

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pevisone - Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

100 g Creme enthalten: 1,00 g Econazolnitrat
 0,10 g Triamcinolonacetonid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Pevisone enthält 30 mg Benzoesäure in jeder Tube mit 15 g Creme, was 2 mg/g Creme entspricht.

Dieses Arzneimittel enthält Benzoesäure und butyliertes Hydroxyanisol (E320).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, weiche Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pevisone - Creme ist zur Behandlung von Hautinfektionen, ausgelöst durch Dermatophyten oder *Candida* spp., bei denen entzündliche Symptome prominent sind indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Pevisone wird nicht öfters als zweimal täglich, vorzugsweise morgens und abends auf die erkrankten Hautstellen dünn aufgetragen und leicht eingerieben.

Dauer der Behandlung:

Pevisone 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.

Art der Anwendung:

Zur Anwendung auf der Haut.

Eine Langzeitanwendung (länger als eine Woche), eine Anwendung auf größeren Hautflächen (mehr als 20% der Körperoberfläche) und eine Anwendung unter Okklusivbedingungen (Pflaster, Windeln etc.), besonders bei Kindern, darf nicht erfolgen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Jugendliche und Kinder (ab 2 Jahren)

Bei Jugendlichen und Kindern soll Pevisone nur kleinflächig (auf weniger als 10% der Körperoberfläche) angewendet werden. Auf Grund der verstärkten Resorption der Kortikosteroide ist Pevisone möglichst nur kurzfristig und kleinflächig anzuwenden.

Säuglinge und Kleinkinder (unter 2 Jahren)

Pevisone darf bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Pevisone darf bei spezifischen Hautprozessen (Lues, Tbc), Viruserkrankungen der Haut (z. B. Varizellen, Gürtelrose, Herpes simplex), an frischen Vakzinationseinstichstellen bzw. Vakzinationsreaktionen, rosaceaartiger (perioraler) Dermatitis, Rosacea, Akne und bei primär eitrigen Hautinfektionen nicht angewendet werden.
- Anwendung auf größeren Hautflächen (mehr als 20% der Körperoberfläche) oder Langzeitanwendung (länger als 1 Woche).
- Anwendung unter Okklusivverbänden.
- Anwendung am Auge, im Mund oder auf Schleimhäuten.
- Säuglinge und Kleinkinder (unter 2 Jahren).
- Anwendung an der Brust einer stillenden Mutter.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Reaktionen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeit oder chemische Reaktion zurückzuführen sind, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Pevisone ist nur zur äußeren Anwendung bestimmt und darf nicht am Auge, im Mund oder auf Schleimhäuten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es ist darauf zu achten, Pevisone nur auf intakte Haut aufzutragen. Pevisone sollte nicht auf Augenlider, atrophische Haut, auf Wunden und Ulcera aufgetragen werden. Pevisone sollte im Gesicht nur mit Vorsicht und kurzfristig angewendet werden, um Hautveränderungen zu vermeiden.

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.

Pevisone darf nicht großflächig (auf mehr als 20% der Körperoberfläche) angewendet werden.

Kortikosteroide, die auf die Haut aufgetragen werden, können in ausreichenden Mengen aufgenommen werden, um systemische Wirkungen, wie eine Suppression der Nebennierenrinde, zu verursachen. Die systemische Aufnahme kann durch mehrere Faktoren, wie die Verwendung von Okklusivverbänden (Windeln können wie ein Okklusivverband wirken - deshalb sollten während der Behandlung nur Stoffwindeln in Verbindung mit Stoffhöschen verwendet werden), das Auftragen der Creme auf große Flächen der Haut oder auf Hautdefekte sowie eine verlängerte Anwendung, beeinflusst werden. Wegen möglicher Kortikoid-Schäden (Atrophie, Teleangiektasien, Striae) muss die Medikationsdauer auf 1 Woche beschränkt werden.

Kinder und Jugendliche können aufgrund des größeren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Körpergewicht eine höhere Empfindlichkeit gegenüber einer topisch Kortikosteroid-induzierten Suppression der HPA (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren) - Achsen und dem Cushing's Syndrom aufweisen, als Erwachsene. Bei der Anwendung von Pevisone bei Kindern und Jugendlichen ist Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, falls Symptome einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse oder eines Cushing-Syndroms auftreten.

Wiederholte und/oder verlängerte Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann bei Patienten in der periorbitalen Region Katarakt, okuläre Hypertonie oder ein erhöhtes Risiko für ein Glaukom verursachen.

Ebenso sollte eine zu lange Anwendung auf dünner Haut und im Gesicht vermieden werden.

Die Applikation von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Ausdünnung der Haut, zu Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Rosacea, periorale Dermatitis, Akne, exanthematischen Hautblutungen (Purpura), Hypertrichose und zu verzögerter Wundheilung führen.

Topische Kortikosteroide können das Risiko für dermatologische Superinfektionen oder opportunistische Infektionen erhöhen.

Um weitere Infektionen zu vermeiden, sind nach der Anwendung die Hände zu waschen und gründliche Hygienemaßnahmen einzuhalten.

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.

Pevisone enthält Benzoessäure und butyliertes Hydroxyanisol

Pevisone enthält 30 mg Benzoessäure in jeder Tube mit 15 g Creme, was 2 mg/g Creme entspricht. Benzoessäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Butylisiertes hydroxyanisol (E320) 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 bekannter Inhibitor von CYP3A4/2C9. Trotz begrenzter systemischer Verfügbarkeit nach Anwendung auf der Haut ist es möglich, dass klinisch relevante Interaktionen auftreten. Eine

Interaktion wurde bei Patienten, die orale Antikoagulanzen, wie Warfarin und Acenocoumarol angewendet haben, berichtet. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten und eine häufigere Überwachung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol ist angezeigt. Während der Behandlung mit Pevisone und nach Behandlungsende kann eine Anpassung der Dosierung des oralen Antikoagulanzen erforderlich sein.

Bei Einhaltung der Dosierungsrichtlinien sind Wechselwirkungen durch systemische Resorption mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln nicht zu erwarten.

Eine gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel zur Anwendung auf der Haut wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pevisone - Creme

Es gibt keine adäquaten, kontrollierten Studien bzw. epidemiologischen Daten zu den Nebenwirkungen von Pevisone während der Schwangerschaft.

Pevisone darf im ersten Drittel der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Arzt es für das Wohlergehen der Patientin als notwendig erachtet. Im zweiten und dritten Trimenon einer Schwangerschaft darf Pevisone nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt. Arzneimittel dieser Klasse dürfen nicht in großen Mengen, auf großen Hautpartien oder über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Die Dosis ist so niedrig wie möglich zu halten.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Fetotoxizität bei der Anwendung von Econazol und Teratogenität bei Anwendung von Triamcinolon – siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Glukokortikoide

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

Econazolnitrat

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 systemisch beim Menschen aufgenommen wird.

Stillzeit

Pevisone – Creme

Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien zur topischen Anwendung von Pevisone - Creme während der Stillzeit. Es ist nicht bekannt, ob es durch eine gleichzeitige topische Anwendung von Pevisone – Creme auf der Haut zu einer ausreichenden systemischen Absorption kommen kann, die zu einer nachweisbaren Menge in der Muttermilch führt. Vorsicht ist angezeigt, wenn Pevisone- Creme von stillenden Müttern angewendet wird.

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

Econazolnitrat

Nach oraler Gabe von Econazolnitrat an laktierende Ratten wurden Econazol und/oder seine Metaboliten in der Milch ausgeschieden und waren in den säugenden Jungen nachweisbar. Es ist nicht bekannt, ob topisch angewendetes Econazolnitrat beim Menschen systemische Absorption von Econazol nach sich ziehen kann, die ausreicht, um nachweisbare Mengen in der Muttermilch zu produzieren.

Triamcinolonacetonid

Es liegen keine tierexperimentellen Studien vor, die für die Anwendung von Triamcinolon während der Stillzeit relevant wären. Es ist nicht bekannt, ob die topische Anwendung von Triamcinolon auf der Haut eine systemische Absorption nach sich ziehen kann, die ausreicht, um nachweisbare Mengen in der Muttermilch zu produzieren.

Fertilität

Econazolnitrat

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

Triamcinolonacetonid

Es liegen keine nachweisbaren Daten vor.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Pevisone wurde bei 182 Erwachsenen in 4 klinischen Studien beurteilt. Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten ($\geq 1\%$) Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Brennen auf der Haut (1,6%) und Hautirritationen (1,6%).

Die Sicherheit von Pevisone wurde in einer klinischen Studie an 101 Kinder im Alter von 3 Monaten bis 10 Jahren beurteilt. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ($\geq 1\%$) war (mit einer Inzidenz in %): Erythem (1,0%).

Im Allgemeinen sind die Sicherheitsprofile von Pevisone für Erwachsene und Kinder ähnlich.

Einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen zeigt die folgende Tabelle Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Kinder oder Erwachsene) oder Erfahrungen nach Markteinführung, die bei der Anwendung von Pevisone berichtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Brennen der Haut, Hautirritation, Erythem*		Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythem**, Hautatrophie, Juckreiz, Hautablösung, Hautstriae, Teleangiektasie, Sensibilisierungsreaktionen, Follikulitis, Rötung, Pusteln, gelegentliches Brennen	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 oder Schwellung an der Applikationsstelle	

* Erythem mit der Häufigkeit ‚häufig‘ betrifft Kinder

** Erythem mit der Häufigkeit ‚sehr selten‘ betrifft Erwachsene

Bei längerdauernder Anwendung und besonders unter Okklusivverband (Windeln können wie ein Okklusivverband wirken - deshalb sollten während der Behandlung nur Stoffwindeln in Verbindung mit Stoffhöschen verwendet werden) kann es zu Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, Follikulitis, Hypertrichosis, Pigmentverschiebung und perioraler Dermatitis kommen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Pevisone ist nur zur Anwendung auf der Haut geeignet. Kortikosteroide, einschließlich Triamcinolon, können in ausreichender Menge systemisch aufgenommen werden und systemische Wirkungen verursachen, wenn sie auf die Haut aufgetragen werden.

Akute Vergiftungen sind kaum zu erwarten, können aber speziell im Kindesalter durch akzidentelle Einnahme vorkommen. In diesem Fall erfolgt die Behandlung symptomatisch.

Symptome bei Intoxikationen:

Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Maßnahmen bei Intoxikationen:

Bei akzidenteller Applikation am Auge sollte eine sofortige gründliche Spülung von Auge und Konjunktivalsack unter schwach laufendem Wasserstrahl bzw. physiologischer Kochsalzlösung bei gespreizten Lidern vorgenommen werden. Falls die Symptome nicht abklingen, wird eine ärztliche Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: D01AC20

Wirkmechanismus

Econazolnitrat

Econazolnitrat verursacht Schäden an den Zellmembranen der Pilzzelle und führt zu einer erhöhten Permeabilität der Zelle. Subzelluläre Membranen werden im Cytoplasma beschädigt. Der Wirkort befindet sich dabei höchstwahrscheinlich am ungesättigten Fettsäure Acylrest der in den Membranen befindlichen Phospholipide.

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-14 α -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 2 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. Siehe Tabelle 2.

Die Empfindlichkeitsdaten in Tabelle 2 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 Vergleich zu anderen *Candida*-Spezies gegenüber Azolen als intrinsisch weniger empfindlich. Dennoch wurde für 112 *C. glabrata*-Isolate ein MHK₉₀-Wert von 0,5 µg/ml gemessen. Begrenzte Daten zu *Trichosporon spp.* zeigen eine In-vitro-Wirksamkeit von Econazol.

Tabelle 2: In-Vitro- Empfindlichkeit pathogener Pilze gegen Econazol

	Anzahl Isolate	MHK-Spanne [µg/ml]	MHK- [µg/ml]	MHK ₉₀ [µg/ml]	Resistente Isolate ^a [%]	Referenzen
Pathogene Hefen						
<i>Candida albicans</i>	73	0,03-15			- ^b	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida albicans</i>	215	1-16	4	4	3,25	Drago et al., 2000
<i>Candida albicans</i>	48	-	-	-	14,6	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida albicans</i>	420	-	-	0,03	0	Richter et al., 2005
<i>Candida parapsilosis</i>	22	0,03-3,75	-	-	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida parapsilosis</i>	4	2-4	-	-	0	Drago et al., 2000
<i>Candida parapsilosis</i>	30	-	-	4	0	Richter et al., 2005
<i>Candida glabrata</i>	16	0,03-10	-	-	- ^b	Carrillo-Munoz u.

						Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida glabrata</i>	84	-	-	-	3,6	Arias et al., 1996
<i>Candida glabrata</i>	44					Drago et al., 2000
<i>Candida glabrata</i>	21	-	-	-	9,5	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida glabrata</i>	112	-	-	0,5	0	Richter et al., 2005
<i>Candida tropicalis</i>	21	0,31-10	-	-	- ^b	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida tropicalis</i>	12	2-8	4	4	0	Drago et al., 2000
<i>Candida tropicalis</i>	8	-	-	4	0	Richter et al., 2005
<i>Candida krusei</i>	13	0,15-5	-	-	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida krusei</i>	20	-	-	-	70	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida krusei</i>	12	-	-	4	0	Richter et al., 2005
<i>Trichosporon spp.</i>	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.

Triamcinolonacetonid

Triamcinolonacetonid ist ein fluoriertes Glucokortikoid, das im Tierversuch eine etwa 40fach 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 Zelleistungen vermitteln. Triamcinolonacetonid wird in der Leber wesentlich langsamer als das physiologisch gebildete Cortisol metabolisiert und wirkt als Kortikoid entzündungshemmend und antiallergisch.

Triamcinolonacetonid hat vorwiegend entzündungshemmende, juckreizstillende und gefäßverengende Wirkung, charakteristisch für die topische Kortikosteroid-Klasse. Die pharmakologischen Wirkungen der topischen Kortikosteroide sind bekannt; jedoch sind die Mechanismen ihrer dermatologischen Wirksamkeit unklar. Es werden verschiedene Prüfmethode, einschließlich Vasokonstriktor Assays verwendet, um die Wirkstärken und / oder klinische Wirksamkeiten der topischen Kortikosteroide zu vergleichen. Es gibt einige Anzeichen, die darauf hinweisen, dass eine erkennbare Korrelation zwischen vasokonstriktorischer Wirkstärke und therapeutischer Wirksamkeit beim Menschen vorliegt.

Mikrobiologie

Econazol verfügt über ein breites Spektrum an antimykotischer Wirkung gegen Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze.

Auch wurde eine klinisch relevante Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Econazolnitrat

Resorption

Die systemische Aufnahme von Econazol ist nach der topischen Anwendung auf der Haut extrem niedrig (<10%). Im Durchschnitt wurden die Maximalwerte der Plasma/Serumkonzentrationen von Econazol und /oder seinen Metaboliten 1-2 Tage nach der Dosisverabreichung beobachtet und

betragen <1 ng/ml bei der auf der gesunden Haut applizierten 2% Hautcreme und 20 ng/ml bei der auf der beschädigten Haut applizierten 2% Hautcreme.

Obwohl nach dem Auftragen der 1% Creme das meiste Econazol an der Hautoberfläche verbleibt (ungefähr 90%), wurden Konzentrationen von Econazol im Stratum Corneum gefunden, die sowohl die minimale Hemmkonzentration für Dermatophyten übersteigt als auch die minimale Hemmkonzentrationen in der mittleren Dermis erreicht. Die perkutane Resorption von Econazolnitrat wird durch den vasokonstriktorisches Effekt von lokal appliziertem Triamcinolonacetonid verlangsamt.

Verteilung

Econazol und/oder seine Metabolite sind systemisch zum größten Teil (>98%) an Serum-Proteine 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 renal oder über die Fäzes ausgeschieden.

Triamcinolonacetonid

Resorption

Das Ausmaß der perkutanen Resorption von topischen Kortikosteroiden wird von vielen Faktoren, einschließlich des Trägerstoffes, der Integrität der epidermalen Barriere und der Verwendung von Okklusivverbänden bestimmt. Topische Kortikosteroide können von normaler, intakter Haut aufgenommen werden. Begrenzte Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass bis zu 5% von topisch auf der Haut angewendetem Triamcinolon systemisch beim Menschen aufgenommen wird. Okklusivverbände, Entzündungen und / oder andere Erkrankungsprozesse der Haut erhöhen die perkutane Resorption.

Verteilung

Sobald topische Kortikosteroide durch die Haut resorbiert werden, folgen sie einer Pharmakokinetik, die der von systemisch verabreichten Kortikosteroiden ähnelt.

Kortikosteroide sind in unterschiedlichem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Kortikosteroide werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Elimination

Kortikosteroide werden durch die Nieren ausgeschieden. Einige der topischen Kortikosteroide und ihre Metaboliten werden auch über die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Econazol

Karzinogenität und Mutagenität

Für Econazolnitrat liegen keine Studien zum karzinogenen Potential vor.

In verschiedenen Testsystemen wurden entweder keine oder nur begrenzte genotoxische Effekte (strukturelle Chromosomenabweichungen) nachgewiesen.

Reproduktionstoxizität

Bei subkutanen Dosen von 20 mg/kg/Tag und oralen Dosen von 10 mg/kg/Tag wurde bei Nagetieren Fetotoxizität festgestellt.

Triamcinolon

Karzinogenität und Mutagenität

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Triamcinolon wurde bei Ratten die Entstehung von Lebertumoren festgestellt. Diese Befunde wurden als Klasseneffekt eingestuft. In-vitro-Tests lassen für Triamcinolon kein genotoxisches Potential erkennen.

Reproduktionstoxizität

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 und Wachstumsverzögerung in Verbindung gebracht. Bei nicht-humanen Primaten war die Gabe von Triamcinolon (in Dosen vom < 1 bis zum 20fachen der klinischen Dosis) mit Störungen des Zentralnervensystems, Neuralrohrdefekten, kraniofazialen und skelettalen Anomalien und Wachstumsverzögerung verbunden.

Fertilität

Es sind keine verifizierbaren Daten verfügbar.

Trächtigkeit

Es sind keine verifizierbaren Daten verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoesäure (E210), Butylhydroxyanisol (E320), Pegoxol 7 Stearat, Peglicol 5 Oleat, Paraffin, Dinatrium Edetat Dihydrat, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen der Tube 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Innenlackierung und PP-Schraubverschluss zu 15 g Creme.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Karo Pharma AB, 103 24 Stockholm, Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-19289

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.03.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.