum Übertritt von Betamethasondipropionat in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Bei einer großflächigen oder langfristigen Anwendung soll DIPROGENTA Creme/Salbe

deshalb nicht während der Stillzeit angewendet 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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurde sehr selten über Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit DIPROGENTA Creme oder Salbe berichtet, dazu gehören Überempfindlichkeit und Hautverfärbung. Unter der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden wurden folgende Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Verwendung von Okklusivverbänden:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Brennen, Jucken, Irritationen, Trockenheit, Follikulitis, Hypertrichose, Steroid-Akne, akneähnlicher Hautausschlag, Änderungen der Hautpigmentierung, Rosaceaartige (periorale) Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Erweiterung kleiner, oberflächlicher Hautgefäße, Mazeration der Haut, Hautatrophie, Striae und Miliaria
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sekundärinfektionen

Bei einer Behandlung großer Hautbezirke, unter Okklusivverband oder bei Langzeitbehandlung muss eine erhöhte systemische Resorption in Betracht gezogen werden.

Kinder sind aufgrund des größeren Verhältnisses Hautoberfläche zu Körpergewicht für eine Glukokortikoid-induzierte suppressive Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und für exogene Glukokortikoideffekte empfänglicher als erwachsene Patienten.

Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4) wurde unter der Anwendung von Kortikosteroiden berichtet (Häufigkeit: Nicht bekannt).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern, die Glukokortikoide äußerlich verabreicht bekamen, wurden eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Cushing-Syndrom, Wachstumsverzögerung, verminderte Gewichtszunahme und Hirndrucksteigerung (intrakranielle Hypertension) beobachtet. Die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse äußert sich bei Kindern durch einen niedrigen Plasmakortisolspiegel und das fehlende Ansprechen auf eine ACTH-Stimulation.

Die intrakranielle Hypertension äußert sich durch eine Vorwölbung der Fontanelle, Kopfschmerzen und ein bilaterales Papillenödem.

Die topische Applikation von Gentamicin kann zu Störungen der Wundgranulation führen.

Weiterhin kann es auch nach äußerlicher Anwendung von Gentamicin gelegentlich zu oto-, vestibular- und nephrotoxischen Erscheinungen kommen, insbesondere bei wiederholter Anwendung von Gentamicin auf großflächigen Wunden. Die Behandlung mit Gentamicin verursachte transiente Irritationen (Erythem und Pruritus).

DIPROGENTA Creme enthält Chlorocresol. Chlorocresol kann allergische Reaktionen 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 anzuzeigen über:

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

4.9 Überdosierung

DIPROGENTA Creme/Salbe sollte nur in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Symptome einer Überdosierung

Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischen Glukokortikoiden (chronische Überdosierung oder Missbrauch) kann zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion mit der Folge einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz führen. Weiter können Symptome einer überhöhten Anwendung von Glukokortikoiden auftreten einschließlich des Cushing-Syndroms. Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischen Antibiotika kann zur Wundbesiedelung durch Pilze oder nicht empfindliche Erreger führen.

Therapie

Wenn DIPROGENTA Creme/Salbe aus Versehen eingenommen wurde oder zu große Mengen bzw. über einen zu langen Zeitraum angewendet wurden, sollte sofort der Arzt darüber informiert werden.

Eine angemessene symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

In der Regel sind akute Symptome des Hyperkortizismus reversibel.

Elektrolytstörungen sind gegebenenfalls zu behandeln.

In Fällen von chronischer Toxizität ist ein schrittweises Absetzen des Glukokortikoids zu empfehlen.

Falls Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger auftritt, sollte die Behandlung mit DIPROGENTA Creme oder Salbe abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wurde eine Anwendung vergessen, so sollte sie sobald wie möglich nachgeholt und anschließend der gewohnte Anwenderhythmus wieder aufgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus einem topischen Glukokortikoid und einem Aminoglykosidantibiotikum, ATC-Code: D07C C01

Angaben zu Betamethason

Betamethasondipropionat ist ein synthetisches Glukokortikoid und wird lokal angewendet.

Betamethason, ein Derivat des Prednisolon, zeigt hohe Glukokortikoidaktivität und nur geringe Mineralokortikoidwirkung. Glukokortikoide zur lokalen Anwendung wie Betamethasondipropionat sind vornehmlich wegen ihrer antientzündlichen, juckreizlindernden und vasokonstriktiven Wirkung zur Behandlung von Glukokortikoid-empfindlichen Dermatosen angezeigt.

Zum pharmakodynamischen Vergleich der Wirksamkeit zwischen Betamethasondipropionat und verschiedenen bekannten fluorierten topischen Glukokortikoiden kann u. a. der McKenzie Vasokonstriktionstest herangezogen werden. In einem Test zeigte Betamethasondipropionat eine signifikant höhere Abblasterungsrate ($p < 0,05$) als Fluocinolonacetonid, Fluocortoloncapronat, Flumetasonpivalat und Betamethasonvalerat.

Angaben zu Gentamicin

Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar.

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese durch Interaktion mit der ribosomalen RNS und nachfolgend fehleranfälligen Aminosäureeinbau während der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximal erreichter Konzentration am Wirkort (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zu meist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Enterobacterales (Harnwegsinfektionen)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp. (systemische Infektionen)	(≤ 4 mg/l) ¹⁾	(> 4 mg/l) ¹⁾
Acinetobacter spp. (Harnwegsinfektionen)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus aureus (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Koagulase-negative Staphylokokken (Systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	$\leq 0,5$ mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Diese Daten basieren hauptsächlich auf den tatsächlich erreichten pharmakokinetischen Serumwerten.

Für die topischen Präparationen von Gentamicin haben die vorliegenden EUCAST-Grenzwerte jedoch keine Bedeutung, da mit der Creme/Salbenapplikation lokale Antibiotikakonzentrationen erreicht werden, die 250–500fach über diesen Grenzwerten liegen. Durch die hohen Antibiotikakonzentrationen am Wirkort ist die Entwicklung von Resistenzen bei der lokalen Anwendung von DIPROGENTA Creme/Salbe unwahrscheinlich. In einer multizentrischen *In-vitro*-Studie zur Bestimmung der Resistenzsituation bei Hautkeimen gegenüber Gentamicin erwiesen sich alle untersuchten *S. aureus*-Isolate und *S. pyogenes*-Isolate ab einer Konzentration von 128 mg/l als sensibel. Da mit der Creme- bzw. Salbenformulierung Konzentrationen von bis zu 1.000 mg/l erreicht werden, konnten somit keine *S. aureus*- und *S. pyogenes*-Stämme mit einer Resistenz gegenüber Gentamicin gefunden werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Ver-

lauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten aus parenteraler Anwendung der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022). Gesondertes Datenmaterial bezüglich der topischen Applikation liegt nicht vor:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> ^o <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus spp.</i> [§] <i>Streptococcus spp.</i> [§]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridioides difficile</i>
Andere Mikroorganismen <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

[§] Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von topisch angewendeten Glukokortikoiden nach der Penetration der Haut verläuft ähnlich der systemisch angewendeter Glukokortikoide.

Glukokortikoide werden an Plasmaproteine in unterschiedlichem Maße gebunden, hauptsächlich in der Leber metabolisiert und in der Regel über die Nieren ausgeschieden.

Wird Betamethasondipropionat Nagern intravenös appliziert, so werden die Substanz und ihre Metaboliten mit den Faeces ausgeschieden. Die Substanz wird somit in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden.

Als Hauptmetaboliten wurden Betamethason-17-propionat und 6 β -Hydroxybetamethason-17-propionat gefunden.

Im Humanversuch konnte festgestellt werden, dass erst bei einer Anwendung von über 60 g DIPROGENTA Creme/Salbe pro Tag auf großen Teilen der Körperoberfläche über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Psoriasis oder atopischem Ekzem ein vorübergehendes Absinken des Plasmakortisolspiegels auftrat.

Der Wirkstoff Gentamicin kann parenteral oder lokal angewendet werden. Er ist aufgrund einer nur minimalen enteralen Resorption für die orale Anwendung nicht angezeigt. Die Metabolisierung topisch angewendeter Antibiotika nach Penetration der Haut folgt grundsätzlich demselben Schema wie bei parenteral angewendeten.

Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg Gentamicin/kg Körpergewicht werden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Gentamicin-Konzentrationen von 3,5–6,4 mg/l gemessen. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 2 Stunden während der ersten 8–12 Stunden, danach wird Gentamicin langsam mit einer Halbwertszeit von 100–150 Stunden aus tiefen Kompartimenten abgegeben. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration in unveränderter und biologisch aktiver Form.

Nach topischer Applikation von Gentamicin-Zubereitungen beträgt die dermale Resorptionsrate von Gentamicin bei intakter Haut aus einer 0,1%igen Cremezubereitung ca. 2 % der aufgetragenen Menge, aus einer 0,1%igen Salben-Zubereitung etwa 0,5 %.

Aus Wunden werden pro cm² Wundfläche aus einer Cremezubereitung durchschnittlich 6,9 μ g, aus einer Salbenzubereitung 1,5 μ g Gentamicin resorbiert. Diese Wirkstoff-Dosen können Serumkonzentrationen bis 1 μ g/ml ergeben, die etwa 10 % der minimalen toxischen Spiegel entsprechen. Bei Brandverletzungen wurden nach topischer Gentamicin-Therapie Serumspiegel zwischen 3 und 4,3 μ g/ml festgestellt.

Aufgrund des bei Aminoglykosiden bedeutsamen enzymatischen Resistenzmechanismus gibt es eine Vielzahl inkompletter, ein-

seitig gerichteter, aber auch kompletter Parallelresistenzen zwischen den Keimen und den verschiedenen Aminoglykosidantibiotika.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Gentamicin ist wie alle Aminoglykosidantibiotika potenziell oto- und nephrotoxisch. Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Betamethasondipropionat lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von DIPROGENTA Creme/Salbe für den Menschen erkennen.

Betamethasondipropionat

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ * (mg/kg)
Maus	peroral	2.000
Ratte	peroral	6.000

* Berechnet als freies Betamethason.

Gentamicin

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	subkutan	485
	peroral	9.050
	intraperitoneal	430
	intravenös	75
Ratte	subkutan	850
	peroral	> 20.000
	intraperitoneal	980
	intravenös	19
Kaninchen	subkutan	1.230
	intraperitoneal	1.350
	intravenös	81

Chronische Toxizität

Betamethasondipropionat

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Betamethasondipropionat 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 Körpergewichtszunahme).

Gentamicinsulfat

Zur subakuten und chronischen Toxizität von Gentamicin liegen eine Reihe von Daten zur systemischen Wirkung vor. Wie alle Aminoglykosidantibiotika ist auch Gentamicin potenziell oto- und nephrotoxisch. Bisherige *In-vitro*-Tests mit Gentamicin ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial.

Systemische Nebenwirkungen sind nach den bisherigen Erfahrungen bei topischer, bestimmungsgemäßer Applikation im Allgemeinen nicht zu erwarten. Bei ausgedehnten Wundflächen und langfristiger Anwendung besteht durch die erhöhte Resorption die Gefahr des Auftretens von toxischen Serumspiegeln, insbesondere bei gleichzeitiger systemischer Therapie und Niereninsuffizienz.

Mutagenität

In bisherigen Untersuchungen zeigten Gentamicin und Glukokortikoide keine mutagenen Wirkungen. Langzeitstudien zur

Überprüfung eines kanzerogenen Potenzials liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

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

Gentamicin zeigte bei Ratten nach i.m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. Bei Meerschweinchen führte die tägliche i.m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Fetus führen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

DIPROGENTA Creme

Weißes Vaseline
Dickflüssiges Paraffin
Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.)
Cetomacrogol 1000
Chlorocresol
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure 85 %/Natriumhydroxidlösung 5 %
Gereinigtes Wasser

DIPROGENTA Salbe

Weißes Vaseline
Dickflüssiges Paraffin

6.2 Inkompatibilitäten

Licht, Oxidationsmittel und stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Glukokortikoids. Gentamicinsulfat ist unverträglich mit anionischen Hilfsstoffen (z. B. wasserhaltige hydrophile Salbe DAB 10).

Wegen möglicher gegenseitiger Inaktivierung sollte DIPROGENTA Creme/Salbe nicht gleichzeitig zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

DIPROGENTA Creme

Im ungeöffneten Behältnis:
30 Monate
Nach dem ersten Öffnen:
3 Monate

DIPROGENTA Salbe

Im ungeöffneten Behältnis:
2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen:
3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DIPROGENTA Creme

Tube mit 20 g, 25 g bzw. 50 g Creme.
Klinikpackung mit 10 Tuben à 50 g Creme.

DIPROGENTA Salbe

Tube mit 20 g, 25 g bzw. 50 g Salbe.
Klinikpackung mit 10 Tuben à 50 g Salbe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neutumstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

DIPROGENTA Creme
6451346.00.00

DIPROGENTA Salbe
6451317.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DIPROGENTA-2023 – ZARS Update 2022

FACH-2000019-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt