Diprogenta Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: 1 g enthält 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat) und 1,0 mg Gentamicin (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung pro Gramm Creme:

Chlorocresol 1mg

Cetylstearylalkohol 72mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, homogene Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diprogenta Creme ist indiziert bei entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die einer Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid bedürfen und die primär oder sekundär mit Gentamicin-empfindlichen Erregern infiziert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Im Allgemeinen ist eine ein- bis zweimalige Anwendung pro Tag ausreichend. Die Häufigkeit der Anwendung sollte entsprechend des Schweregrades des Krankheitsbildes vom behandelnden Arzt festgelegt werden und kann im Verlauf der Besserung des Krankheitsbildes reduziert werden.

Diprogenta Creme dünn in ausreichender Menge auf die betroffenen Stellen auftragen und leicht einmassieren.

Zur Anwendung auf der Haut.

Bei chronischen Erkrankungen sollte die Behandlung auch nach dem völligen Abklingen der Beschwerden eine gewisse Zeit fortgesetzt werden, um Rezidive auszuschließen.

Die Dauer der Behandlung variiert grundsätzlich nach Ausmaß und Art der Erkrankung, jedoch sollte bei fehlendem klinischem Ansprechen nach 3 bis 4 Wochen die Diagnose überprüft werden.

Die Behandlungsdauer mit Diprogenta Creme sollte 7 – 10 Tage, bei Kindern 7 Tage, nicht überschreiten.

Sobald klinisch vertretbar (d. h. die mit einem stark wirksamen Glukokortikoid behandlungsbedürftige Dermatose oder eine Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern liegt nicht mehr vor), sollte die weitere Behandlung in Form einer Monotherapie mit einem Glukokortikoid (gegebenenfalls auch mit einem schwächer wirksamen topischen Glukokortikoid) oder einem Antibiotikum erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Hauttuberkulose, luetischen Hautaffektionen und Virosen (Herpes, Vaccinia, Variola, Varizellen etc.) im Behandlungsbereich sowie bei perioraler Dermatitis und Rosazea sind topische Glukokortikoide kontraindiziert.
- 1. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Impfreaktionen
- Durch Bakterien oder Pilze verursachte Hautinfektionen, sofern keine geeignete anti-infektiöse Begleittherapie durchgeführt wird.
- Gleichzeitige systemische Anwendung von Aminoglykosidantibiotika wegen der Gefahr toxischer Serumspiegel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Nicht am Auge anwenden!
- Diprogenta Creme ist nicht zur Anwendung im Gehörgang, am Auge und auf den Schleimhäuten bestimmt.
- Bei langdauernder bzw. großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusion und auf Schleimhäuten, kann die Möglichkeit einer Resorption nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen sind die Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen einer systemischen Glukokortikoid-Therapie zu beachten. Unter diesen Bedingungen ist vor allem bei Säuglingen und Kindern Vorsicht geboten. Luftdicht abschließende Verbände sollten nicht zur Anwendung kommen.
- Die systemische Resorption von topisch angewendetem Gentamicin kann verstärkt werden, wenn großflächige Hautgebiete behandelt werden, insbesondere über lange Zeiträume oder bei geschädigter Haut. In diesen Fällen können möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen wie nach systemischer Anwendung von Gentamicin auftreten. Unter diesen Bedingungen ist vor allem bei Säuglingen und Kindern Vorsicht geboten.
- Bei Säuglingen und Kleinkindern (verstärkte Resorption) möglichst nur kurzfristig und kleinflächig anwenden, besonders im Bereich der durch Windeln bedeckten Hautpartien.
- 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.

- Bei mykotisch infizierten Hautkrankheiten sollte die Behandlung zusammen mit geeigneten antimykotisch wirkenden Substanzen oder erst dann eingesetzt werden, wenn die Infektion durch geeignete Maßnahmen beherrscht werden konnte.
- Die Gefahr lokaler Hautinfektionen kann unter der topischen Anwendung von Glukokortikoiden erhöht sein.
- Die langdauernde topische Anwendung von Gentamicin bringt gelegentlich ein Überwachsen durch Gentamicin-resistente Keime und Pilze mit sich.
- Allergische Kreuzreaktionen zwischen Aminoglykosiden wurden beobachtet.
- Chlorocresol kann allergische Reaktionen auslösen.
- Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der möglichen gegenseitigen Inaktivierung sollte Diprogenta Creme nicht zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden.

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

Bei der Behandlung mit Diprogenta Creme im Genital- oder Analbereich kann es wegen der sonstigen Bestandteile weiße Vaseline und flüssiges Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Glukokortikoide wirken unter bestimmten Bedingungen beim Tier teratogen. Ob diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, erscheint zweifelhaft. Dennoch sind in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft keine kortikoidhältigen Zubereitungen zum äußerlichen Gebrauch anzuwenden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Diprogenta Creme sollte ab dem 4. Schwangerschaftsmonat nur kurzfristig, kleinflächig und in kleinen Mengen angewendet werden. Okklusivverbände sind zu vermeiden. Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur erfolgen, wenn der potentielle Nutzen der Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt.

Während der Stillzeit soll eine langfristige und großflächige Anwendung vermieden werden, da dann verstärkt mit der Möglichkeit zu rechnen ist, dass das Glukokortikoid infolge Resorption in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Kortikoiden ist abzustillen. 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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 ***Nebenwirkungen in Berichten nach Markteinführung*** Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	
Endokrine Erkrankungen Nicht bekannt:	HPA-Achsen-Suppression und Cushing-Syndrom bei Kindern
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Nicht bekannt:	Verzögerte Gewichtszunahme bei Kindern
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Nicht bekannt:	Brennen, Pruritus, Hautreizung, Hauttrockenheit, Follikulitis, Hypertrichosis, Steroidakne, Pigmentveränderungen, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Hautmazeration, Hautatrophie, Striae, Miliaria, Erytheme, Hypersensitivität, Hautverfärbungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkranungen Nicht bekannt:	Vermindertes Längenwachstum bei Kindern
Gefäßerkrankungen Nicht bekannt:	Intrakranielle Hypertonie bei Kindern

Bei langdauernder (mehr als 4 Wochen) und/oder großflächiger (ca. 10% der Körperoberfläche oder mehr) Anwendung, besonders unter Okklusion, kann es zu Hautmazerationen, Hautatrophien, Teleangiektasien,

Striae, Steroidakne, Miliaria, Follikulitis, Hypertrichosis, Pigmentveränderungen und perioraler Dermatitis kommen.
Vorübergehende leichte Irritationen (Erytheme, Juckreiz), verursacht durch Gentamicin, erfordern üblicherweise keine Unterbrechung der Behandlung.
Beim Auftreten von starken Irritationen, Sensibilisierungen oder Superinfektionen sollte die Behandlung unterbrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.
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).

Kinder und Jugendliche

Symptome einer HPA-Achsen-Suppression sind niedrige Plasmakortisonspiegel, sowie fehlende Antwort auf eine ACTH Stimulation.
Eine intrakranielle Hypertonie kann sich durch eine vorwölbende Fontanelle, Kopfschmerzen und bilaterales Papillenödem manifestieren.

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

Übermäßige oder Langzeit-Anwendung topischer Kortikosteroide kann die Hypophysen-Nebennieren-Funktion unterdrücken, was zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führt. Dies kann die Manifestation eines Hyperkortizismus inklusive eines Cushing Syndroms bewirken Akute Symptome eines Hyperkortizismus nach übermäßiger Anwendung sind gewöhnlich reversibel. Falls notwendig, ist das gestörte Elektrolytgleichgewicht wiederherzustellen. Bei chronischer Überdosierung muss das Kortikosteroid stufenweise abgesetzt werden.
Bei einer einmaligen Überdosierung von Gentamicin werden keine Symptome erwartet, die langdauernde topische oder übermäßige Anwendung von Gentamicin kann jedoch ein Überwachsen durch Gentamicin-resistente Keime und Pilze mit sich bringen. In diesem Fall muss die Behandlung mit Diprogenta abgebrochen, sowie eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wirkungsstarke Kortikosteroide (Klasse III) mit Antibiotika.
ATC-Code: D07C C01.
Diprogenta Creme enthält einerseits das Glukokortikoid Betamethasondipropionat, das lokal angewendet die subjektiven Beschwerden bei allergischen und entzündlichen Hauterkrankungen wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen lindert und die Entzündungssymptome hemmt, und andererseits das Breitbandantibiotikum Gentamicinsulfat, ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das topisch angewendet gegen ein breites Spektrum von hautpathogenen Keimen wirkt.

Betamethason:

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Abblassungsrate ($p < 0{,}05$) als Fluocinolonacetonid, Fluocortoloncapronat, Flumethasonpivalat und Betamethasonvalerat.

Gentamicin:

Wirkmechanismus

Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den struktu-

rell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C_1, C_{1a} und C_2 dar.
Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese durch Interaktion mit der ribosomalen RNS und nachfolgend fehleranfälligem Aminosäureeinbau während der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Resistenzmechanismen

Die auf Gentamicin ansprechenden Bakterienstämme sind u.a.:
Streptokokken der Gruppe A (alpha- und beta-hämolytisch), Staphylococcus aureus (coagulase-positiv und -negativ sowie einige Penicillinase-produzierende Stämme), sowie gram-negative Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris und Klebsiella pneumoniae.
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximal erreichter Konzentration am Wirkort (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.
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 zumeist plasmidkodiert sind.
- ***Verminderte Penetration und aktiver Efflux:*** Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei Pseudomonas aeruginosa.
- ***Veränderung der Zielstruktur:*** Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

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

Erreger	***Sensibel***	***Resistent***
Enterobacteriaceae	≤2 mg/l	>4 mg/l
Pseudomonas spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤2 mg/l	>4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Pharmakokinetik im Serum.

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 Cremeapplikation 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 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 Cremeformulierung 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.
Die Grundlage von Diprogenta Creme ist durch sorgfältige Auswahl der Rohstoffe hypoallergisch, erzielt durch ihren, der gesunden Haut angepassten pH-Wert von ca. 5 vermehrten Schutz und unterstützt die Heilung. Diprogenta Creme ist für fettige Haut und nässende Dermatosen geeignet. Die Creme hinterlässt auf der Haut nahezu keinen Rückstand und verhindert durch ihren Anteil an Vaseline übermäßige Austrocknung.
Die Wirksamkeit von Diprogenta Creme beruht einerseits auf ihren entzündungshemmenden, juckreizstillenden und gefäßverengenden und andererseits auf ihren antibakteriellen Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betamethasondipropionat:

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 dermaler 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.

Gentamicinsulfat:
Resorption
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 Wunden werden pro cm^2 Wundfläche aus einer Cremezubereitung durchschnittlich 6,9 µg Gentamicin resorbiert. Diese Wirkstoff-Dosen können Serumkonzentrationen bis 1 µg/ml ergeben, die etwa 10% der minimalen toxischen Spiegel entsprechen. Bei Brandverletzungen wurden nach topischer Gentamicin-Therapie Serumspiegel zwischen 3 und 4,3 µg/ml festgestellt.

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
Chlorocresol
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Flüssiges Paraffin
Weiße Vaseline
Macrogolcetylstearylether
Cetylstearylalkohol
Phosphorsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre
Haltbarkeit nach Öffnen der Metalltuben: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Metalltuben mit Innenschutzlackierung zu 15 g und 30 g.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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
15.937

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
27. August 1976 / 25. November 2013

10. Stand der Information
Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.