

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topisolon®
2,5 mg/g Salbe
Wirkstoff: Desoximetason

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält 2,5 mg Desoximetason in W/O-Emulsion.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält Cetylstearylalkohol, Wollwachsalkohole und Butylhydroxytoluol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe, nahezu weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, bei denen stark wirksame, äußerlich anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1- bis 2-mal täglich dünn auf die betroffenen Hautbezirke auftragen. Bei Kindern genügt meistens eine Anwendung pro Tag.

Nach Besserung der krankhaften Hauterscheinungen kann die Anwendungshäufigkeit verringert werden, z. B. von einer zweimaligen auf eine einmalige tägliche Behandlung.

Art der Anwendung

Dünn auf die betroffenen Hautbezirke auftragen und nach Möglichkeit leicht einreiben.

Eine längerfristige (länger als 3 Wochen) oder großflächige Anwendung von Topisolon (mehr als 20 % der Körperoberfläche) sollte vermieden werden.

Eine kurzfristige Anwendung zu hoher Dosen der Zubereitungen von Topisolon (zu große Menge, zu große Auftragsfläche oder zu häufige Anwendung) hat ebenso wie eine einmalige Unterbrechung der Behandlung keine schädlichen Auswirkungen.

Häufig ist die sogenannte Tandem-Therapie sinnvoll, d. h. pro Tag einmal die Anwendung von Topisolon und nach 12 h die Anwendung eines geeigneten wirkstofffreien Externums.

Ebenso kann eine Intervalltherapie geeignet sein mit ca. wöchentlich wechselnder Anwendung von Topisolon und eines wirkstofffreien Externums.

Bei äußerlicher Anwendung von Glukokortikoiden können Kinder empfindlicher sein für eine Aufnahme des Wirkstoffes in den Körper als Erwachsene. Die Anwendung von Topisolon bei Kindern sollte daher über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringstmöglicher Dosierung, die noch Wirksamkeit gewährleistet, erfolgen. Topisolon sollte bei Kindern nur kurzfristig (nicht länger als 1 Woche) und kleinflächig (höchstens 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Topisolon darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Glukokortikoide vom Betamethason-Typ (z. B. Betamethason, Dexamethason, Fluocortolon) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- am Augenlid, da die Anwendung zum Glaukom führen kann.

Wegen der Gefahr einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes darf Topisolon außerdem bei folgenden Zuständen nicht angewendet werden:

- Hautreaktionen infolge von Impfungen,
- Hautmanifestationen der Tuberkulose, der Syphilis oder von Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Gürtelrose, Windpocken),
- Rosazea,
- durch Bakterien oder Pilze verursachte Hauterkrankungen,
- rosazeaartige Dermatitis.

Topisolon darf nicht angewendet werden bei Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr.

Topisolon ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine großflächige Anwendung oder eine Langzeittherapie ist zu vermeiden (siehe 4.2), da es insbesondere nach länger dauernder Anwendung zu einer Störung des Hormonhaushaltes (Suppression des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems) kommen kann.

Da die Haut im Gesichtsbereich besonders empfindlich ist, soll dort Topisolon nur kurzfristig angewendet werden, um Hautveränderungen zu vermeiden.

Topisolon sollte nicht unter Okklusivbedingungen (Pflaster etc.) angewendet werden.

Hinweis:

Bei einer Behandlung mit Topisolon im Genital- oder Analbereich kann es wegen des Hilfsstoffes weißes Vaseline bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit solcher Kondome kommen.

Cetylstearylalkohol, Wollwachsalkohole und Butylhydroxytoluol können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Butylhydroxytoluol kann Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Topisolon bei Schwangeren vor. Desoximetason zeigte in Tierversuchen nach systemischer Gabe embryotoxische und teratogene Wirkungen. In Tierversuchen mit anderen Vertretern aus der Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide

sind als typische embryotoxische und teratogene Wirkungen u. a. Gaumenspalten, Skelettanomalien sowie intrauterine Wachstumsstörungen und Embryoletalität festgestellt worden. Auch bei menschlichen Feten wird ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons diskutiert.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden in subtherapeutischen Dosen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Die Anwendung von Topisolon während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert.

Ist eine Anwendung von Glukokortikoiden in der Schwangerschaft zwingend notwendig, sind Substanzen wie Hydrocortison, Prednison oder Prednisolon anzuwenden, da diese Substanzen durch das Enzym 11- β -HSD in der Plazenta zu inaktiven Formen metabolisiert werden und die Plazenta deshalb bei diesen Stoffen einen wirksameren Schutz darstellt als bei den meisten synthetischen Glukokortikoiden.

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Desoximetason in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Bei einer großflächigen oder langfristigen Anwendung soll Topisolon deshalb nicht während der Stillzeit angewendet werden. 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, < 1/10)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, < 1/100)
Selten	($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: allergische Reaktionen auf einen der Inhaltsstoffe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautreizungen in Form von Brennen, Rötung, Juckreiz oder Schuppung.

Häufigkeit nicht bekannt: Im Bereich der behandelten Hautbezirke bei länger dauernder oder großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusion oder in Hautfalten: Follikulitis, Hypertrichosis, Akne, Hyper- und Hypopigmentierungen, Teleangiectasien,

Striae distensae sowie Hautatrophie und Hautmazeration, rosazeartige Dermatitis.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit nicht bekannt: Bei länger dauernder oder großflächiger Anwendung, besonders unter Okklusion oder in Hautfalten, kann es zu einer Aufnahme des Wirkstoffes in den Körper kommen. Dies kann mit bestimmten Nebenwirkungen verbunden sein, wie z. B. Verminderung der Nebennierenrindenfunktion, M. Cushing.

Unter der Behandlung mit Topisolon kann es zu Sekundärinfektionen kommen, die eine spezifische Therapie erforderlich machen.

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: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Insbesondere bei großflächiger oder länger dauernder Behandlung mit Topisolon-Zubereitungen kann es als Folge einer Resorption großer Mengen von Desoximetason zu systemischen Glukokortikoidwirkungen kommen.

In solchen Fällen muss die Dosis reduziert oder die Therapie beendet werden. Falls eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems anzunehmen ist, muss die Therapie ausschleichend beendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatologika, stark wirksame Kortikosteroide, ATC-Code: D07AC03.

Das in Topisolon-Zubereitungen enthaltene Desoximetason ist ein speziell für die topische Anwendung entwickeltes Glukokortikoid mit ausgeprägten antiproliferativen, antiallergischen, antiexsudativen, antiproliferativen und antipruriginösen Wirkungen. Desoximetason wird in den Topisolon-Zubereitungen als stark wirksames Glukokortikoid (Wirkstärken-Klassifikation) eingestuft.

Die antiproliferative Wirkung der Glukokortikoide wird auf eine erniedrigte Turnover-Rate der betroffenen Zellen und eine erniedrigte DNS-Syntheserate zurückgeführt. Hieraus resultiert bekanntermaßen u. a. eine Hemmung der Granulation, des Wundverschlusses und der Fibroblastenproliferation.

Die antiallergische Wirkung der Glukokortikoide lässt sich aus ihrer immunsuppressiven Wirkung sowie aus einer Beeinflussung

der antikörper- und der zellvermittelten Hypersensitivität ableiten:

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide beruht hauptsächlich auf einer Abnahme der Zahl und Aktivität von Lymphozyten (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten).

Die antikörpervermittelte Hypersensitivität wird unter anderem über eine Hemmung der Freisetzung vasoaktiver Substanzen (z. B. Histamin) beeinflusst, die zellvermittelte Hypersensitivität über eine Verminderung der Lymphokinfreisetzung.

Die antiinflammatorische Wirkung beruht zum Teil auf einem Eingriff in den Arachidonsäure-Stoffwechsel mit der Folge einer verminderten Bildung von Entzündungsmediatoren (z. B. Prostaglandine, Leukotriene). Andererseits werden auch überschießende Zellsignale auf ein normales Maß gedämpft.

Systemische Wirkung

Um die systemische Wirkung von Desoximetason bei großflächiger Anwendung zu bestimmen, wurden an 7 Probanden je 25 g Topisolon 10 Tage lang 1-mal täglich auf 50 % der Körperoberfläche einmassiert. Vor, während und nach der Applikation wurden die Kortisolkonzentration im Plasma sowie die Ausscheidung der 17-Oxosteroide und 17-Hydroxykortikosteroide im Urin bestimmt. Während der Anwendung von Topisolon zeigte sich die erwartete Senkung dieser Werte; nach Beendigung der Behandlung stiegen die Werte wieder an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Untersuchungen wurden nach systemischer Gabe von Desoximetason an Hund und Ratte durchgeführt.

Bei der Ratte wurde eine Halbwertszeit von tritiummarkiertem Desoximetason im Blut von 2,3 Stunden ermittelt. Die Ausscheidung erfolgte sehr rasch und zu annähernd gleichen Teilen mit Urin und Fäzes. Innerhalb von 24 Stunden waren etwa 95 % der verabreichten Radioaktivität ausgeschieden.

Beim Hund nahmen die Blutspiegel in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 4 Stunden und 3–4 Tagen ab. Nach 24 Stunden waren die Konzentrationen im Blut auf 3–7 % der maximalen Blutspiegel abgefallen. Die renale Ausscheidung lag bei etwa 55 % der applizierten Radioaktivität, wobei der größte Anteil innerhalb der ersten 24 Stunden eliminiert wurde.

Als Hauptausscheidungsprodukte ließen sich bei der Ratte im Harn die Metaboliten 6-β-Hydroxydesoximetason (etwa 70 %) und 7-α-Hydroxydesoximetason (etwa 20 %) isolieren. Auch beim Hund wurde im Harn überwiegend 6-β-Hydroxydesoximetason (etwa 60 %) ausgeschieden. Daneben konnte als weiterer Metabolit 6-β-Hydroxy-21-carboxydesoximetason (etwa 35 %) nachgewiesen werden. Unverändertes Desoximetason trat bei beiden Tierspezies nur in Spuren auf.

Der Hauptmetabolit 6-β-Hydroxydesoximetason zeigte bei der Ratte sehr viel niedrigere thymolytische und antiinflammatorische Aktivität als Desoximetason.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potential von Desoximetason lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Topisolon für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit Desoximetason zeigten typische Symptome einer Glukokortikoid-überdosierung (z. B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isopropylmyristat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Wollwachsalkoholsalbe (bestehend aus Wollwachsalkoholen, Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), weißem Vaseline, Aluminiumhydroxiddistearat-Aluminiumtristearat-Gemisch, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) und Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)).

Die Topisolon-Zubereitungen werden aseptisch hergestellt und sind frei von Konservierungsstoffen.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei ordnungsgemäßer Lagerung ist Topisolon 3 Jahre haltbar.

Nach Anbruch der Tube ist Topisolon 3 Monate haltbar.

Topisolon-Zubereitungen sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Topisolon ist verpackt in Aluminiumtuben mit Membran und Schraubkappen mit Dorn aus HDPE (High density polyethylene).

Tube mit 30 g Salbe

Tube mit 50 g Salbe

Tube mit 100 g Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*

Telefax: (01 80) 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6085404.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG
DER ZULASSUNG**

25.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min
(Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt