karo pharma

EPIPEVISONE®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EPIPEVISONE®, 10 mg/g und 1 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Econazolnitrat und Triamcinolonacetonid

1 g Creme enthält 10 mg Econazolnitrat und 1 mg Triamcinolonacetonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Benzoesäure pro 25 g Tube entsprechend 2 mg/g Creme.
Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Benzoesäure pro 50 g Tube entsprechend 2 mg/g Creme.

Dieses Arzneimittel enthält Butylhydroxyanisol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EPIPEVISONE ist geeignet zur initialen Behandlung von Ekzemen, die gleichzeitig mit Pilzen infiziert sind sowie bei entzündlichen Pilzinfektionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
EPIPEVISONE wird zweimal täglich, vorzugsweise einmal morgens und einmal abends, dünn auf den betroffenen Hautpartien gleichmäßig verrieben. EPIPEVISONE soll nicht unter Okklusivbedingungen oder auf größeren Hautarealen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

EPIPEVISONE soll so lange angewendet werden, wie die entzündlichen Symptome anhalten, jedoch nicht länger als 1 Woche. Da die antimykotische Behandlung nach 1 Woche noch nicht abgeschlossen ist, soll im Anschluss mit einer kortikosteroidfreien, antimykotischen Creme weiterbehandelt werden.

Nach längerer kontinuierlicher, zu häufiger oder großflächiger Anwendung von topischen Kortikosteroiden besteht bei plötzlichem Absetzen des Arzneimittels ein potenzielles Risiko für die Entstehung eines topischen Kortikosteroid-Entzugssyndroms (TSW-Syndrom) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Dies lässt sich vermeiden, indem das Präparat nach längerer Behandlung nicht abrupt abgesetzt, sondern allmählich ausgeschlichen wird.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern soll EPIPEVISONE nur kleinflächig (auf weniger als 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden.

EPIPEVISONE darf bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Alter von 2 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Creme zur Anwendung auf der Haut.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kreuzreaktionen mit anderen Imidazol- und Triazolderivaten können auftreten.
- Spezifische Hautprozesse (Lues, Tbc)
- Viruserkrankungen der Haut (z. B. Varizellen, Gürtelrose, Herpes simplex)
- Vakzinationsreaktionen
- Rosaceaartige (periorale) Dermatitis, Rosacea, Akne und primär eitrige Hautinfektionen
- Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren
- Anwendung an der Brust einer stillenden Mutter
- Eine Langzeitanwendung, eine Anwendung auf größeren Hautflächen (mehr als 20 % der Körperoberfläche) und eine Anwendung unter Okklusivbedingungen (Pflaster, etc.), besonders bei Kindern, darf nicht erfolgen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tritt eine Reaktion auf, die auf eine Überempfindlichkeit oder eine chemische Reizung hinweist, muss die Anwendung von EPIPEVISONE beendet werden.

Kortikosteroide, die auf der Haut angewendet werden, können in solchen Mengen resorbiert werden, dass sie systemische Effekte, einschließlich einer Suppression der Nebennierenrinde, verursachen. Die systemische Resorption wird durch Faktoren wie Langzeitanwendung, Anwendung auf größeren Hautflächen, auf geschädigter Haut oder unter Okklusivbedingungen erhöht.

Kinder und Jugendliche
Kinder können durch topische Kortikosteroide eine größere Empfänglichkeit für eine Suppression der HPA-(Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde)-Achse und Cushing-Syndrom als Erwachsene aufweisen, weil bei Ihnen das Verhältnis von Hautoberfläche zu Körpermasse größer ist. Deshalb muss die Behandlung von Kindern mit Vorsicht erfolgen. Die Behandlung soll abgebrochen werden, wenn Anzeichen einer Unterdrückung der HPA-Achse oder Anzeichen eines Cushing-Syndroms auftreten.

EPIPEVISONE sollte generell nicht auf Augenlider, atrophische Haut, auf Wunden und Ulcera aufgetragen werden. EPIPEVISONE sollte im Gesicht nur mit Vorsicht und kurzfristig angewendet werden, um Hautveränderungen zu vermeiden. Schleimhautkontakt ist zu vermeiden.

Eine wiederholte und/oder längere Anwendung topischer Kortikosteroide in der Periorbitalregion kann Katarakte, okulare Hypertension oder ein erhöhtes Glaukom-Risiko induzieren.

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Topische Kortikosteroide sind mit Hautverdünnung und -atrophie, Striae, Rosacea, perioraler Dermatitis, Akne, Telangiektasie, Purpura, Hypertrichose und verzögerter Wundheilung assoziiert.
Die Anwendung topischer Kortikosteroide führt zu einem erhöhten Risiko für Superinfektionen der Haut oder opportunistischen Infektionen.

Wie bei allen kortikoidhaltigen Präparaten soll eine großflächige Anwendung sowie eine Langzeittherapie, insbesondere in der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.6), vermieden werden.

Bei längerer kontinuierlicher, zu häufiger oder großflächiger Anwendung von topischen Steroiden kann es nach Absetzen der Behandlung erneut zu einem Auftreten der Hautveränderung (Rebound flares) kommen (topisches Kortikosteroid-Entzugssyndrom). Es kann sich eine schwere Form eines Rebound-Effekts in Form einer Dermatitis mit intensiver Rötung, Stechen und Brennen entwickeln, die sich über den ursprünglich behandelten Bereich hinaus erstrecken kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist größer, wenn empfindliche Hautstellen wie das Gesicht oder Flexuren behandelt werden. Treten die Beschwerden innerhalb von Tagen oder Wochen nach erfolgreicher Behandlung auf, besteht der Verdacht auf eine Absetzreaktion. Die erneute Anwendung sollte nur mit Vorsicht erfolgen und es ist in diesen Fällen fachärztlicher Rat einzuholen oder eine andere Art der Behandlung zu erwägen.

Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Butylhydroxyanisol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Econazol ist ein Inhibitor der Enzyme CYP3A4/2C9. Aufgrund der begrenzten systemischen Verfügbarkeit bei einer Anwendung auf der Haut ist das Auftreten klinisch relevanter Interaktionen unwahrscheinlich. Es wurde jedoch für orale Antikoagulanzien berichtet. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzien wie Warfarin oder Acenocoumarol einnehmen, ist deshalb Vorsicht angeraten und der antikoagulatorische Effekt muss überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten oder gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EPIPEVISONE Creme bei Schwangeren vor.

Andere epidemiologische Daten sind nicht verfügbar.
Während der Schwangerschaft soll die Anwendung von EPIPEVISONE nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung, so kurz wie möglich und nicht auf größeren Hautarealen erfolgen. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Econazolnitrat
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Econazol während der Schwangerschaft vor.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Die systemische Aufnahme von Econazol nach topischer Anwendung auf intakter Haut ist beim Menschen gering (< 10 %).

Triamcinolonacetonid
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Begrenzte Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass bis zu 5 % von topisch auf der Haut angewendetem Triamcinolon beim Menschen systemisch aufgenommen wird.

Andere Glucokortikoide
Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucokortikoiden während der Schwangerschaft kann es zu intrauteriner Wachstumsretardierung des Kindes kommen. Glucokortikoide führten im Tierexperiment zu Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Weiterhin wird aufgrund von epidemiologischen Studien in Verbindung mit Tierexperimenten diskutiert, dass eine intrauterine Glucokortikoidexposition zur Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter beitragen könnte.
Werden Glucokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Stillzeit

Econazolnitrat
Es ist nicht bekannt, ob topisch angewendetes Econazol/Metabolite in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Econazol in die Muttermilch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Triamcinolonacetonid
Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu Triamcinolon in der Stillzeit identifiziert. Es ist nicht bekannt, ob topisch angewendetes Triamcinolon ausreichend systemisch resorbiert wird, um in der Muttermilch nachweisbar zu sein.

Andere Glucokortikoide
Andere Glucokortikoide gehen in die Muttermilch über.

EPIPEVISONE darf in der Stillzeit nur kleinflächig und nicht an der Brust angewendet werden.

Fertilität

Econazolnitrat
Die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien zur Reproduktion zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Triamcinolonacetonid
Es liegen keine belastbaren Daten vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der EPIPEVISONE Creme wurde an 182 Erwachsenen, die an 4 klinischen Studien teilnahmen, evaluiert. Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz ≥ 1 %: Gefühl von Hautbrennen (1,6 %) und Hautirritation (1,6 %).

Die Sicherheit der EPIPEVISONE Creme wurde des Weiteren an 101 Kindern (Alter: 3 Monate bis 10 Jahre), die an 1 klinischen Studie teilnahmen, evaluiert. Die in dieser Studie am häufigsten berichtete Nebenwirkung mit einer Inzidenz ≥ 1 % war Erythem (1 %).

Das Sicherheitsprofil von EPIPEVISONE ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich.

Die untenstehende Tabelle stellt die bei der Anwendung von EPIPEVISONE Creme sowohl in den klinischen Studien (Erwachsene oder Kinder) als auch nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen dar, einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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)

Bei großflächiger und/oder länger dauernder (länger als 2–4 Wochen) lokaler Anwendung eines mittelstark wirksamen Kortikosteroids und besonders unter Okklusivbedingungen oder Anwendung in Hautfalten sind lokale Hautveränderungen wie Atrophien, Teleangiektasien, Striae distensae, Steroidakne, rosaceaartige (periorale) Dermatitis, Hypertrichose und Depigmentierung sowie eine Suppression der Nebennierenrindenfunktion nicht auszuschließen, besonders bei Kindern. Die Hautatrophie kann nach Beendigung der Therapie persistieren.

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

EPIPEVISONE ist ein Arzneimittel zur Anwendung auf der Haut. Kortikosteroide, einschließlich Triamcinolon, die auf der Haut angewendet werden, können in ausreichenden Mengen resorbiert werden, um systemische Auswirkungen zu haben.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeitskategorien	
	häufig	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gefühl von Hautbrennen, Hautirritation, Erythem*	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythem**, Hautatrophie, Juckreiz, Hautablösung, Hautstriae, Teleangiektasien, Absetzreaktionen – Hautrötung, die sich über den ursprünglich betroffenen Bereich hinaus erstrecken kann, Gefühl des Brennens oder Stechens, Juckreiz, abschälende Haut, nässende Pusteln (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Applikationsstelle, Schwellung an der Applikationsstelle

* Die Nebenwirkung wurde nur bei Kindern häufig berichtet.
** Die Häufigkeit „nicht bekannt“ bezieht sich nur auf Erwachsene.

Bei akzidenteller Einnahme sollten an Symptomen ausgerichtete Maßnahmen ergriffen werden. Bei akzidenteller Applikation am Auge sollte eine sofortige gründliche Spülung von Auge und Konjunktivalsack unter schwach laufendem Wasserstrahl oder mit physiologischer Kochsalzlösung bei gespreizten Lidern vorgenommen werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Symptome anhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antimykotika zur topischen Anwendung, Imidazol- und Triazol-Derivate, Kombinationen
ATC-Code: D01AC20

Econazolnitrat

Wirkmechanismus
Econazolnitrat verursacht Schäden an den Membransystemen der Pilzzellen, was zu einer Erhöhung der Permeabilität führt. Der Wirkort ist höchstwahrscheinlich die ungesättigte Fettsäure-Acrylgruppe der Membranphospholipide.

PK/PD Beziehung
Die PK/PD-Beziehung von Econazol und den Azolen allgemein ist kaum verstanden, und die Kenntnisse über die Pharmakokinetik sind insgesamt gering.

Resistenzmechanismen
Resistenzen scheinen sich bei Azolen nur langsam zu entwickeln. Ursache sind häufig verschiedene genetische Mutationen. Beschriebene Mechanismen sind eine Überexpression von *ERG11*, das für das Zielenzym Lanosterin-14α-demethylase kodiert und Punktmutationen in *ERG11,* die zu einer verminderten Ziel-Affinität und/oder Transporter-Überexpression mit nachfolgend erhöhtem Efflux von Azolverbindungen führen.
Resistenzen und Therapieversagen wurden häufig bei HIV-Patienten mit oropharyngealen *Candida*-Infektionen beobachtet, großangelegte Erhebungen deuten jedoch nicht darauf hin, dass Resistenzen gegen pathogene Hefen zunehmen.
Wenngleich Kreuzresistenzen zwischen den verschiedenen Klassen der Azolantimykotika bei *Candida* spp. berichtet wurden, impliziert eine Resistenz gegenüber einem Antimykotikum einer Azolklasse nicht unbedingt eine Resistenz gegenüber anderen Azolen.

Grenzwerte (Breakpoints)
Für Econazol wurden keine interpretierbaren Grenzwerte durch EUCAST oder das CLSI erstellt. Sie wurden unter den Azolen nur für Fluconazol und Itraconazol ermittelt. Bei der Etablierung von Grenzwerten kommt erschwerend hinzu, dass die MHKs (Minimale Hemmkonzentrationen) in Abhängigkeit von Inokulationsmenge, Inkubationstemperatur und Kulturmedium stark variieren, dass die Pharmakokinetik nicht genau bekannt ist und eine mangelnde Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischem Ansprechen besteht.

In Ermangelung etablierter Grenzwerte für Econazol werden in Publikationen zur Econazol-Empfindlichkeit häufig folgende Konsensus-Breakpoints angegeben: < 0,5 für empfindliche Organismen, 0,5–8 für mittlere Empfindlichkeit und > 8 für resistente Organismen. Die Prozentangaben zu resistenten Organismen in Tabelle 1 folgen dieser Konvention.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Econazolnitrat zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Econazolnitrat anzustreben.

Die Empfindlichkeitsdaten in Tabelle 1 zeigen, dass Econazol das Wachstum vieler *Candida*-spp.-Isolate hemmt. MHK_{90}-Werte von < 4 µg/ml wurden für *Candida albicans, C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* und *C. krusei* berichtet. Unter den *Candida* spp. variierte die Spanne der MHK-Werte sowohl zwischen den Studien, als auch innerhalb einiger Studien beträchtlich. Der niedrigste MHK-Wert aus einer Sammlung von 420 *Candida albicans*-Isolaten betrug 0,03 µg/ml. MHK-Werte > 8 wurden für *Candida albicans, C. glabrata* und *C. tropicalis* ermittelt. *Candida glabrata*, *C. tropicalis* und *C. krusei* gelten im Ver-

Tabelle 1: *In-Vitro*-Empfindlichkeit pathogener Pilze gegen Econazol

	Anzahl Isolate	MHK-Spanne [µg/ml]	MHK_{50} [µg/ml]	MHK_{90} [µg/ml]	Resistente Isolate[a] [%]	Referenzen
Pathogene Hefen						
Candida albicans	73	0,03–15			–[b]	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
Candida albicans	215	1–16	4	4	3,25	Drago et al., 2000
Candida albicans	48	–	–	–	14,6	Carrillo-Munoz et al., 2001
Candida albicans	420	–	–	0,03	0	Richter et al., 2005
Candida parapsilosis	22	0,03–3,75	–	–	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
Candida parapsilosis	4	2–4	–	–	0	Drago et al., 2000
Candida parapsilosis	30	–	–	4	0	Richter et al., 2005
Candida glabrata	16	0,03–10	–	–	–[b]	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
Candida glabrata	84	–	–	–	3,6	Arias et al., 1996
Candida glabrata	44					Drago et al., 2000
Candida glabrata	21	–	–	–	9,5	Carrillo-Munoz et al., 2001
Candida glabrata	112	–	–	0.5	0	Richter et al., 2005
Candida tropicalis	21	0,31–10	–	–	–[b]	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
Candida tropicalis	12	2–8	4	4	0	Drago et al., 2000
Candida tropicalis	8	–	–	4	0	Richter et al., 2005
Candida krusei	13	0,15–5	–	–	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
Candida krusei	20	–	–	–	70	Carrillo-Munoz et al., 2001
Candida krusei	12	–	–	4	0	Richter et al., 2005
Trichosporon spp.	1	0,015	–	–	0	Richter et al., 2005

[a] Resistenz definiert gemäß dem in der Literatur etablierten Konsensus von > 8 µg/ml
[b] Die berichteten Daten erlauben keine Bestimmung des Prozentsatzes resistenter Isolate.

gleich zu anderen *Candida*-Spezies gegenüber Azolen als intrinsisch weniger empfindlich. Dennoch wurde für 112 *C.-glabrata*-Isolate ein MHK_{90}-Wert von 0,5 µg/ml gemessen. Begrenzte Daten zu *Trichosporon* spp. zeigen eine *In-vitro*-Wirksamkeit von Econazol.

Triamcinolonacetonid
Triamcinolonacetonid ist ein fluoriertes Glucokortikoid, das im Tierversuch eine etwa 40-fach stärkere Kortikoidwirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Cortisol besitzt. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente fehlt dagegen nahezu vollständig. Die Substanz diffundiert wie alle Glucokortikoide durch Zellmembranen und bindet an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Der Hormon-Rezeptorkomplex wird anschließend in den Zellkern übernommen und induziert die Biosynthese spezifischer Proteine, die die hormontypischen Zellleistungen vermitteln. Triamcinolonacetonid wird in der Leber wesentlich langsamer als das physiologisch gebildete Cortisol metabolisiert. Es wirkt als Kortikoid entzündungshemmend, juckreizstillend, vasokonstriktorisch und antiallergisch. Um die Wirkpotenz und/oder klinische Wirksamkeit topischer Kortikosteroide zu vergleichen und vorauszusagen, werden verschiedene Labormethoden einschließlich vasokonstriktorischer Assays verwendet. Es gibt einige Belege, die darauf hinweisen, dass beim Menschen zwischen der vasokonstriktorischen Potenz und der therapeutischen Wirksamkeit eine erkennbare Korrelation besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Econazol

Resorption
Die systemische Aufnahme von Econazol nach der topischen Anwendung auf intakter Haut beim Menschen ist gering (< 10 %). Econazolnitrat penetriert in alle Schichten der Epidermis und Dermis. Obwohl das meiste Econazolnitrat nach Applikation einer 1%igen Creme auf der Hautoberfläche zurückbleibt (annähernd 90 %), überschreiten die im Stratum corneum gefundenen Konzentrationen die minimalen Hemmkonzentrationen für Dermatophyten. In den mittleren Schichten der Dermis werden noch Hemmkonzentrationen erreicht.
Mittlere maximale Spitzenplasma-/Serumkonzentrationen von Econazol und/oder seinen Metaboliten wurden 1 bis 2 Tage nach der Applikation beobachtet und betrugen < 1 ng/ml bei auf intakter Haut aufgetragener 2%iger Creme und 20 ng/ml bei auf abgelöster Haut aufgetragener 2%iger Creme. Die perkutane Resorption von Econazolnitrat wird durch den vasokonstriktorischen Effekt von lokal appliziertem Triamcinolonacetonid verlangsamt.

Verteilung
Econazol und/oder seine Metaboliten sind im systemischen Kreislauf zum größten Teil (> 98 %) an Serumproteine gebunden.

Biotransformation
Das in den systemischen Kreislauf gelangte Econazol wird zum größten Teil durch Oxidation des Imidazolrings metabolisiert, gefolgt von O-Dealkylierung und Glukuronidierung.

Elimination
Econazol und seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden.

Triamcinolon

Resorption
Das Ausmaß der perkutanen Resorption topischer Kortikosteroide wird durch viele Faktoren einschließlich des Trägers, der Integrität der epidermalen Barriere und der Anwendung von Okklusivverbänden bestimmt. Topische Kortikosteroide können von gesunder intakter Haut resorbiert werden. Entzündung und/oder andere Krankheitsprozesse in der Haut erhöhen die perkutane Resorption. Okklusivverbände erhöhen die perkutane Resorption erheblich. Daher können Okklusivverbände eine nützliche therapeutische Ergänzung bei der Behandlung resistenter Dermatosen sein (siehe Abschnitt 4.2).

Begrenzte Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass beim Menschen bis zu 5 % von topisch auf der Haut angewendetem Triamcinolon systemisch aufgenommen wird, unter Okklusivverbänden ca. 10 %.

Verteilung
Nach der perkutanen Resorption verläuft die Pharmakokinetik topischer Kortikosteroide ähnlich wie die systemisch angewendeter Kortikosteroide. Kortikosteroide werden in unterschiedlichem Ausmaß an Proteine gebunden.

Biotransformation
Kortikosteroide werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Elimination
Kortikosteroide werden über die Nieren ausgeschieden. Einige topische Kortikosteroide und ihre Metaboliten werden auch mit der Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Econazol
Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.
Akute Toxizitätsstudien weisen auf eine breite Sicherheitsspanne hin. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde bei hohen Dosen (50 mg/kg/Tag) die Leber als Zielorgan mit minimaler Toxizität und kompletter Erholung identifiziert.
Es wurden weder signifikante topische Toxizität, Phototoxizität, lokale dermale Reizung, vaginale Reizung noch Sensitivierung festgestellt. Mit der Creme-Formulierung wurde lediglich eine leichte Augenreizung beobachtet.

Genotoxizität
In verschiedenen Testsystemen wurden entweder keine oder nur begrenzte genotoxische Effekte (strukturelle Chromosomenabweichungen) nachgewiesen. Basierend auf der Gesamtbeurteilung dieser Daten und der indizierten Art der Anwendung, einschließlich der sich daraus ergebenden minimalen systemischen Exposition gegenüber Econazol, wird die Relevanz für den Menschen als gering bewertet.

Karzinogenität
Aufgrund des kurzen Verlaufs der empfohlenen klinischen Therapie sowie des Fehlens eines signifikanten genotoxischen Potenzials, das eine Tumorbildung auslösen oder fördern könnte, wurden keine Studien zum karzinogenen Potenzial von Econazol durchgeführt. Die klinische Relevanz ist unklar.

Reproduktionstoxizität
Mit Econazolnitrat wurde eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität, Teratogenität, peri- und postnatalen Entwicklung an Kaninchen, Mäusen und Ratten durchgeführt. Es wurden Dosierungen bis zu 160 mg/kg KM oral verabreicht. Es gab keine Hinweise auf teratogene Effekte oder Störungen der Organogenese.

Die niedrige neonatale Überlebensrate und fetale Toxizität von Tieren wird mit der maternalen Toxizität assoziiert. Bei subkutanen Dosen von 20 mg/kg/Tag und oralen Dosen von 10 mg/kg/Tag wurde bei Nagetieren Fetotoxizität festgestellt. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Ergebnisse der Reproduktionsstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Econazolnitrat geht bei Ratten in die Muttermilch über und wurde in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen.

Triamcinolon
Wie bei anderen Kortikosteroiden auch, nimmt die Letalität in Tiermodellen mit der Länge der Exposition zu, wobei die Haupttodesursache eine generalisierte Septikämie ist, die wahrscheinlich auf die Suppression der Immunreaktionsmechanismen der Tiere zurückzuführen ist.

Genotoxizität
In-vitro-Tests (AMES und CHO-HGPRT) bis 1000 µg/ml mit und ohne S9-Aktivierung verliefen klar negativ. *In-vivo*-Tests liegen nicht vor. Die *In-vivo*-Testung anderer Glucokortikoide (Knochenmarksmikrokerntest) verlief negativ. Insgesamt ist somit für Triamcinolon kein genotoxisches Potential erkennbar.

Karzinogenität
In einer 104-wöchigen Trinkwasserstudie mit männlichen Ratten führte Triamcinolonacetonid in einer toxischen Dosis von ~ 5 µg/kg zu einer erhöhten Inzidenz hepatozellulärer Adenome und kombinierter Adenome/Karzinome. Diese Befunde wurden als Klasseneffekt eingestuft, an dem vermutlich Glucokortikoidrezeptoren beteiligt sind. Weitere belastbare oder relevante Daten zur Karzinogenität liegen nicht vor. Die klinische Relevanz ist unklar.

Reproduktionstoxizität

Glucokortikoide
Glucokortikoide induzierten in Tierversuchen mit verschiedenen Spezies teratogene Effekte (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Bei Ratten wurden eine Verlängerung der Gestation sowie eine erschwerte Geburt beobachtet. Darüber hinaus waren die Überlebensrate, das Geburtsgewicht sowie die Gewichtszunahme der Nachkommen reduziert. Die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt. Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von Glucokortikoiden in therapeutischen Dosen während der Gestation zu

einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glucokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Triamcinolon
Triamcinolon wurde bei Gabe (im humantherapeutischen Bereich und darüber) an trächtige Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hamster bei den Nachkommen mit Gaumenspalten und bei Ratten mit pulmonaler Hypoplasie assoziiert. Bei nicht-humanen Primaten war die Gabe von Triamcinolon (in Dosen vom < 1- bis zum 20-Fachen der klinischen Dosis) mit Störungen des Zentralnervensystems, Neuralrohrdefekten, kraniofazialen und skelettalen Anomalien und Wachstumsverzögerung verbunden.

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen keine belastbaren Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyethylenglycol-200/300/400/1500-(mono,di)stearate/palmitate
Ethylenglycol-(mono,di)stearat/palmitat
Macrogolglycerololeate (Ph. Eur.)
Dickflüssiges Paraffin
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Benzoesäure
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis 2 Jahre, nach Anbruch 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 25 g Creme
Tube mit 50 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

6127189.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt