

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Multodrin-Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält 1 mg (0,1 %) Dexamethason, 15 mg Diphenhydraminhydrochlorid in reizloser Salbengrundlage.

3. DARREICHUNGSFORM

cremeartige, weiße Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur äußeren Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die auf Corticoide ansprechen, wie:

- Ekzeme
- Pruritus
- Nicht infizierte Insektenstiche mit starker Ödembildung
- Verbrennungen 1. Grades inkl. Sonnenbrand
- Erfrierungen
- Hautschäden nach Bestrahlung

Multodrin-Salbe wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Multodrin-Salbe sollte als dünner Film auf das betroffene Hautareal aufgetragen werden.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder wiederholen diesen Vorgang 3 bis 4mal täglich.

Tageshöchstmengen

Erwachsene über 60 kg Körpergewicht:

Es wird empfohlen, eine Dosierung von 20 g Multodrin-Salbe täglich (entspricht 300 mg Diphenhydraminhydrochlorid) nicht zu überschreiten. 20 g entsprechen 2/3 einer Tube zu 30 g.

Jugendliche von 12 bis 18 Jahren (über 30 kg) dürfen die Tageshöchstdosis gemäß nachstehender Auflistung nicht überschreiten. Die Tageshöchstdosis ist abhängig vom Körpergewicht:

- Bei einem Körpergewicht von 50 kg beträgt die Tageshöchstmenge 17 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 80 cm (d.h. etwas mehr als 1 Tube zu 15 g oder ½ Tube zu 30 g).
- Bei einem Körpergewicht von 40 kg beträgt die Tageshöchstmenge 13,5 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 64 cm (d.h. etwas weniger als 1 Tube zu 15 g oder ½ Tube zu 30 g).

- Bei einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die Tageshöchstmenge 10,2 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 48 cm (d.h. 2/3 der Tube zu 15 g oder 1/3 der Tube zu 30 g).

Kinder von 2 bis 12 Jahren (unter 30 kg) dürfen die Tageshöchstdosis gemäß nachstehender Auflistung nicht überschreiten. Die Tageshöchstdosis ist abhängig vom Körpergewicht. Zur Abschätzung der Tageshöchstdosis wird die Salbenstranglänge herangezogen:

- Bei einem Körpergewicht von 20 kg beträgt die Tageshöchstmenge 6,75 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 32 cm.
- Bei einem Körpergewicht von 10 kg beträgt die Tageshöchstmenge 3,35 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 16 cm.
- Bei einem Körpergewicht von 5 kg beträgt die Tageshöchstmenge 1,70 g Multodrin-Salbe, dies entspricht einer Salbenstranglänge von 8 cm.

Glucocorticoide sind nur so lange und nur in so niedriger Dosierung anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Bei länger dauernder Anwendung empfiehlt es sich die Notwendigkeit der Behandlung erneut zu prüfen.

Bei Kindern sollte nach 2 bis 3wöchiger Behandlung eine Behandlungspause von mindestens 2 Wochen zur Hautregeneration eingehalten werden.

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut, auf die betroffene Stelle auftragen.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Neugeborene und Kinder bis 2 Jahren.

Multodrin-Salbe darf nicht angewendet werden bei folgenden Erkrankungen:

- Periorale Dermatitis und Rosacea,
- Hauttuberkulose,
- luetischen Hautaffektionen
- Hautaffektionen nach Virose (Variola, Varizellen, Morbilli) und Vaccina.

Multodrin-Salbe darf nicht auf offene Wunden und Schleimhäute aufgetragen werden. Weiters darf Multodrin-Salbe nicht auf großflächige Hautveränderungen, wie auf entzündeter und verletzter Haut, insbesondere bei Patienten mit Blasenbildung der Haut, angewendet werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Präparat darf nicht in Kontakt mit den Augen kommen.

Bei länger dauernder bzw. großflächiger Anwendung, besonders auf Schleimhäuten sowie bei Kleinkindern und alten Menschen kann die Resorption erhöht sein. In diesen Fällen sind wegen nicht auszuschließender systemischer Wirkung von Dexamethason auch die Gegenanzeigen für die systemische Anwendung von Glucocorticoiden zu beachten.

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen sollten Dexamethason lokal mit Vorsicht anwenden, damit die mögliche Entwicklung von Hautgeschwüren verhindert wird.

Besondere Vorsicht ist geboten bei alten, geschwächten und akut erkrankten Patienten.

Bei mykotisch infizierten Hauterkrankungen sollte Multodrin-Salbe entweder zusammen mit geeigneten antimykotischen Substanzen oder erst dann eingesetzt werden, wenn die Infektion durch geeignete Maßnahmen beherrscht wird.

Bei Schlafapnoe [oder wenn in der Familiengeschichte SIDS bekannt sind] sollten H₁-Antagonisten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Wegen möglicher Fotosensibilisierung sollten die mit Multodrin-Salbe behandelten Hautareale nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von kutan appliziertem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 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 Corticosteroide gemeldet wurden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Nach Anwendung von Multodrin-Salbe wurden bisher keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beobachtet. Dennoch sollte Multodrin-Salbe nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten angewendet werden, die Diphenhydramin oder Glucocorticoide enthalten.

Bei großflächiger und lang dauernder Anwendung können infolge Resorption systemische Wechselwirkungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die Diphenhydramin, Glucocorticoide oder MAO-Hemmer enthalten. Atropin und trizyklische Antidepressiva können die anticholinergen Eigenschaften von Diphenhydraminhydrochlorid verstärken, die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Psychopharmaka, Schlafmitteln, opioidhaltigen Schmerzmitteln, blutdrucksenkenden Medikamenten und Alkohol kann zu einer nicht vorhersehbaren, gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen führen.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu einer erhöhten Wirkung sowie zu Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

Systemisch resorbierte Glucocorticoide können zu folgenden Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Medikamenten führen:

- Anticholinergika: Erhöhung des Augeninnendruckes
- Herzglykoside: Glykosidwirkung vermehrt/vermindert
- Saluretika und Laxanzien: vermehrte Kaliumausscheidung
- Antidiabetika: Blutzuckersenkung vermindert
- Orale Antikoagulanzen: Antikoagulanzenwirkung abgeschwächt
- ACE-Hemmstoffe: erhöhtes Risiko von Blutbildveränderungen
- Enzyminduktoren für Cytochrom P-450, z.B. Barbiturate, Rifampicin: Corticoidwirkung vermindert
- Nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika und Salicylate: gastrointestinale Blutungs- und Ulkusgefahr erhöht
- Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diphenhydramin

Multodrin-Salbe darf im 1. Schwangerschaftstrimenon nicht verwendet werden, da epidemiologische Daten über eine begrenzte Anzahl (599) von Schwangeren, die Diphenhydramin im ersten Trimenon erhielten, möglicherweise auf vermehrte Gaumenspaltenbildung hinweisen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3.).

In der restlichen Schwangerschaft sollte Multodrin-Salbe nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt und nach Festlegung der individuellen Dosis eingesetzt werden. Eine großflächige Anwendung, insbesondere auf entzündeter und verletzter Haut, sollte vermieden werden.

Dexamethason

Bei umfangreicher Anwendung von Dexamethason am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.

Stillzeit

Während der Stillzeit darf Multodrin-Salbe nicht verwendet werden, da Diphenhydramin und Dexamethason in die Muttermilch übergehen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt.

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

Multodrin-Salbe hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, kann jedoch für den Fall erhöhter individueller Empfindlichkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Eine genaue Einschätzung der Nebenwirkungshäufigkeit ist auf Grund fehlender Daten nicht in allen Fällen möglich.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

- *Sehr häufig* (≥ 1 von 10)
- *Häufig* (≥ 1 von 100, < 1 von 10)
- *Gelegentlich* (≥ 1 von 1000, < 1 von 100)
- *Selten* (≥ 1 von 10000, < 1 von 1000)
- *Sehr selten* (< 1 von 10000)
- *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Endokrine Erkrankungen:

Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4.)

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten kommt es nach ausgedehnter perkutaner Resorption von Diphenhydramin zu Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und, besonders bei Kindern, zu Erregungszuständen.

Bei länger dauernder Anwendung in hoher Dosierung oder auf großen Flächen sind mögliche systemische Wirkung der Glucocorticoide zu beachten.

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: verschwommenes Sehen.

Hierbei handelt es sich um einen Klasseneffekt (siehe auch Abschnitt 4.4.).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten treten Hautreaktionen infolge Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Präparates auf. Selten, aber bei länger dauernder Anwendung und besonders unter Okklusivverband häufiger, können allergische Hautreaktionen, Kontaktdermatitis und Lichtempfindlichkeit der Haut (direkte Sonneneinstrahlung meiden!), sowie Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, Hypertrichosis, Änderung der Hautpigmentierung und periorale Dermatitis auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Miktionsstörungen durch Diphenhydramin

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9. Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei topischer Anwendung von Multodrin-Salbe ist eine Überdosierung aufgrund der Resorptionsbarriere unwahrscheinlich, lokale oder systemische Nebeneffekte treten - falls überhaupt - erst nach großflächiger und lang dauernder Therapie auf, zu toxischen Reaktionen kommt es erst bei Plasmakonzentrationen von > 600 ng/ml Diphenhydramin. Akute Überdosierungen mit *Glucocorticoiden* sind äußerst selten.

Die Therapie einer Intoxikation mit *Diphenhydramin* infolge akzidenteller bzw. unsachgemäßer Anwendung erfolgt symptomatisch durch unterstützende Maßnahmen wie künstliche Beatmung und intravenöse Flüssigkeitsgaben. Bei Blutdruckabfall können Vasopressoren wie Noradrenalin oder Phenylephrin eingesetzt werden, jedoch darf kein Adrenalin gegeben werden, da es den Blutdruck paradoxerweise weiter senken kann. Krämpfe können mit Diazepam intravenös kontrolliert werden. Keine Stimulantien geben!

Als Gegenmittel einer Überdosierung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* kann Physostigmin (0,02 bis 0,06 mg/kg Körpergewicht intravenös) mehrfach gegeben werden, wenn die anticholinergen Symptome abnehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Corticosteroide, mittelstark wirksam, andere Kombinationen, Dexamethason

ATC-Code: D07XB05

Multodrin-Salbe enthält das synthetische Glucocorticoid Dexamethason und das H₁-Antihistaminikum Diphenhydraminhydrochlorid.

Dexamethason besitzt eine rasch eintretende antiallergische, entzündungshemmende und antipruriginöse Wirkung.

Diphenhydraminhydrochlorid ist ein gut wirksames Antihistaminikum und Antiallergikum mit ausgeprägter antipruriginöser Wirkung. Darüber hinaus wurde ein lokalanästhetischer und schmerzlindernder Effekt beschrieben, die permeabilitätssenkende Wirkung verringert die Bildung von allergischen Ödemen.

Die Kombination von Dexamethason und Diphenhydramin weist einen synergistischen Effekt auf. Dies erhöht die Antihistaminwirkung und glucocorticoide Wirkung.

Die Salbengrundlage ist reizlos und fast fettfrei. Multodrin-Salbe lässt sich leicht auf die Haut auftragen und die Wirkstoffe gleichmäßig verteilen. Die Wirkung tritt bereits kurz nach dem Auftragen der Salbe ein.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach dem Auftragen auf die Haut liegen wirksame Konzentrationen an *Diphenhydraminhydrochlorid* direkt am Wirkort vor. Die Menge des durch die Haut absorbierten Diphenhydramin verhält sich proportional zu der mit Multodrin-Salbe bedeckten Hautfläche und zur Dauer des Hautkontaktes. Es kommt zu einem langsamen Anstieg des Plasmaspiegels. Systemisch wirksame Plasmakonzentrationen von > 25 ng/ml (Antihistaminwirkung), > 30 bis 40 (Schlafwirkung) werden normalerweise nicht erreicht. Aus der urethralen Schleimhaut wurde Diphenhydramin im Maximum von 1 bis 2 Stunden resorbiert, wobei Plasmakonzentrationen von weniger als 4 ng/ml gemessen wurden. Die maximale Plasmakonzentration nach topischer Anwendung auf der Schleimhaut ist etwa 1/15 der Konzentration, die nach oraler Gabe von 50 mg der Wirksubstanz feststellbar war.

Dexamethason: Nur 1 % Dexamethason wird durch gesunde Haut absorbiert. Diese Menge kann sich bei geschädigter Haut auf bis zu 80 % erhöhen.

Verteilung:

Diphenhydramin wird zu 80 %, *Dexamethason* zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Nach intravenöser Applikation von *Diphenhydramin* beträgt das Verteilungsvolumen 4,5 L/kg, es wird in den Lungen angereichert. Das Verteilungsvolumen von *Dexamethason* liegt bei 0,8 L/kg, es verteilt sich rasch in die Niere, Darm, Haut, Leber und Muskeln.

Diphenhydramin und *Dexamethason* sind plazentagängig und gehen in die Muttermilch über.

Biotransformation, Elimination:

Weniger als 1 % *Diphenhydraminhydrochlorid* wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, 50 % werden in der Leber metabolisiert. Im Harn wurden 4 inaktive Metaboliten nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit für *Diphenhydramin* beträgt 6 Stunden (bei alten Menschen bis zu 13,5) und für die Metaboliten 8 bis 10 Stunden. Die Gesamtkörper-Clearance nimmt mit zunehmendem Alter ab. Nach einer oralen Einzeldosis von 1,25 mg/kg betrug die Clearance bei Kindern 49 ml/min/kg, bei 31-jährigen Personen 23, und bei alten Menschen (Durchschnittsalter: 69 Jahre) 12 ml/min/kg KG.

Dexamethason wird nach dem Auftragen lokal in der Haut metabolisiert. Systemisches *Dexamethason* wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Nach Einnahme von < 4 mg/Tag *Dexamethason* über mehrere Wochen konnte im Harn kein Ausgangsstoff nachgewiesen werden. Die Eliminationshalbwertszeit für *Dexamethason* beträgt 3,5 Stunden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird also als gering bewertet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Diphenhydraminhydrochlorid zeigte *in vitro* keine relevanten mutagenen Effekte. Langzeituntersuchungen mit Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf Tumor erzeugendes Potential. *Dexamethason* weist bei Kaninchen und Ratten keine Mutagenität auf.

Reproduktionstoxizität

Embryotoxische Effekte durch *Diphenhydraminhydrochlorid* wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 und 50 mg/kg/Tag beobachtet, 4 bzw. 19 mg/kg *Diphenhydramin* während der Organogenese zeigten bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte.

Nach Verabreichung von > 1,0 mg *Dexamethason*/kg KG/Tag während des 6. bis 15. Schwangerschaftstages wurden bei Ratten Missbildungen des Embryos (Hydrops, Gaumenspaltung, Nabelbruch) beobachtet. Bei Kaninchen liegt die teratogene Dosis bei 0,25 bis 2,5 mg, erhöhte Wurfresorption trat ab 0,75 mg auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 600, Gelot 64, Benzylalkohol, Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxidlösung und Salzsäurelösung zur pH-Wert-Einstellung

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus Aluminium zu 15 g und 30 g Inhalt im Faltkarton.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H.

6067 Absam/Tirol

Tel.: +43 5223 57926 0

Fax.: +43 5223 52294

E-mail: pharma@montavit.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 13.232

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.08.1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.03.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig