

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Karison® Creme
Karison® Fettsalbe
Karison® Salbe
Karison® Crinale

Wirkstoff: Clobetasolpropionat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Creme/Salbe/Fettsalbe/Crinale enthält 0,5 mg Clobetasolpropionat.

Karison Creme

Sonstige Bestandteile: 2 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 200 mg Cetylstearylalkohol

Karison Salbe

Sonstiger Bestandteil: 70 mg Stearylalkohol

Karison Fettsalbe

Sonstiger Bestandteil: 212,33 mg Propylen-glycol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform**Karison Creme**

weiße Creme

Karison Fettsalbe/Salbe

weiße Salbe

Karison Crinale

leicht gelbe Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****Karison Creme/Salbe/Fettsalbe**

Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.

Karison Crinale

Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.

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

Karison Creme/Salbe/Fettsalbe
1mal täglich dünn auftragen.

Karison Crinale

1mal täglich die zu behandelnden Stellen mit der Lösung befeuchten. Karison Crinale wird in einer Flasche mit Tropfeinsatz geliefert. Die Lösung kann daher durch das Haar hindurch direkt auf die zu behandelnde Stelle der Kopfhaut aufgetragen werden, ohne das Haar vollständig zu benetzen.

Art und Dauer der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut

Die behandelte Fläche darf 20 % der Körperoberfläche nicht überschreiten. Die Dauer der Behandlung ist auf 2–3 Wochen zu beschränken. Aus Sicherheitsgründen wird darauf hingewiesen, dass Patienten nicht mehr als 50 g der jeweiligen Karison-Darreichungsform pro Woche anwenden sollten.

4.3 Gegenanzeigen

Karison darf nicht angewendet werden am Auge, Lid und an der Periorbitalregion, bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (nur enthalten in Karison Creme) oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel, bei Rosacea, rosaceaartiger (perioraler) Dermatitis, Pruritus anogenitalis, bakteriell, mykotisch und parasitär verursachte Hautkrankheiten, Varizellen, Impfreaktionen, spezifischen Hautprozessen (Hauttuberkulose, luische Hauterkrankungen), im Säuglings-, Kleinkind- und Kindesalter.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Karison sollte nicht angewendet werden an der Haut des Gesichtes, des Halses, in intertriginösen Bereichen (Axillar- und Genito-analregion) mit Ausnahme des genitalen Lupus sclerosus et atrophicus, auf erosiven, nässenden Hautflächen, bei Rhagaden und Ulzerationen, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Patienten mit diabetogener Stoffwechsellaage.

Karison sollte bei älteren Patienten nicht großflächig angewendet werden.

Die Augenregion ist auszusparen.

Bei längerfristiger und/oder wiederholter Anwendung von Clobetasolpropionat ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten — wie bei oraler oder parenteraler Kortikosteroidgabe — erforderlich.

Beim Auftreten einer Infektion ist die topische Glukokortikoidtherapie abubrechen. Das Arzneimittel darf nicht unter Okklusivbedingungen angewendet werden.

Zusätzlich für Karison Fettsalbe/Salbe/Creme

Bei einer Behandlung im Genital- oder Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe Vaseline und Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

Karison Creme

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Karison Fettsalbe

Propylen-glycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Karison Crinale

Leicht entzündlich. Reizt die Augen. Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.

Karison Salbe

Stearylalkohol kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Clobetasolpropionat mit anderen Medikamenten wurden bisher nicht beschrieben, sind aber z. B. mit Diuretika, Antikoagulanzen und unter ungünstigen Therapie- und Resorptionsverhältnissen, z. B. an stark geschädigter Haut, denkbar.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Karison Creme/Salbe/Fettsalbe/Crinale bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Clobetasolpropionat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Karison darf deshalb im ersten Drittel der Schwangerschaft nicht verwendet werden. In späteren Stadien der Schwangerschaft darf Karison nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung und okklusive Verbände sind während der Schwangerschaft zu vermeiden. Es liegen keine Daten zum Übertritt des in Karison enthaltenen Wirkstoffs in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Karison darf deshalb während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung sowie der Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien ist zu vermeiden.

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Therapie mit Clobetasolpropionat beschrieben:

Nach längerfristiger oder großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusivverbänden oder in Hautfalten, sind lokale Nebenwirkungen bekannt, wie Rötung, Brennen und Austrocknung der Haut, Follikulitis, Ekchymosen, Hypertrichosis, Milienbildung, Striae cutis distensae, Steroidakne, periorale Dermatitis, Hautatrophie, Teleangiektasien oder Änderung der Hautpigmentierung. Nach längerfristiger Anwendung im Gesichtsbereich kommt es häufiger als an anderen Körperstellen zu atrophischen Hautveränderungen.

Eine Verstärkung der zu behandelnden Symptome ist möglich.

Treten Anzeichen einer Überempfindlichkeit auf, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Nach längerfristiger (länger als 3 Wochen), großflächiger und/oder zu häufiger Anwendung, besonders unter Okklusivverbänden, sind Störungen des Regelkreises Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde infolge perkutaner Resorption nicht auszuschließen.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind Substitution von Cortisol, NNR-Stimulation, Thrombose-Prophylaxe, Kreislaufüberwachung und Ausgleich von Elektrolytstörungen erforderlich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV), Clobetasolpropionat

ATC-Code: D07AD01

Clobetasolpropionat (CBP) wirkt unter experimentellen und therapeutischen Bedingungen stark antiphlogistisch, antiproliferativ und immunmodulierend. Im Crotonöl- und Arachidonsäure-induzierten Öhrödem bei Ratten und Mäusen entspricht die antiphlogistische Wirkung von CBP der von Fluocinonid und Halcinonid. Sie ist etwa 20mal stärker als die von Hydrocortisonacetat.

Die antiproliferative Wirkung von CBP wurde experimentell im Granulationsgewebememtest bei der Ratte und an menschlichen Fibroblasten-Kulturen nachgewiesen. Allgemein-pharmakologische Untersuchungen an der Ratte ergaben für CBP nach subkutaner und dermaler Applikation in Dosismbereichen $\leq 0,3$ bzw. $\leq 1,5$ mg/kg KG ausgeprägte katabole Effekte mit Körpergewichts-Reduzierungen von 20–25 % innerhalb von 9–14 Tagen. Die Organengewichte von Thymus und Milz waren nach s.c.-Dosen von 1 mg/kg KG innerhalb von 9 Tagen um 70–80 %, die Nebennierengewichte um 40–50 % reduziert.

Die thymolytische Wirkung nach subkutaner Gabe wird bei Mäusen als ca. 10mal stärker, bei Ratten als äquipotent zum unveresterten Betamethason angegeben.

CBP führt mit der subkutanen Dosis von 0,4–0,5 mg/kg zu signifikanten Steigerungen der Diurese und der K^+ -Elimination.

Bei humanpharmakologischen Untersuchungen und Tests war CBP in umfangreichen Vergleichsversuchen mit anderen Glukokortikoiden in den Blanching-Tests nach McKenzie und Wells stark vasokonstriktorisch wirksam und den Wirkstoffen Fluocinolon, Diflucortolon, Betamethason und Triamcinolon vergleichbar bis überlegen.

CBP wurde auf seine antiinflammatorische Wirksamkeit im Pyrexalerythem-Test, Crotonöl/Kerosin-Test und Poison-Ivy-Test an Probanden geprüft und war in diesen Tests den Referenzpräparaten Betamethasonvalerat, Diflucortolonvalerat, Fluocinolonacetonid und Triamcinolonacetonid vergleichbar bis überlegen wirksam.

Die antiproliferative Wirkkomponente von CBP ist, z. B. im Psoriasis-Plaques-Test, stärker ausgeprägt als beim Fluocinolonacetonid, Betamethasonvalerat und Diflucortolonvalerat.

Aufgrund seiner tierexperimentellen und humanpharmakologischen Wirkungen wird CBP 0,05 % als sehr stark wirksames Stero-

iddermatikum der Intensitätsklasse IV zugeordnet.

Wirkmechanismus

Die qualitativ für alle Glukokortikoide gültigen Mechanismen ihrer antiphlogistischen, antiproliferativen und immunmodulierenden Wirkung können — nach den z. Zt. gültigen und in Teilen noch unvollständigen und hypothetischen Vorstellungen — schematisch und vereinfacht wie folgt dargestellt werden.

Glukokortikoid-Moleküle komplexieren im Zellplasma mit Rezeptorproteinen und werden in den Zellkern transportiert, wo sie — als Kortikoid-Rezeptor-Komplex an HRE'S (hormone responsive elements) einzelner Gene binden.

Dies induziert die Transkription spezifischer m-RNS-Moleküle, die an Ribosomen zur Synthese von Lipocortin-Proteinen führen.

Die Lipocortine hemmen Reaktionen, die, wenn Zellen von physikalischen, chemischen, toxischen, immunogenen oder mikrobiellen Noxen getroffen werden, zwischen Phospholipase A_2 und Membran-Phospholipiden ablaufen und die Freisetzung von Arachidonsäure bewirken.

Die Verhinderung bzw. Reduzierung der Arachidonsäure-Freisetzung normalisiert, reduziert oder blockiert die durch den Arachidonsäure-Metabolismus über Zyklooxygenase und Lipoxigenase gesteuerte Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen, Prostacyclin, Leukotrienen, PAF und Thromboxan, die als Entzündungsmediatoren z. B. auf Gefäße, Zellmembranen, Leukozyten, Makrophagen und deren Chemotaxis und Migration einwirken und das Zellwachstum regulieren.

Zusätzlich wirken Glukokortikoide antimittisch und hemmen die Nukleinsäure- und Proteinsynthese. Wesentliche Faktoren ihrer immunmodulierenden, antiallergischen Wirkung sind die Interaktionen der Glukokortikoide mit B-Zellen, T-Zellen und Langerhans-Zellen, die Hemmung des Antigen-Processings und ihre antagonistische Wirkung auf Synthese und Funktion von Interleukin 1, 2 und anderen Zytokinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

CBP wird — nach tierexperimentellen Daten — nur langsam perkutan resorbiert und während der Hautpenetration und -passage nicht hydrolysiert. Nach Inkubation mit menschlicher Haut wird CBP partiell durch Oxydation zum 11-Keto-Derivat metabolisiert.

Die transdermale Resorptionsquote von CBP wird nach Experimenten an Ratten für die Creme- und Lösungsformulierungen mit 10–13 %, für die Salbe mit 2 % innerhalb einer Expositionszeit von 96 Stunden angegeben.

Untersuchungen zur dermalen Resorption von CBP beim Menschen sind nicht publiziert.

In die Zirkulation gelangtes CBP bzw. 11-Keto-CBP wird bei Ratten in der Leber metabolisiert. Im Urin und in den Fäzes der Tiere konnte, nach s.c.-Applikation, kein unverändertes CBP nachgewiesen werden.

Die entsprechenden Metaboliten — u. a. drei nicht identifizierte Hauptmetaboliten — werden mit Halbwertszeiten von 2–4 bzw. > 30 Stunden aus dem Blut eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliärfäkal. Das Verhältnis der fäkalen zur renalen Ausscheidung kann mit 4,5:1 angegeben werden. Die Gesamtausscheidung der CBP-Metaboliten beträgt bis 72 Stunden p. app. ca. 70 % der subkutan gegebenen Dosis.

Zum pharmakokinetischen Verhalten von CBP beim Menschen sind keine Angaben publiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

CBP ist nach einmaliger, oraler Gabe mit LD_{50} -Werten von > 4000 mg/kg (Maus) bzw. > 1000 mg/kg (Ratte) nur wenig toxisch.

Nach einmaliger parenteraler Gabe wurden bei Nagern, Katzen und Hunden LD_{50} -Werte > 60–366 (> 1000) mg/kg gefunden.

Unter subakuten und subchronischen Versuchsbedingungen (Applikationszeiten ≥ 2 –26 Wochen) wurden folgende No-effect-Dosen ermittelt:

Ratte oral	< 0,1 mg/kg
Ratte s.c.	0,001 mg/kg
Ratte dermal	< 0,3–0,6 mg/kg
Hund oral	< 0,03 mg/kg
Hund s.c.	0,0014 mg/kg

In höheren Dosen wirkte CBP bei parenteraler und dermaler Applikation dosisproportional katabol, atrophierend auf das lymphatische Gewebe, die Nebenniere und die Haut, glukoneogenetisch und leberschädigend.

Bei Ratten wurden nach dermaler Applikation von CBP (1,5 mg/kg) Hinweise auf eine Nierenschädigung gefunden.

In Dosen > 0,1 mg/kg, parenteral über mehrere Tage bis Wochen gegeben, wirkte CBP ausgeprägt toxisch; die Tiere dieser Dosisgruppen zeigten hohe Mortalitätsraten.

Im Vergleich zu Betamethason-Alkohol wird CBP nach s.c.-Applikation bei Ratten und Hunden als 2–30mal stärker toxisch wirksam eingeschätzt.

Bei Hautverträglichkeitsuntersuchungen wirkten CBP-Salbe und Placebo-Salbe bei Meerschweinchen und Kaninchen hautreizend. CBP-Creme wurde reaktionslos vertragen.

CBP ist bei Mäusen und Ratten in parenteralen Dosen $\geq 0,1$ –0,4 mg/kg und bei Kaninchen mit < 0,01 mg/kg teratogen und embryotoxisch.

Studien zur Fertilität und Peri-/Postnatalperiode liegen nicht vor. CBP wurde bezüglich mutagener Wirkungen an fünf Stämmen von *S. typhimurium* und drei *E. coli*-Stämmen sowie an *S. cerevisiae* getestet. In keinem der Systeme konnte eine mutagene Wirkung (Punktmutation) oder Genkonversion festgestellt werden.

Akute Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Clobetasolpropionat lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Karison für den Menschen erkennen.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Clobetasolpropionat zeigten bei oraler und dermaler Applikation dosisabhängige Symptome einer Glukokortikoidüberdosierung (z. B. erhöhte Serumglukose und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderung in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Bisherige Untersuchungen zum mutagenen Potenzial und Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potenzial von Karison liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Clobetasolpropionat zeigte in Tierversuchen teratogene Wirkungen (z. B. Gaumenspalten, Skelettanomalien, Untergewicht, Embryoletalität). Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität, sowie zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Karison Creme**

Natriumedetat
Weißes Vaseline
Cetylstearylalkohol
Dickflüssiges Paraffin
Sorbitanesquieolat
Polysorbat 80
Glycerol
Gereinigtes Wasser

Karison Salbe

Natriumedetat
Weißes Vaseline
Stearylalkohol
Dickflüssiges Paraffin
Polysorbat 80
Sorbitanesquieolat
Gereinigtes Wasser

Karison Fettsalbe

Weißes Vaseline
Glycerolmonostearat
Sorbitanesquieolat
Propylenglycol

Karison Crinale

Natriumedetat
Polysorbat 80
Isopropylalkohol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt geworden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtshinweise für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Karison Creme/Salbe/Fettsalbe**

Tuben zu 15 g [N 1], 30 g [N 2] und 50 g [N 2] Creme bzw. Salbe

Karison Crinale

Flaschen zu 15 ml Lösung [N 1], 30 ml Lösung [N 1] und [N 2] 50 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
Luise-Ullrich-Straße 6
82031 Grünwald/Deutschland
Tel.: 089/641 86-0
Fax: 089/641 86-130

8. Zulassungsnummer

Karison Creme: 49879.00.01
Karison Fettsalbe: 49879.00.00
Karison Salbe: 49878.00.00
Karison Crinale: 49879.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. 01. 2003

10. Stand der Information

September 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin