

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Diprosalic 0,5 mg/20 mg v 1 g dermalna raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g dermalne raztopine vsebuje 0,5 mg betametazona, kar ustreza 0,64 mg betametazondipropionata in 20 mg salicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

dermalna raztopina  
brezbarvna, prosojna raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diprosalic deluje antiinflamatorno (protivnetno), antipruritično (lajša srbečico), antialergijsko in keratolitično. Uporablja se za lokalno zdravljenje subakutnih in kroničnih hiperkeratotičnih in suhih dermatoz, ki zahtevajo lokalno zdravljenje s kortikosteroidi, kot so:

- psoriaza,
- atopični in kronični dermatitis,
- nevrodermatitis (*lichen simplex chronicum*),
- *lichen planus*,
- ekcemi (vključno z numularnim ekcemom in ekcematoznim dermatitisom),
- dishidroza (pomfoliks),
- seboroični dermatitis lasišča,
- vulgarna ihtioza (*ichthyosis vulgaris*) in druge ihtioze.

Zdravilo Diprosalic se uporablja za blaženje vnetij pri psoriazi in seboreji lasišča in tudi pri psoriatičnih obolenjih, ki niso zajela lasišča.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Nekaj kapljic zdravila Diprosalic je treba nanesti na prizadeti predel in ga nežno vtreti v kožo ali lasišče, običajno dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) oz. po navodilih zdravnika. Zdravljenega predela ni priporočljivo povijati s povojem ali s čim drugim. Po uporabi tega zdravila si umijte roke. Pri nekaterih bolnikih se lahko doseže ustrezna vzdrževalna terapija tudi z manj pogostim nanašanjem zdravila.

Zdravilo Diprosalic je namenjeno uporabi na poraščenih predelih kože in na lasišču.

##### *Pediatrična populacija*

Podatkov o uporabi pri otrocih ni na voljo, zato se uporaba tega zdravila pri otrocih ne priporoča.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Kortikosteroidnih zdravil se ne predpisuje v primeru:

- aken
- rozacee
- kožnih ulkusov
- virusnih in glivičnih okužb.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Znano je, da se kortikosteroidna zdravila absorbirajo skozi kožo. Po dolgotrajnem zdravljenju ali po nanašanju na obsežnejše površine lahko zato pride do sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Previdnost je še posebej potrebna pri dolgotrajnem zdravljenju večjih površin, zlasti na občutljivih mestih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se priporoča občasna prekinitev uporabe. Po dolgotrajnem zdravljenju se priporoča postopna ukinitvev.

Če uporaba dermalne raztopine povzroči iritacijo ali povečano občutljivost, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba začasno prekiniti tudi, kadar salicilna kislina povzroča močno izsušitev ali neželen prhljaj.

Okluzijskega povoja ni priporočljivo uporabljati.

Bakterijske in glivične okužbe je treba zdraviti z antibiotiki oz. antimikotiki.

Zdravilo Diprosalic dermalna raztopina ni namenjeno oftalmični uporabi, zato se ga ne sme nanašati na oči ali v njihovo bližino.

Pri bolnikih z bronhialno astmo oz. drugimi alergijskimi reakcijami je potrebna previdnost, zaradi večje verjetnosti preobčutljivosti na salicilate.

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamagljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

#### Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki so lahko bolj občutljivi od odraslih bolnikov na supresijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi pri uporabi lokalnih kortikosteroidov in na učinke eksogenih kortikosteroidov, ker je absorpcija pri njih večja zaradi večjega razmerja med površino kože in telesno maso.

Pri otrocih, ki so prejeli lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, Cushingovem sindromu, zastoju linearne rasti, zapoznelem pridobivanju telesne mase in intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so nizka koncentracija kortizola v plazmi in neodzivnost na stimulacijo z adrenokortikotropinom (ACTH). Znaki intrakranialne hipertenzije so izbočena fontanela, glavobol in obojestranski edem papile.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Upoštevati je treba možnost okrepljenih učinkov ob sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov.

### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

#### Nosečnost

Ker varnosti uporabe lokalnih kortikosteroidov pri nosečih ženskah še niso ugotovili, se lahko zdravila iz te skupine predpiše v času nosečnosti le, če pričakovana korist zdravljenja matere upraviči morebitno

tveganje za plod. Pri nosečih ženskah se zdravil iz te skupine ne sme predpisovati v večji količini ali za daljši čas.

### Dojenje

Ni znano, ali lahko pri lokalni uporabi kortikosteroidov pride do zadostne sistemske absorpcije, ki bi povzročila merljive količine v materinem mleku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater .

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Diprosalic nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### 4.8 Neželeni učinki

<b>Pogostnost poročanja morebitnih neželenih učinkov zdravila Diprosalic</b> zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)	
<b>Infekcijske in parazitske bolezni:</b> neznana pogostnost	sekundarne okužbe*
<b>Očesne bolezni:</b> neznana pogostnost	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
<b>Bolezni kože in podkožja:</b> neznana pogostnost	pekoč občutek, srbenje, draženje, suha koža, folikulitis, hipertrichoza, aknam podobni izpuščaji, hipopigmentacija, teleangiektazije, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože*, atrofija kože*, strije*, miliaria*

\*Označeni neželeni učinki so lahko pogostejši pri uporabi okluzijskega povoja.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi: Prekomerna ali daljša lokalna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči supresijo delovanja hipofize in nadledvične žleze, kar vodi do sekundarne nadledvične insuficience in povzroči znake hiperkorticizma, vključno s Cushingovo boleznijo.

Prekomerna in daljša uporaba zdravil, ki vsebujejo salicilno kislino, lahko povzroči simptome salicilizma.

Zdravljenje: Indicirano je ustrezno simptomatsko zdravljenje. Akutni simptomi hiperkorticizma so običajno reverzibilni. Po potrebi je treba zdraviti motnje ravnovesja elektrolitov. V primeru kronične toksičnosti se svetuje počasna ukinitvev kortikosteroidov.

Zdravljenje salicilizma je simptomatsko. Salicilate je treba čim hitreje odstraniti iz telesa. Uporabiti je treba peroralno raztopino natrijevega hidrogenkarbonata za alkaliziranje urina in za pospešitev diureze.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi z močnim učinkom, druge kombinacije, oznaka ATC: D07XC01

Zdravilo Diprosalic vsebuje učinkovini betametazon v obliki betametazondipropionata in salicilno kislino.

Betametazondipropionat je sintetični fluoriran kortikosteroid. Je učinkovit glukokortikoid z neznatnim mineralokortikoidnim učinkom in veliko antiinflamatorno aktivnostjo. Kortikosteroidi zmanjšujejo sintezo, sproščanje in aktivnost kemičnih mediatorjev vnetja in migracijo levkocitov in makrofagov, njihov vazokonstriktorski učinek zmanjšuje edem, eritem, pruritus in bolečino.

Salicilna kislina učinkuje keratolitično in protiglivično.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Absorpcija kortikosteroida skozi kožo je transepidermalna.

Znano je, da je odvisna od več dejavnikov. Zelo pomembno je mesto nanosa - na skrotalni regiji je penetracija kortikosteroida največja (36 %), najmanjša pa je na kolenih, komolcih, dlaneh in podplatih (1 %). Ob tem pa ima pomembno vlogo še okvara kože oziroma intenzivnost in eksudativnost vnetja in morebitna okluzija.

Študije na podganah so pokazale, da je dermalna absorpcija betametazondipropionata (BMDP) pri živalih, pri katerih je bila odstranjena rožena plast pokožnice (*stratum corneum*), večja kot pri tistih z zdravo kožo. Dermalno absorpcijo BMDP pri ljudeh so ovrednotili z uporabo vazokonstriktorskega testa in s kvantifikacijo zdravila s pomočjo samolepilnega traku. Največji učinek poblebitve kože so opazili pri 0,06 % formulaciji BMDP s časom nanosa  $\geq 2$  uri, preden so odvečno zdravilo odstranili z bombažno gazo. Največji farmakodinamični odziv so opazili približno 6 do 8 ur po uporabi zdravila, medtem ko je največji privzem zdravila v kožo nastopil 2 uri po odmerku. 24-urna poblebitvev kože po nanosu zdravila je bila dvakrat manjša od največje poblebitve.

Dermalno absorpcijo salicilne kisline so ocenili na hrbtu zdravih preiskovancev po uporabi formulacij mazil, ki vsebujejo 5 % ali 10 % salicilne kisline, ter 2 % salicilne kisline v kremni in hidroalkoholni formulaciji na obrazu zdravih preiskovancev. Pri uporabi formulacij v obliki mazil na hrbtu preiskovancev sta bili srednji vrednosti odstotka absorbiranega odmerka 25 % (5 %) in 20 % (10 %). Ko so na normalno kožo obraza nanесли hidroalkoholni in kremni vehikel, je bila dobljena vrednost relativne biološke uporabnosti glede na stopnjo izpostavljenosti pri odmerku 81 mg acetilsalicilne kisline ocenjena na 58 % oz. 44 %, po lokalni uporabi hidroalkoholnega vehikla (z 27 mg salicilne kisline) pa je vrednost izpostavljenosti salicilatu v plazmi (AUC) znašala približno 20 % izpostavljenosti, dobljene po peroralni uporabi 81 mg acetilsalicilne kisline. Največja plazemska koncentracija  $T_{max}$  je bila dosežena 7 oz. 10 ur po dermalni uporabi formulacije v obliki mazila. Po peroralnem odmerjanju raztopine s 600 mg natrijevega salicilata se je absorbirani salicilat izločal iz plazme s srednjo vrednostjo očistka približno 28,6 ml/min.

#### Porazdelitev

Betametazondipropionat: Po intravenski aplikaciji zdravila pri podganah in miših ter brejih podganah in miših so opazili hitro in obsežno porazdelitev  $^3H$ -BMDP-u sorodnih spojin po tkivih, vključno s tkivi ploda. Pri brejih podganah, ki so prejele intravenski odmerek BMDP, so opazili porazdelitev BMDP in njegovih presnovkov (betametazon 17-propionata, betametazona, 6 $\beta$ -hidroksibetametazon 17-propionata, 6 $\beta$ -hidroksibetametazona) v možgane breje samice ter v plazmo in možgane ploda.

Salicilat se v celoti veže na albumin, zato se obseg njegove vezave na beljakovine spreminja s koncentracijo albuminov. Pri zdravih mladih osebah je bila stopnja vezave zdravila na beljakovine

80,4 %, pri starostnikih pa 69 %. Salicilna kislina zlahka prehaja skozi posteljico in prehaja tudi v materino mleko.

#### Biotransformacija

Betametazondipropionat: Kot presnovka pri ljudeh so po aplikaciji betametazondipropionata v telesu dokazali betametazon 17-propionat in betametazon. Po intravenski aplikaciji betametazondipropionata podganam, kuncem in brejim podganam so kot presnovke pri obeh živalskih vrstah dokazali betametazon 17-propionat, betametazon, hidroksibetametazon 17-propionat in 6β-hidroksibetametazon. Za nastanek betametazon 17-propionata in betametazona so odgovorne karboksiesteraze.

Salicilna kislina: Salicilna kislina se presnovi do salicilacil glukuronida, salicilfenol glukuronida, salicilurične kisline, gentizinske kisline in gentizurične kisline, pri čemer je salicilurična kislina glavni presnovek v plazmi in glavni presnovek, ki se izloča s sečem. Po zaužitju peroralnega odmerka 600 mg natrijevega salicilata so znašale vrednosti  $C_{max}$  za salicilat od 41,6 do 81,1 μg/ml, za salicilurično kislino pa od 1,61 do 4,77 μg/ml.

#### Izločanje

Betametazondipropionat: Po intramuskularni aplikaciji betametazondipropionata pri ljudeh so v seču zasledili med 48,2 in 55,7 % z zdravilom povezanih spojin.

Salicilna kislina: Salicilna kislina in njeni presnovki se izločajo predvsem s sečem. Po peroralni uporabi 600 mg natrijevega salicilata so v seču zasledili med 76 % in 106 % zaužitega odmerka. V seču se je izločilo od 0,2 % do 12,7 % odmerka salicilata in od 62,9 % do 90,1 % salicilurične kisline. Srednje vrednosti razpolovne dobe salicilata v plazmi so bile od 5,83 do 8,06 ur, kar je posledica razlik v hitrosti absorpcije med posameznimi oblikami.

Srednja vrednost razpolovne dobe salicilata po peroralni uporabi acetilsalicilne kisline je 2,6 ure, kar pomeni, da je absorpcija lokalno uporabljene acetilsalicilne kisline korak, ki omejuje hitrost izločanja salicilata.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Lokalno uporabljen betametazondipropionat je učinkovito zmanjšal vnetje, ki so ga eksperimentalno povzročili pri laboratorijskih živalih z injiciranjem ricinovega olja, jajčnega albumina ali kaolina. Sistemski farmakološki učinki betametazondipropionata so bili enaki, kot jih pričakujemo pri laboratorijskih živalih, zdravljenih z glukokortikoidi (npr. eozinopenija, involucija timusa).

Študije večkratnih odmerkov, v katerih so betametazondipropionat uporabljali lokalno ali parenteralno en teden do eno leto pri podganah, miših, budrah, kuncih, psih in/ali opicah, niso pokazale nikakršne neobičajne toksičnosti za organe. Pri sistemski uporabi betametazondipropionata pri glodalcih je imel le-ta teratogene učinke, ki so značilni tudi za druge kortikosteroide.

Trenutno ni na voljo predkliničnih podatkov o kombinaciji betametazondipropionata in salicilne kisline (tj. zdravilu Diprosalic). Predklinične študije so bile opravljene z obema posameznima učinkovinama za ugotavljanje lokalnega prenašanja, genotoksičnosti in/ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Te študije so pokazale, da nobena od omenjenih učinkovin ne predstavlja posebnega tveganja za človeka.

Dolgoročne študije na živalih za ovrednotenje kancerogenosti betametazondipropionata niso bile izvedene.

Po lokalni uporabi betametazondipropionata ni bilo nobenih neželenih lokalnih toksičnih učinkov.

Rezultati testiranja betametazondipropionata s testom mutagenosti pri bakterijah (*Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*) ter s testom mutagenosti za sesalske celice (CHO/HGPRT) so bili negativni, pozitiven pa je bil rezultat testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih *in vitro* in

neodločen rezultat mikronukleusnega testa na mišjem kostnem mozgu *in vivo*. Ta vzorec odziva je podoben kot pri deksametazonu in hidrokortizonu.

Kakor so opazili tudi pri drugih glukokortikoidih, je bil betametazondipropionat fetotoksičen (tj. povzročil je povečano pojavnost resorpcije ploda) in teratogen pri kuncih, ko so ga aplicirali intramuskularno v odmerkih 0,015, 0,05 in 1,0 mg/kg. Med ugotovljenimi prirojenimi anomalijami so bili umbilikalna hernija (0,015 in 0,05 mg/kg), cefalokela in volčje žrelo (0,05 mg/kg), povečano pojavnost resorpcij ploda pa so opažali pri vseh velikostih odmerka. Pri miših intramuskularni odmerek do 33 mg/kg ni povzročil nikakršnih motenj plodnosti, le od odmerka odvisno povečanje pogostnosti resorpcije ploda.

Kot za druge salicilate, vključno z acetilsalicilno kislino, so tudi za salicilno kislino raziskave pokazale, da je pri podganah teratogena in embriotoksična. Študije za ovrednotenje učinka salicilne kisline na plodnost pri njeni lokalni uporabi niso bile izvedene. Salicilna kislina na splošno ne velja za genotoksično. Njene kancerogenosti po dermalni uporabi sicer še niso testirali v dolgoročnih študijah na živalih, vendar njena molekula nima strukturnih lastnosti, ki so sicer značilne za mutagene ali kancerogene molekule.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

izopropilalkohol  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
dinatrijev edetat  
hidroksipropilmetilceluloza  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov pri pogojih shranjevanja do 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Diprosalic je pakirano v škatle s plastenko po 100 ml. Plastenka je bele barve in je iz polietilena nizke gostote. Plastenke imajo kapalnik iz polietilena nizke gostote in so zaprte z navojno zaporko iz polietilena visoke gostote.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nizozemska

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/00480/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30. 9. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 2. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 6. 2023