

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g  
 Clobetasol acis® Fettsalbe, 0,5 mg/g Salbe  
 Clobetasol acis® Salbe, 0,5 mg/g  
 Clobetasol acis® Crinale, 0,5 mg/g Lösung  
 zur Anwendung auf der Haut  
 Wirkstoff: Clobetasolpropionat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Clobetasol acis Creme:

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

### Clobetasol acis Salbe:

Sonstige Bestandteile:  
 70 mg Stearylalkohol.

### Clobetasol acis Fettsalbe:

Sonstige Bestandteile:  
 212,33 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

### Clobetasol acis Creme:

Weißer Creme.

### Clobetasol acis Fettsalbe/Salbe:

Weißer Salbe.

### Clobetasol acis Crinale:

Leicht gelbe Lösung zur Anwendung auf der Haut.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Clobetasol acis Creme/Salbe/Fettsalbe:

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

#### Clobetasol acis 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 und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Clobetasol acis Creme/Salbe/Fettsalbe**  
 1 mal täglich dünn auftragen.

#### Clobetasol acis Crinale

1 mal täglich die zu behandelnden Stellen mit der Lösung befeuchten.

Clobetasol acis 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 Clobetasol acis-Darreichungsform pro Woche anwenden sollten.

### 4.3 Gegenanzeigen

Clobetasol acis darf nicht angewendet werden

- am Auge, Lid und an der Periorbitalregion,
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (nur enthalten in Clobetasol acis Creme) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Rosacea, rosaceaartiger (perioraler) Dermatitis, Pruritus anogenitalis,
- bakteriell, mykotisch und parasitär verursachten Hautkrankheiten,
- Varizellen,
- Impfreaktionen,
- spezifischen Hautprozessen (Hauttuberkulose, luische Hauterkrankungen),
- im Säuglings-, Kleinkind- und Kindesalter.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Clobetasol acis 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 abzubrechen.

Das Arzneimittel darf nicht unter Okklusivbedingungen angewendet werden.

#### Zusätzlich für Clobetasol acis 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.

#### Clobetasol acis Creme:

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

#### Clobetasol acis Fettsalbe:

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

#### Clobetasol acis Crinale:

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

#### Clobetasol acis 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Clobetasol acis bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Clobetasolpropionat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Clobetasol acis darf deshalb im ersten Drittel der Schwangerschaft nicht verwendet werden. In späteren Stadien der Schwangerschaft darf Clobetasol acis nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung und okklusive Verbände sind während der Schwangerschaft zu vermeiden.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt des in Clobetasol acis enthaltenen Wirkstoffs in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Clobetasol acis 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

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, Teleangiectasien 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.

#### 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 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 Ohrödem bei Ratten und Mäusen entspricht die antiphlogistische Wirkung von CBP der von Fluocinonid und Halcinonid. Sie ist etwa 20 mal stärker als die von Hydrocortisonacetat.

Die antiproliferative Wirkung von CBP wurde experimentell im Granulationsgewebe-Hemmtest bei der Ratte und an menschlichen Fibroblasten-Kulturen nachgewiesen.

Allgemein-pharmakologische Untersuchungen an der Ratte ergaben für CBP nach subkutaner und dermalen Applikation in Dosisbereichen  $\leq 0,3$  bzw.  $\leq 1,5$  mg/kg KG ausgeprägte katabole Effekte mit Körpergewichts-Reduzierungen von 20–25 % innerhalb von 9–14 Tagen. Die Organgewichte 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. 10 mal 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<sup>+</sup>-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 Steroiddermatikum 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<sub>2</sub> 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 Lipoxygenase 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 Wir-

kung 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 Faeces 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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Werte > 60–366 – (> 1000) mg/kg gefunden.

Unter subakuten und subchronischen Versuchsbedingungen (Applikationszeiten  $\geq 2$ –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 dermalen Applikation dosisproportional katabol, atrophierend auf das lymphatische Gewebe, die Nebenniere und die Haut, glukoneogenetisch und leberschädigend.

Bei Ratten wurden nach dermalen 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 2–30 mal stärker toxisch wirksam eingeschätzt.

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

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 Clobetasol acis für den Menschen erkennen.

#### Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Clobetasolpropionat zeigten bei oraler und dermalen 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 Clobetasol acis 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

#### Clobetasol acis Creme:

Methyl-4-hydroxybenzoat, Natriumedetat, weißes Vaseline, Cetylstearylalkohol, dickflüssiges Paraffin, Sorbitansesquioleat, Polysorbat 80, Glycerol, gereinigtes Wasser.

#### Clobetasol acis Salbe:

Natriumedetat, weißes Vaseline, Stearylalkohol, dickflüssiges Paraffin, Polysorbat 80, Sorbitansesquioleat, gereinigtes Wasser.

#### Clobetasol acis Fettsalbe:

Weißes Vaseline, Glycerolmonostearat, Sorbitansesquioleat, Propylenglycol.

#### Clobetasol acis Crinale:

Natriumedetat, Polysorbat 80, 2-Propanol (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 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

#### Clobetasol acis Creme/Salbe/Fettsalbe:

Aluminiumtuben mit 15 g, 30 g und 50 g Creme bzw. Salbe.

#### Clobetasol acis Crinale:

Kunststoffflaschen mit 15 ml, 30 ml und 50 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut.

## 6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH

Lil-Dagover-Ring 7

82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0

Telefax: 089/44 23 246 66

E-Mail: info@acis.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Clobetasol acis Creme: 49883.00.01

Clobetasol acis Fettsalbe: 49883.00.00

Clobetasol acis Salbe: 49882.00.00

Clobetasol acis Crinale: 49883.00.02

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.01.2003/04.02.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt