ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diproforte - Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung pro Gramm Gel:

Propylenglycol 700 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Glattes, weißes homogenes Hydrogel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diproforte-Gel ist indiziert zur kurzzeitigen Behandlung von entzündlichen und juckenden, therapieresistenten oder besonders schwer zu beeinflussenden Hauterkrankungen, die auf eine lokale Glukokortikoidtherapie ansprechen wie z.B. hartnäckige Ekzeme, mäßige bis schwere therapieresistente Psoriasis vulgaris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung pro Tag ausreichend. Bei schweren und hartnäckigen Hauterkrankungen kann Diproforte-Gel auch zweimal täglich angewendet werden.

Die Menge des aufzutragenden Gels richtet sich nach der Größe der Läsion.

Diproforte-Gel ist sehr wirkungsstark, daher sollte die Behandlung bei kontinuierlicher Anwendung nicht länger als 14 Tage durchgeführt werden. Es sollten auch Mengen von mehr als 45 g pro Woche vermieden werden.

In einigen Studien hat sich die **Intervall- oder Stufentherapie** von Diproforte-Gel zur Behandlung von hartnäckigen Hauterkrankungen als besonders wirksam erwiesen.

Intervall-und Stufentherapie: 3 Verabreichungen im Abstand von 12 Stunden, einmal pro Woche, auf die Dauer von längstens 4 Wochen.

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.

Für Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist keine Änderung der Dosierung und Dauer der Anwendung erforderlich.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Diproforte Gel in ausreichender Menge dünn auf die betroffenen Stellen auftragen und leicht einmassieren. Okklusivverbände sollten nicht angewendet werden.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hauttuberkulose, luetische Hautaffektionen und Virose (Herpes, Vaccinia, Variola, Varizellen etc.) im Behandlungsbereich
- Periorale Dermatitis und Rosazea
- Impfreaktionen
- Durch Bakterien oder Pilze verursachte Hautinfektionen, sofern keine geeignete anti-infektiöse Begleittherapie durchgeführt wird
- 1. Trimenon der Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei Auftreten von Irritationen, Nebenwirkungen oder Sensibilisierungen bei der Anwendung von Diproforte Gel sollte die Behandlung abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet 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.
- Alle Nebenwirkungen, die nach systemischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet werden, einschließlich Nebennierensuppression, können auch bei topischer Anwendung von Kortikosteroiden auftreten, besonders bei Säuglingen und Kindern.
- Systemische Resorption von topisch angewendeten Kortikosteroiden ist bei großflächiger Anwendung oder unter Okklusion erhöht. Geeignete Vorsichtsmaßnahmen sollten bei diesen Bedingungen oder bei beabsichtigter Langzeitbehandlung getroffen werden, besonders bei Säuglingen und Kindern.
- **Anwendung bei Kindern:** 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. 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 adreneraler Suppression bei Kindern äußern sich in niedrigem Plasmakortisolspiegel und Fehlen der Ansprechbarkeit auf ACTH-Stimulation. Symptome intrakranieller Hypertonie sind Fontanellen-Hernie, Kopfschmerzen und beidseitiges Papillenödem.
- Nicht am Auge oder auf offenen Wunden anwenden.
- Bei Neugeborenen deren Mütter während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eine großflächige oder langandauernde Behandlung durchgeführt haben, sind Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen (wie z.B.: verminderte Nebennierenrindenfunktion bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft)
- Die Gefahr lokaler Hautinfektionen kann unter der topischen Anwendung von Glukokortikoiden erhöht sein.
- Bei Ansprechen auf ein geringer wirksames Kortikoid sollte die Behandlung umgestellt werden.
- 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.
- Selten können Absetzphänomene auftreten, die eine ergänzende systemische Kortikosteroidgabe erfordern.
- Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.
- Sehstörung: Bei der systemischen und topischen (inklusive intranasalen, inhalativen und intraokularen) 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten treten im Allgemeinen nicht auf. Bei großflächiger und langdauernder Anwendung können die Wechselwirkungen infolge Resorption die gleichen wie nach systemischer Anwendung sein.

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. Tierexperimentelle Studien mit Betamethasondipropionat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sind in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft keine kortikoidhaltigen Externa anzuwenden. Arzneimittel dieser Klasse sollten ab dem 4. Schwangerschaftsmonat weder großflächig, noch langfristig, in großen Mengen oder unter Okklusion angewendet werden.

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. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien ist zu vermeiden.

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

Diproforte Gel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

<p>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</p>

verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig:	Sekundäre Infektionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig:	Brennen, Jucken, Hautreizung, Hauttrockenheit, Follikulitis, Hypertrichosis, Steroidakne, Hypopigmentierung, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Hautmazeration, Hautatrophie, Striae, Miliaria
Augenerkrankungen Nicht bekannt:	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

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.

Bei langdauernder (mehr als 4 Wochen) und /oder großflächiger (ca. 10% der Körperoberfläche oder mehr) Anwendung, besonders im Bereich von Schleimhäuten, kann es zu Hautmazerationen, Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, Miliaria, Follikulitis, Hypertrichosis, Pigmentverschiebungen und perioraler Dermatitis kommen.

Diproforte-Gel zeigte bei einer Anwendung von 14 g täglich auf die Dauer von 9 Tagen auf die erkrankte Haut von Psoriasispatienten eine Senkung des Plasmakortisolspiegels. Diese Wirkung war stets nach Abbruch der Behandlung reversibel. Bei wiederholten Applikationen (2-3 Wochen) von 7 g (3,5 g 2 x täglich) pro Tag zeigte sich nur eine geringe Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) bei Anwendung an Patienten mit Psoriasis und ekzematösen Erkrankungen. Bei Mengen unter 7 g einmal täglich kam es zu keiner signifikanten Hemmung der HPA-Achse.

Daher sollten Patienten, die große Dosen auf ausgedehnten Hautarealen erhalten, regelmäßig auf das Auftreten einer HPA-Achsen-Suppression untersucht werden. Bei Auftreten sollte das Präparat entweder abgesetzt, die Häufigkeit der Anwendung reduziert oder auf ein weniger starkes Glukokortikoid übergegangen werden.

Die Wiederherstellung der HPA - Achsenfunktion erfolgt in der Regel prompt und vollständig nach Abbruch der Behandlung. Selten können dabei Symptome von Kortikoidentzugserscheinungen auftreten, die eine systemische Kortikoid - Supplementärtherapie erforderlich machen.

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.

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

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

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

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wirkungsstarke Kortikosteroide (Klasse III);
ATC-Code: D07A 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.

Die Propylenglykol - Gelgrundlage verbessert die Penetration und steigert somit die therapeutische Wirksamkeit des Betamethason-Dipropionats.

Die Grundlage von Diproforte-Gel ist durch sorgfältige Auswahl der Rohstoffe hypoallergisch und unterstützt die Heilung.

Die Wirksamkeit von Diproforte-Gel beruht auf ihren entzündungshemmenden, juckreizstillenden und gefäßverengenden Eigenschaften.

Diproforte-Gel ist für fettige Haut und nässende Dermatosen geeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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, kann 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei *in vivo*-Versuchen an Tieren reduzierte topisch appliziertes Betamethason nachhaltig experimentell erzeugte Entzündungen.

Langzeituntersuchungen, bei denen Betamethasondipropionat topisch und parenteral für die Zeit von einer Woche bis zu einem Jahr Versuchstieren verabreicht wurde, zeigten keine ungewöhnlichen organotoxischen Wirkungen.

Mutagenitätsstudien mit Betamethason sind nicht durchgeführt worden. Doch zeigten Studien mit Prednisolon keine mutagenen Wirkungen.

Verminderte Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich nach oralen Gaben von Betamethason paarten, beobachtet. Eine chronische Langzeit-Toxizitätsstudie an Hunden zeigte, dass hohe Dosen von Prednisolon den Brunstzyklus unterdrückten.

Betamethason erwies sich als teratogen bei Ratten und Kaninchen nach Injektionen der ein- bis zweifachen humanen Dosis. Die überwiegende Missbildung war die Gaumenspalte. Bei vier- bis achtfacher humaner Dosis erwies sich Betamethason bei Ratten und Kaninchen als embryozid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Titandioxid E-171, Carbomer, Propylenglycol, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung) und gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach dem Öffnen: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben mit Innenschutzlackierung und Niederdruck-Polyethylen-Schraubverschluss zu 15 g und 30 g.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien
E-Mail: msd-medizin@merck.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20044

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juni 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten