

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Florone® crinale 0,01% Lösung zur Anwendung auf der Haut

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Diflorason-17,21-diacetat

1 ml Lösung enthält 100 Mikrogramm Diflorason-17,21-diacetat.

Sonstiger Bestandteil: Propylenglykol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zur Anwendung auf der Haut

Klare Lösung mit charakteristischem Geruch nach 2-Propanol.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Seborrhoisches Ekzem des Kopfes. Schuppenflechte (Psoriasis) speziell im Kopfhautbereich. Chronische Ekzeme.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Florone® crinale soll im allgemeinen 1–2mal täglich angewendet werden. Die Anwendung erfolgt am besten morgens und / oder abends. Nach Bessern des Krankheitsbildes reicht oft die 1mal tägliche Anwendung aus.

Florone® crinale wird mit dem Kopfhaut-Applikator auf die erkrankten Kopfhaut-Areale aufgetragen, bis die erkrankten Stellen gleichmäßig benetzt sind. Üblicherweise sollte die Behandlungsdauer je nach Krankheitsbild und Verlauf der Erkrankungen 4 Wochen nicht überschreiten. Anwendung von Florone® crinale mit dem Kopfhaut-Applikator:

- Verschluss der Flasche abdrehen; Kopfhaut-Applikator aufschrauben und bis zum Anschlag festdrehen.
- Die Flasche am Sockel festhalten und den Applikator – durch das Haar – direkt auf die Haut bzw. erkrankte Stelle aufsetzen.
- Durch die kleinen, kaum sichtbaren Austrittsöffnungen am Applikator fließt das Arzneimittel heraus.
- Den Applikator leicht auf der Kopfhaut bzw. den zu behandelnden Stellen entlangführen.
- Zum Transport oder auf Reisen den Applikator abschrauben und den Verschluss auf die Flasche aufdrehen.

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Florone® crinale soll nicht angewendet werden bei Windpocken (Varizellen), tuberkulösen und syphilitischen Hauterkrankungen sowie bei örtlichen Impfreaktionen der Haut. Das Präparat darf nicht am Auge angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei bakteriellen Hauterkrankungen und Pilzbefall der Haut muss eine kausale Zusatzbehandlung erfolgen. Die Anwendung über längere Zeit (mehr als 4 Wochen) auf ausgedehnten Hautflächen (um 10 % der Körperoberfläche und mehr) kann eine allgemeine Wirkstoff-Aufnahme in den Körper bewirken. Florone® crinale soll bei Säuglingen und Kleinkindern nicht angewendet werden. Eine Anwendung von Florone® crinale im Gesichtsbereich sollte mit Zurückhaltung erfolgen.

Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger systemischer Verabreichung von Corticoiden ist ein verstärktes Auftreten der genannten Nebenwirkungen nicht auszuschließen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Florone® crinale darf in der Schwangerschaft (besonders in den ersten 3 Monaten) und Stillzeit nicht angewendet werden. Experimentelle Studien haben Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben. Beim Menschen hat sich bei der Anwendung von Glukocorticoiden bisher keine derartige Wirkung erkennen lassen, jedoch sind intrauterine Wachstumsstörungen bei Langzeittherapie nicht auszuschließen.

Glukocorticoide gehen in die Muttermilch über. Bei Langzeitanwendung oder großflächiger Behandlung darf daher nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung auf der Haut, insbesondere bei Behandlung über längere Zeit (mehr als 4 Wochen) können folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet werden:

akneähnliche Pickel (Steroid-Akne), bleiben-
de Erweiterungen kleiner Hautgefäße (Teleangiectasien), Streifenbildung (Striae), Hautverdünnung (Hautatrophie), vermehrter und verstärkter Haarwuchs (Hypertrichose), Farbveränderungen der Haut (Hautpigmentation). Insbesondere unter luftdicht abschließenden Verbänden (Okklusiv-Verbänden) sind ferner folgende Hauterscheinungen möglich: Hautinfektionen (Sekundärinfektionen), Aufquellen der Haut (Mazeration), Entzündung von Haarfollikeln (Follikulitis) sowie möglicherweise eine allgemeine Hormonwirkung im Körper durch die Aufnahme der Wirksubstanz über die Haut ins Blut. In seltenen Fällen kann Stechen, Brennen oder Hauttrockenheit als Folge einer austrock-

nenden Wirkung von Florone® crinale auftreten.

4.9 Überdosierung

Vergiftungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)

ATC-Code: D07AC10

Bei Diflorason-17,21-diacetat handelt es sich um ein zweifach verestertes, doppelt fluoriertes Prednisolon-Derivat mit den typischen Eigenschaften stark wirksamer Corticosteroide.

Ausführliche Studien zur Vasokonstriktion beim Menschen ergaben z.B. eine dem Fluocinonid mindestens gleichwertige Wirksamkeit. Ein klinischer Vergleich von Diflorason-17,21-diacetat (Lösung 0,01 % und 0,05 %) mit Betamethason-17,21-dipropionat (Lösung 0,064 % + Salicylsäure 2 %) und Betamethason-17-valerat (Lösung 0,1 %) bei Psoriasis capitis zeigte für alle Präparate die gleiche gute Wirksamkeit. Vergleichende Studien mit unreifen, adrenalektomierten Mäusen ergaben für Fluocinonid eine stärkere entzündungshemmende Wirkung, verbunden damit aber auch eine stärkere systemische (thymolytische) Wirkung. An einem Psoriasismodell mit haarlosen Mäusen wurde die antimittotische Wirkung von Diflorason-17,21-diacetat mit derjenigen von Cycloheximid verglichen. Für eine 50%ige Hemmung der DNA-Synthese (lokale Wirkung, Nackenhaut) wurden bei diesen Versuchen Konzentrationen von 0,0025 % für Diflorason-17,21-diacetat und 0,15 % für Cycloheximid errechnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

24 Stunden nach Applikation von radioaktiv markiertem Diflorason-17,21-diacetat (Creme 0,05 %) an der Volarseite des menschlichen Unterarms (gesunde Haut) waren im Mittel 37,5 % der aufgetragenen Dosis nicht mehr von der Haut abwischbar. Während der folgenden 21tägigen Beobachtungsdauer wurden, bezogen auf die auf der Haut verbliebene Menge, jedoch lediglich 0,69 % im Urin und 0,37 % in den Faeces wiedergefunden. Die Aktivität im Plasma war stets unterhalb der Nachweisgrenze. Noch bei Versuchsende konnten geringe Mengen Radioaktivität auf der Hautoberfläche nachgewiesen werden. Diese Befunde stehen im Einklang mit dem in anderem Zusammenhang aufgestellten Konzept eines Depots im Stratum corneum, aus dem die Substanz hauptsächlich durch die natürliche Abschilferung der Haut nach und nach wieder verschwindet. Bei Ratten und am Affen fanden sich wesentlich höhere Absorptionsquoten als beim Menschen. Spezielle Untersuchungen über die Verteilung von resorbiertem Diflorason-17,21-diacetat im Körper liegen nicht vor. Ausgehend von der chemischen Struktur, den reproduktionstoxikologischen Befunden und den Erfahrungen mit anderen Steroidhormonen ist jedoch davon auszugehen, dass die Sub-

stanz plazentagängig ist und in die Muttermilch übertritt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

– Maus

bis 3200 mg/kg i.p.:

keine Todesfälle (ED50 Y3200 mg/kg).

– Ratte

je 1600 und 2000 mg/kg i.p. und p.o.:

keine Todesfälle (ED50 Y2000 mg/kg).

– Weiße Neuseeland Kaninchen

0,04 bis 0,05 ml einer 0,5%igen Suspension auf geschorener Haut:

keine wesentlichen Hautschädigungen.

Subakute Toxizität

– Ratte

300 mg/kg/die p.o. über 7 Tage:

verminderte motorische Aktivität, Gewichtszunahme, Leukozytenzahl, regressive Störungen.

– Ratte

0,03 und 0,3 mg/kg/die s.c. über 14 Tage:

In beiden Gruppen teilweise verminderte Leukozytenzahl, in der 0,3 mg-Gruppe darüber hinaus verminderte Gewichtszunahme allgemein und vermindertes Gewicht von Thymus, Nebennieren und Milz.

– Ratte

0,1–0,3- und 1%ige Salbe, davon 0,03 ml/die (entsprechend 0,03, 0,09 und 0,3 mg Substanz/die), topisch auf gesunder und abradierter Haut über 1 Monat:

Es zeigte sich keine Hautirritation und keine Verzögerung der Heilung abradierter Haut. Vermindertes Haarwachstum und verminderte Gewichtszunahme. Besonders bei den beiden höheren Dosen leichte Erhöhung von Natrium und Chlorid im Serum, vermindertes Gewicht von Thymus, Nebenniere und Milz, leicht vermehrte Erythrozyten und Leukozyten.

Chronische Toxizität

– Affe

0,05-, 0,15- und 0,7%ige Creme, davon jeweils 200 mg/kg/die (entsprechend 0,1, 0,3 und 1,0 mg/kg/die), topisch über 6 Monate:

Mit allen Dosen leichtes Erythem, Ausdünnung oder Verlust des Fells an der Applikationsstelle und Dünnerwerden der Haut. Insbesondere bei den beiden höheren Dosen systemische Wirkungen ähnlich den oben beschriebenen. Veränderungen dieser Art sind grundsätzlich mit jedem Corticosteroid in entsprechender Dosis herbeizuführen und als exzessive Hormonwirkung interpretierbar. Hinweise für eine über die Hormonwirkung hinausgehende Toxizität von Diflorason-17,21-diacetat liegen nicht vor.

Kanzerogenität und Mutagenität

Untersuchungen zur Kanzerogenität und Mutagenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

– Ratte

0,05-, 0,15- und 0,5%ige Creme, davon 30 mg/die auf die geschorene Haut, von Tag 6 bis Tag 15 der Tragzeit:

Bei der hohen und mittleren Dosis verminderte Gewichtszunahme der Muttertiere und

vermindertes Gewicht der Föten, aber keine spezifischen Schädigungen.

– Kaninchen

0,5%ige Creme, davon 0,25, 0,5 und 1,25 g/die topisch von Tag 6 bis Tag 18 der Tragzeit:

Bereits bei der niedrigsten Dosierung kam es zu gehäuftem Aborten und zu Fehlbildungen wie Gaumenspalten und Malrotation der Vorderbeine. Vergleichende Versuche mit Betamethason führten zu ähnlichen Ergebnissen. Die teratogene Wirksamkeit von Corticosteroiden (Cortison, Hydrocortison, Triamcinolon, Prednisolon, Betamethason u. a.) bei Kaninchen ist aus anderen Untersuchungen bereits bekannt.

– Maus

ähnlicher Versuch wie für Kaninchen beschrieben:

Dosisabhängig vermehrtes Auftreten von Gaumenspalten und Ossifikationsstörungen.

Weitere Störungen traten nicht auf. Auch bei der Maus ist die Anfälligkeit für Gaumenspalten im Zusammenhang mit Glukocorticoiden bereits bekannt. Der hier verwendete Mäusestamm scheint darüber hinaus besonders anfällig für Ossifikationsstörungen (aufgetreten bei 15 % der Kontrolltiere in früheren Versuchen).

– Ratte

0,05-, 0,15- und 0,5%ige Creme, davon 30 mg/die auf die geschorene Haut, 60 Tage (Männchen) bzw. 14 Tage (Weibchen) vor der Kopulation bis Ende der Laktationszeit: Bei beiden Geschlechtern dosisabhängig verminderte Gewichtszunahme. Störungen der Fortpflanzungstätigkeit und -fähigkeit traten nicht auf.

– Ratte

Dosierung wie oben, Dosierungsbeginn jedoch am 14. Tag der Tragzeit:

Leicht verminderte Gewichtszunahme bei der Gruppe mit der höchsten Dosis. Keine Störungen im Hinblick auf Schwangerschaft, Geburt und Säugung. Normale Gewichtszunahme und normale Überlebensrate der Neugeborenen, keine behandlungsabhängigen Fehlbildungen. Zusammenfassend kann auch im Hinblick auf die Studien zur Reproduktionstoxizität festgestellt werden, dass sich kein Hinweis für eine von anderen Corticosteroiden abweichende Toxizität von Diflorason-17,21-diacetat ergab.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-Propanol (Ph.Eur.), Propylenglycol, Povidon 90, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffflasche mit 50 oder 100 ml Inhalt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Galderma Laboratorium GmbH

Georg-Glock-Str. 8

D-40474 Düsseldorf

Telefon: (02 11) 5 86 01-04

Telefax: (02 11) 4 54 40 08

E-Mail: germany@galderma.com

8. Zulassungsnummer(n)

9586.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28.08.1989 / 28.12.1999

10. Stand der Information

10/2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin