

Diprosalic®

M R F**MSD**

Kutan lösning 0,5 mg/ml+20 mg/ml
(färglös, genomskinlig, viskös lösning)

Stark glukokortikoid (Grupp III) med salicylsyra

Aktiva substanser:

Betametason

Salicylsyra

ATC-kod:

D07XC01

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Diprosalic® kutan lösning 0,5 mg/ml+20 mg/ml; salva 0,5 mg/g+30 mg/g

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Diprosalic kutan lösning 2017-09-19 och Diprosalic salva 2017-09-19.

Indikationer

Psoriasis, eksem och andra steroidkänsliga dermatoser.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Vid infektioner förorsakade av bakterier, patogena svampar eller parasiter ska lokala glukokortikoider användas endast om samtidig kausal terapi ges.

Rosacea eller perioral dermatit.

Dosering

Salvan appliceras tunt 1-2 gånger dagligen på det aktuella hudområdet i några dagar. Därefter räcker det oftast med en behandling om dagen. När förbättring inträtt kan behandling med längre intervall vara tillräcklig.

Lösningen droppas tunt i hårbotten och inmasseras lätt 1-2 gånger dagligen.

Varningar och försiktighet

Som med alla glukokortikoider för utvärtes bruk ska försiktighet iakttas när stora kroppsytor behandlas och vid långtidsanvändning.

Behandling med ocklusionsförband bör undvikas vid infekterade eksem och begränsas till korta perioder och mindre hudytor.

Undvik kontakt med ögonen. Axiller, ljumskar eller andra intertriginösa områden samt ögonregionen bör inte behandlas annat än kortvarigt med starka steroider.

Glukokortikoider kan maskera, aktivera eller förvärra en hudinfektion. Om samtidig hudinfektion uppstår ska lämpligt svamp- eller antibakteriellt medel användas. Om man inte erhåller positivt resultat ska man avbryta behandlingen med Diprosalic tills infektionen är under kontroll.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker till synrubbningen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Pediatrik population

Används med försiktighet vid behandling av barn. De biverkningar som rapporterats vid systemiskt bruk av kortikosteroider, inklusive hämning av binjurebarkfunktionen, kan även uppträda vid lokal användning av steroider, särskilt hos barn. Barn kan vara känsligare för kortikosteroiders påverkan av HPA-axeln och för exogen påverkan av kortikosteroider än vuxna på grund av att hudytan är större i förhållande till kroppsvikten. Kronisk behandling med kortikosteroider kan påverka tillväxt och utveckling hos barn.

Graviditet

Kategori C.

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), men detta förefaller inte ha någon relevans för människa. Efter peroral långtidsbehandling har hos människa och djur konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt. Dessutom föreligger vid långtidsbehandling risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet. Under graviditet bör därför, vid behandling av större kroppsytor under längre tid, i första hand lågpotenta steroider förskrivas.

Amning

Grupp II.

Betametason passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Biverkningar

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade per organsystem och frekvens	
Mycket vanlig (>1/10); vanlig (>1/100, <1/10); mindre vanlig (>1/1 000, <1/100); sällsynt (>1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynt (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn (se också Varningar och försiktighet).
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanlig:	Atrofi, striae, sekundärinfektion, papulös rosacealiknande dermatit (ansiktshud), kapillärskörhet (ekkymoser), sensibilisering (konserveringsmedel).
Sällsynt:	Hypo- eller hyperpigmentering, hypertrikos, sensibilisering (betametason).
Endokrina systemet	
Sällsynt:	Binjurebarkshämning.

Ökad risk för systemeffekter och lokala biverkningar föreligger vid frekvent dosering, vid behandling av stora ytor eller under lång tid liksom vid behandling av intertriginösa områden eller med ocklusionsförband. Följande lokala biverkningar har rapporterats i sällsynta fall med andra topikala kortikosteroider: sveda, irritation, torrhet, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, uppmjukning av huden och miliaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdriven långvarig användning av utvärtes kortikosteroider kan undertrycka HPA-axelfunktionen och ge upphov till sekundär binjurebarkinsufficiens. Om suppression av HPA-axeln rapporterats skall man, med iakttagande av sedvanlig försiktighet i dessa situationer, sträva efter att minska antalet appliceringstillfällen eller försöka sätta ut läkemedlet.

Farmakodynamik

Betametasondipropionat är en syntetisk glukokortikoid med verkan på inflammatoriska, allergiska och kliande dermatoser. Genom olika modifieringar av kortisonstrukturen (1,2-dubbelbindning, fluoridering och betametylering) erhålles en ökad glukokortikoid

och antiinflammatorisk effekt samt en minskad mineralkortikoid effekt jämfört med hydrokortison.

Systemeffekter har noterats men dessa har varit ringa och efter medlets utsättande har vid stimulering binjurebarksvaret varit normalt.

I Diprosalic har betametasondipropionat kombinerats med salicylsyra som ökar hydreringen av stratum corneum. Då salicylsyran ger preparatet en skvamolytisk till lätt keratolytisk verkan är Diprosalic speciellt avsedd att användas vid behandling av t ex psoriasis och andra hyperkeratotiska tillstånd.

Innehåll

Ett gram salva innehåller: Betametasondipropionat motsvarande 0,50 mg betametason, salicylsyra 30 mg, flytande paraffin och paraffin.

Ett gram kutan lösning innehåller: Betametasondipropionat motsvarande 0,50 mg betametason, salicylsyra 20 mg, natriumedetat, hypromellos, natriumhydroxid, isopropylalkohol och renat vatten.

Miljöpåverkan

Betametason

Miljörisk: Användning av betametason har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Betametason är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Betametason har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.01 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 66 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (*Selenastrum capricornutum*) (OECD 201) (Ref. II):

EC₅₀ 72 h (growth rate and yield) > 34 mg/L

NOEC 72 h (growth rate and yield) = 34 mg/L

Crustacean, water flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) (Ref. III):

Chronic toxicity

NOEC 21 d (parental survival) = 17 mg/L

NOEC 21 d (reproduction and growth) > 8 mg/L

Fish, fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) (Ref. IV):
Chronic toxicity

NOEC 32 d (mean dry weight) = 0.052 mg/L

PNEC = 5.2 µg/L (52 µg/L / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for the fathead minnow and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.01/5.2 = 0.002, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of betamethasone has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability (OECD 302B/314B) (Ref. V):

The biodegradation of [³H]betamethasone was studied at a concentration of approximately 10 mg C/L and a temperature of 22 ± 2 °C for 28 days in activated sludge. Activated sludge samples were analyzed at time zero, 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after dosing to determine primary biodegradation.

The radioactive distribution of parent [³H]betamethasone in biotic sludge decreased from 101.8% AR on Day 0 to 22.0% AR on Day 14 and then was not detected through Day 28, as measured in the biotic sludge extract by the HPLC/RAM detector. The half-life of [³H]betamethasone in the biotic sludge system was determined by first order linear regression, using data through Day 14, to be 6.2 days.

Betamethasone underwent 40% degradation in 7 days and 78% degradation by day 14.

Justification of chosen degradation phrase:

78% degradation of betamethasone was observed in the OECD 302B/314B study within 14 days but it does not pass the criteria of inherent biodegradability. The phrase "The medicine is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref.VI):

$\text{Log } K_{ow} = 2.11$ at pH 7

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\text{log } K_{ow} < 4$ the substance has low potential for bioaccumulation

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. Smithers Viscient, 2012. "Betamethasone - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201," Study No. 359.6621, SV, Wareham, MA, USA, 03 August 2012.
- III. Smithers Viscient, 2012. "Betamethasone - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static Renewal Conditions Following OECD Guideline #211," Study No. 359.6623, SV, Wareham, MA, USA, 07 December 2012.

- IV. Smithers Viscient, 2013. "Betamethasone – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Following OECD Guideline #210," Study No. 359.6622, SV, Wareham, MA, USA, 23 January 2013.
- V. Smithers Viscient, 2013. "[3H]Betamethasone – Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Guideline 302B and OECD Guideline 314B," Study No. 359.6659, SV, Wareham, MA, USA, 19 July 2013.
- VI. Smithers Viscient, 2012. "Betamethasone - Determining the Partition Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107," Study No. 359.6620, SV, Wareham, MA, USA, 08 August 2012.

Salicylsyra

Miljörisk: Användning av salicylsyra har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Salicylsyra bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Salicylsyra har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.04 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 286.5 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Crustacean, water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h = 870,000 µg/L (endpoint unknown; unknown method)

(Ref. II)

Chronic toxicity

NOEC 21 d = 10,000 µg/L (endpoint unknown; OECD 202) (Ref. III)

Fish (Pimephales promelas):

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h = 1,380,000 µg/L (endpoint unknown; unknown method)

(Ref. III)

Algae (Scenedesmus subspicatus):

EC₅₀ 72 h (cell density) > 100,000 µg/L (OECD 201) (Ref. III)

PNEC = 100 µg/L (10,000 µg/L/100 based on the most sensitive chronic NOEC for the daphnia with an assessment factor (AF) of 100)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.04/100 = 0.0004, i.e. PEC/PNEC ≤ .1 which justifies the phrase "Use of salicylic acid has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradability:

During 14 days, the biodegradation of salicylic acid at an initial concentration of 100 mg/L was followed. Inoculum used in the test was an activated sludge at a concentration of 30 mg/L obtained by mixing 10 different samples from different city and industrial sewage plants, soils and rivers in Japan. 3 parameters were followed: the Biological Oxygen Demand (BOD), the Total Organic Carbon (TOC) and the test substance analysis estimated by HPLC). The corresponding percentages of biodegradation obtained after 14 days were 88.1 %, 97.6 % and 100% respectively. Under the test conditions salicylic acid is therefore considered as readily biodegradable. (OECD 301C) (Ref II)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Not expected to undergo hydrolysis in the environment due to the lack of functional groups that hydrolyze under environmental conditions (Ref. VI)

Justification of chosen degradation phrase:

Salicylic acid is readily biodegradable. The phrase "Salicylic acid is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\text{Log } K_{ow} = 2.26$ (QSAR) (Ref. V)

$\text{BCF} = 3$ (QSAR) (Ref V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\text{log } K_{ow} < 4$ and $\text{BCF} < 500$, salicylic acid has low potential for bioaccumulation.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. Kamaya, Y., Y. Fukaya, and K. Suzuki. Acute Toxicity of Benzoic Acids to the Crustacean *Daphnia magna*. *Chemosphere* 59(2):255-261., 2005.
- III. ECHA Registration Dossier for Salicylic Acid, <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14>, accessed on 11/28/17
- IV. Lyman WJ et al; Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc pp. 7-4, 7-5, 8-12. 1990.

V. Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995., p. 29

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 25°C.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Diprosalic salva är lätt att applicera.

Diprosalic lösning består av en isopropylalkohol-vatten-vehikel.

Lösningen sprids lätt utan att fastna i håret.

Förpackningsinformation

Kutan lösning 0,5 mg/ml+20 mg/ml (färglös, genomskinlig, viskös lösning)

100 milliliter flaska, 156:46, F, Övriga förskrivare: tandläkare

250 milliliter flaska, *tillhandahålls för närvarande ej*

Salva 0,5 mg/g+30 mg/g (färglös salva)

100 gram tub, 156:46, F, Övriga förskrivare: tandläkare