

## **DODATEK I**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Diprosone 0,5 mg/g mazilo

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 g mazila vsebuje 0,5 mg betametazona, kar ustreza 0,64 mg betametazondipropionata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

mazilo

Mazilo je bele do umazano bele barve, motno in brez delcev.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Diprosone mazilo je indicirano za lajšanje vnetnih znakov in srbenja pri dermatozah, ki se odzivajo na kortikosteroide.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odrasli:

Nanesite tanko plast zdravila Diprosone mazilo na kožo, da popolnoma prekrije prizadeti predel, in sicer dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

#### Otroci:

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravilo Diprosone je kontraindicirano povsod, kjer ne predpisujemo kortikosteroidnih zdravil (akne, rosaceae, kožni ulkusi, virusne in glivične infekcije).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Če se pri uporabi zdravila Diprosone mazilo pojavi draženje ali senzibilizacija, morate z zdravljenjem prenehati in uvesti ustrezno terapijo.

Če ima bolnik okužbo, mu predpišite ustrezen antimikotik ali antibiotik. V primeru, da ni takojšnjega ugodnega odziva, morate kortikosteroid ukiniti, dokler ni dosežen ustrezen nadzor okužbe.

Vsak od neželenih učinkov, ki so jih opisovali pri sistemski uporabi kortikosteroidov, vključno s supresijo nadledvične žleze, se lahko pojavi tudi pri lokalni uporabi kortikosteroidov, še posebej pri dojenčkih in otrocih.

Sistemska absorpcija lokalnih kortikosteroidov je povečana, če zdravimo obsežne telesne površine ali če uporabljamo okluzivni povoj. V tem primeru ali če pričakujete dolgotrajno uporabo zdravila, upoštevajte ustrezne previdnostne ukrepe, še posebej pri dojenčkih in otrocih.

Uporaba v pediatriji: Pediatrični bolniki so lahko bolj občutljivi od odraslih bolnikov na supresijo hipotalamo-hipofizno-renalne (HHS) osi zaradi uporabe lokalnih kortikosteroidov in na učinke eksogenih kortikosteroidov, in sicer zaradi večje absorpcije, ki je posledica velikega razmerja med površino kože in telesno maso.

Pri otrocih, ki so prejeli lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-renalne osi, Cushingovem sindromu, zastoju rasti v višino in pridobivanja telesne mase ter intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so npr. nizka plazemska koncentracija kortizola in neodzivnost na stimulacijo z ACTH. Znaki intrakranialne hipertenzije pa so npr. izbočene fontanele, glavobol in obojestranski papiloedem.

Zdravilo Diprosone mazilo ni namenjeno okularni uporabi.

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

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

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Ker varnosti uporabe lokalnih kortikosteroidov pri nosečih ženskah še niso ugotovili, smete zdravila iz te skupine predpisati v času nosečnosti le, če pričakovana korist zdravljenja matere upraviči morebitno tveganje za plod. Pri nosečih ženskah ne smete v veliki meri predpisovati zdravil iz te skupine v večji količini ali za daljši čas.

Ker ni znano, ali lahko lokalna uporaba kortikosteroidov vodi do zadostne sistemske absorpcije zdravila za prehajanje zdravila v materino mleko v merljivih količinah, se morate odločiti, ali naj mati preneha dojiti ali pa uporabljati zdravilo, upoštevajoč pomembnost zdravila za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo je namenjeno le zunanji uporabi in ni znano, da bi vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

<b>Preglednica 1</b>	
<b>Pogostnost poročanja morebitnih neželenih sopojavnosti za zdravilo Diprosone mazilo</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>	pogosti: sekundarne okužbe

**Bolezni kože in podkožja:**

pogosti: pekoč občutek, srbenje, draženje, suha koža, folikulitis, hipertrihoza, aknam podobni izpuščaji, hipopigmentacija, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije, miliaria

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi: Prekomerna ali daljša uporaba lokalnih kortikosteroidov lahko povzroči supresijo delovanja hipofize in nadledvične žleze in sekundarno adrenalno insuficienco z znaki hiperkorticizma, vključno s Cushingovo boleznijo.

Zdravljenje: Indicirano je ustrezno simptomatsko zdravljenje. Simptomi akutnega hiperkorticizma so običajno reverzibilni. Po potrebi zdravite motnje ravnovesja elektrolitov. V primeru kronične toksičnosti svetujemo počasno ukinitvev kortikosteroidov.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi z močnim učinkom (skupina III), oznaka ATC: D07AC01

Lokalni kortikosteroidi, npr. betametazondipropionat, so učinkoviti pri zdravljenju dermatoz, ki se odzivajo na kortikosteroide, predvsem zaradi svojega protivnetnega, antipruritičnega in vazokonstriktorskega delovanja. Medtem kot so fiziološki, farmakološki in klinični učinki kortikosteroidov dobro znani, pa natančen mehanizem njihovega delovanja pri vsaki bolezni ni popolnoma jasen. Menijo, da kortikosteroidi delujejo prek indukcije zaviralnih proteinov za fosfolipazo A<sub>2</sub>, ki jih skupno imenujemo lipokortini. Predpostavljajo, da te beljakovine nadzorujejo biosintezo močnih mediatorjev vnetja, npr. prostaglandinov in levkotrienov, in sicer z zavoro sproščanja njihovega skupnega prekursorja, arahidonske kisline. Arahidonska kislina se sprošča iz membranskih fosfolipidov s pomočjo fosfolipaze A.

KLINIČNI PODATKI: Opravljen je bil vazokonstriktorski test po McKenzie-Stoughtonu za primerjavo betametazondipropionata s številnimi drugimi vodilnimi fluoriranimi lokalnimi kortikosteroidi. V tem testu se je betametazondipropionat izkazal za bistveno bolj učinkovitega ( $p < 0,05$ ) od fluocinolonacetona, fluokortolonkaproata s fluokortolonom, flumetazonpivalata in betametazonvalerata.

Neposredne veljavnosti tega vazokonstriktorskega testa za klinične pogoje sicer niso dokončno dokazali, vendar so rezultati pokazali, da je betametazondipropionat učinkovit v koncentraciji 0,000016%, t.j. pri najmanjši od testiranih koncentracij, ki je pokazala učinkovitost.

Klinične študije so potrdile učinkovitost zdravila Diprosone mazilo pri zdravljenju številnih različnih dermatoz, ki se odzivajo na kortikosteroide. Te študije so pokazale tudi intrinzično podaljšano delovanje zdravila Diprosone mazilo in tako podprle uporabo zdravila dvakrat na dan.

V primerjalnih študijah so poročali, da je zdravilo Diprosone mazilo enako učinkovito kot več vodilnih lokalnih kortikosteroidov. V nekaterih primerih so njegovo učinkovitost dokazali tudi takrat, ko z drugimi lokalnimi kortikosteroidi niso dosegli zadostnega terapevtskega odziva.

V multicentričnih tritedenskih dvojno slepih študijah so primerjali uporabo zdravila Diprosone mazilo (0,05%) enkrat na dan z uporabo samega vehikla za mazilo ali mazila z deoksimetazonom (0,25%). Zdravilo Diprosone mazilo je bilo varno in učinkovito, ko so ga uporabljali enkrat na dan pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom ali atopičnim dermatitisom. Neželeni učinki so bili manj pomembni in so sodili med tiste, ki so običajno povezani z lokalno uporabo kortikosteroidov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija:

Absorpcija kortikosteroida skozi kožo je transepidermalna.

Obseg perkutane absorpcije lokalnih kortikosteroidov določajo mnogi dejavniki, vključno z vehiklom, celovitostjo epidermalne pregrade in uporabo okluzivnih povojev.

Lokalni kortikosteroidi se lahko absorbirajo že z normalne, nepoškodovane kože, vendar pa lahko vnetje in/ali drugi bolezenski procesi v koži povečajo njihovo perkutano absorpcijo. Okluzivni povoj bistveno poveča perkutano absorpcijo lokalnih kortikosteroidov.

Študije pri živalih so pokazale, da je dermalna absorpcija betametazondipropionata pri živalih, pri katerih je bil odstranjen stratum corneum kože, večja kot pri tistih z zdravo kožo. Dermalno absorpcijo betametazondipropionata pri človeku 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 aplikacije  $\geq$  2 uri, preden so odvečno zdravilo odstranili z bombažno gazo. Največji farmakodinamični odziv pa 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 aplikaciji zdravila je bila dvakrat manjša od največje poblebitve.

### Porazdelitev

Po absorpciji skozi kožo lokalni kortikosteroidi vstopijo v farmakokinetične poti, ki so podobne kot pri sistemsko uporabljenih kortikosteroidih. Kortikosteroidi se vežejo na plazemske proteine v različni meri.

Betametazondipropionat: Po intravenski uporabi zdravila pri podganah in miših ter brejih podganah in miših so opazili hitro in obsežno porazdelitev  $^3\text{H}$ -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.

### Presnova

Betametazondipropionat: Kot presnovka pri ljudeh so po dajanju betametazondipropionata v telesu ugotovili betametazon 17-propionat in betametazon. Po intravenskem dajanju betametazondipropionata podganam, kuncem in brejim podganam so kot presnovke pri obeh živalskih vrstah ugotovili betametazon 17-propionat, betametazon, hidroksibetametazon 17-propionat in 6 $\beta$ -hidroksibetametazon. Za nastanek betametazon 17-propionata in betametazona so odgovorne karboksiesteraze. Kortikosteroidi se presnovijo se predvsem v jetrih.

### Izločanje

Betametazondipropionat: Po intramuskularnem injiciranju betametazondipropionata pri ljudeh so v seču našli med 48,2 in 55,7 % z zdravilom povezanih spojin. Pretežno se kortikosteroidi izločajo z ledvicami, nekateri pa z žolčem.

### **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 pokazali nikakršne neobičajne toksičnosti za organe. Pri sistemski uporabi betametazondipropionata pri glodalcih je imel le-ta teratogene učinke, ki so značilni tudi za druge kortikosteroide.

Dolgoročne študije pri živalih za ovrednotenje kancerogenosti betametazon dipropionata niso bile opravljene.

Po lokalni uporabi betametazon dipropionata niso opazili nobenih neželenih lokalnih toksičnih učinkov.

Rezultati testiranja betametazon dipropionata s testom mutagenosti pri bakterijah (*Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*) ter 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*. Opisani odziv je podoben kot pri deksametazonu in hidrokortizonu.

Kakor so opazili tudi pri drugih glukokortikoidih, je bil betametazon dipropionat fetotoksičen (t.j. povzročil je povečano incidenco resorpcije ploda) in teratogen pri kuncih, ko so ga dajali 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 incidenco resorpcij ploda pa so opazili 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.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

parafin, tekoči,  
beli vazelin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Diprosone mazilo v aluminijasti tubi: 3 leta  
Diprosone mazilo v plastičnem vsebniku: 3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

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

Diprosone mazilo je pakirano v škatli z aluminijasto tubo po 30 g. Tuba je z notranje strani prevlečena z epoksidom in zaprta s s trdo polietilensko navojno zaporko.

Diprosone mazilo je pakirano v plastičnem vsebniku po 500 g. Vsebnik je iz polipropilena zaprt z zamaškom iz polietilena.

#### **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**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-11/13 (pakiranje po 30 g)

5363-I-12/13 (pakiranje po 500 g)

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

16.12.2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.11.2012