

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Batrafen® S 10 mg/g Shampoo

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Shampoo enthält 10 mg Ciclopirox.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Shampoo.

Fast farblose bis gelbliche, durchscheinende Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Batrafen S 10 mg/g Shampoo ist für die Behandlung der seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

Zu Beginn der Behandlung der Symptome einer seborrhoischen Dermatitis wird Batrafen S 10 mg/g Shampoo je nach Schweregrad ein- bis zweimal wöchentlich für eine Dauer von vier Wochen auf der Kopfhaut angewendet.

Die Behandlung kann zur nachfolgenden Symptomprophylaxe für weitere 12 Wochen fortgesetzt werden.

Auf das angefeuchtete Haar und die Kopfhaut wird der Inhalt einer Verschlusskappe (ungefähr 5 ml) Batrafen S 10 mg/g Shampoo eingeschäumt und der Schaum gründlich in die Kopfhaut einmassiert. Bei längerem als schulterlangem Haar werden bis zu zwei Verschlusskappen (ungefähr 10 ml) verwendet. Nach einer Einwirkzeit von ungefähr 3 Minuten wird Batrafen S 10 mg/g Shampoo mit Wasser ausgespült.

Die fortlaufende Anwendung von Batrafen S 10 mg/g Shampoo ist auf eine Dauer von höchstens 16 Wochen beschränkt.

Es liegen noch keine Erfahrungen zu einer Anwendung bei Kindern vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ciclopirox, Ciclopirox-Olamin oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass der Kontakt von Batrafen S 10 mg/g Shampoo mit den Augen zu vermeiden ist. Sollte das Produkt aus Versehen in die Augen gelangen, sind diese mit reichlich Wasser zu spülen.

Benzoesäure und Natriumbenzoat können leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen.

Falls es nach einer längeren Anwendung des Arzneimittels zu Reizungen oder zu einer Sensibilisierung kommen sollte, ist die Behandlung abzubrechen und eine andere zweckdienliche Therapie einzuleiten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Ciclopirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung und Geburt schließen. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten über mögliche Langzeitfolgen auf die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Batrafen S 10 mg/g Shampoo schwangeren Frauen verordnet wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ciclopirox beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Stillende Frauen sollten daher Batrafen S 10 mg/g Shampoo nicht anwenden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Hautreaktionen an der Anwendungsstelle wie Reizung und Ekzem, subjektive Beschwerden wie Brennen und Jucken, Störungen am Haar wie zum Beispiel leichter Haarausfall oder Verfärbungen, verfilztes oder stumpfes Haar, leicht trockenes Haar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): allergische Kontaktdermatitis.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es sind jedoch keine nennenswerten systemischen Wirkungen zu erwarten, falls Batrafen S 10 mg/g Shampoo zu häufig angewendet wird. Sollte Batrafen S 10 mg/g Shampoo versehentlich eingenom-

men worden sein, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum,
ATC-Code: D01A E14 (Andere Antimykotika zur lokalen Anwendung).

Ciclopirox ist ein Breitband-N-Hydroxypyridon-Antimykotikum mit fungizider Wirkung gegen pathogene Dermatophyten, Schimmelpilze und Hefen, einschließlich *Pityrosporum ovale*, die als eine der Hauptursachen der seborrhoischen Dermatitis gelten. Präklinische Studien haben eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve gezeigt, die darauf hinweist, dass die Substanz nicht nur über eine fungistatische, sondern auch über eine fungizide Wirkung, einen günstigen pH-Wert, eine lange Wirkdauer, einen geringen Einfluss von Protein auf die Hemmkonzentrationen, eine gute Penetration in tiefere Schichten der Epidermis sowie über eine zusätzliche antibakterielle Wirkung sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien verfügt.

Untersuchungen des Einflusses von Ciclopirox-Shampoo auf die Lebensfähigkeit von *Pityrosporum ovale* in einem Modell an exzidiierter Rückenhaut von Schweinen haben gezeigt, dass das Shampoo schon nach einem kurzen Behandlungszeitraum wirksam ist. Untersuchungen zur Penetration in das Stratum corneum (Hornschicht) von exzidiierter Schweinehaut haben gezeigt, dass eine kurze Einwirkungszeit von medizinischem Ciclopirox-Shampoo ausreicht, um wirksame Arzneimittelkonzentrationen bis in tiefere Schichten der Hornhaut zu erreichen.

In-vivo-Untersuchungen haben die Wirksamkeit von Ciclopirox bei einer experimentellen Dermatophytose beim Meerschweinchen bestätigt. Ciclopirox zeigte eine deutliche dosisabhängige Wirkung gegen Infektionen mit *Microsporum canis* und *Trichophyton mentagrophytes*.

Es wurde ein schneller Wirkungseintritt beobachtet.

Die Wirkungsweise ist sehr komplex, da sie auf eine Vielzahl metabolischer Prozesse in der Pilzelle abzielt. Anders als die meisten Antimykotika hat Ciclopirox keine negative Wirkung auf die Ergosterol-Biosynthese. Der wesentliche Wirkmechanismus in den Pilzzellen basiert auf einer hohen Affinität von Ciclopirox zu trivalenten Metallkationen wie Fe^{3+} . Das Abfangen dieser essenziellen enzymatischen Co-Faktoren führt zu einer Hemmung von Enzymen, wie z.B. Cytochromen, die an den mitochondrialen Elektronentransportprozessen im Verlauf der Energieproduktion beteiligt sind. Außerdem wird die Aktivität von Katalase und Peroxidase, welche für den intrazellulären Abbau von toxischen Peroxiden zuständig sind, in Gegenwart der Substanz stark vermindert. Als Folge hiervon beeinträchtigt Ciclopirox den Pilzmetabolismus durch seine negative Wirkung auf Transportmechanismen, die in der Zellwand des Pilzes lokalisiert sind. Diese besondere Wirkungsweise von Ciclopirox weist darauf hin, dass ein minimales

Risiko für die Entwicklung einer Resistenz besteht, und sie minimiert das Risiko einer Kreuzresistenz mit anderen antimykotisch wirksamen Substanzen, wie zum Beispiel Azolen und Allylaminen.

Ciclopirox besitzt entzündungshemmende Eigenschaften. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Ciclopirox die Bildung von Entzündungsmediatoren des Cyclooxygenase- und des 5'-Lipoxygenase-Stoffwechsels hemmt. Ciclopirox zeigt auch *in vivo* entzündungshemmende Wirkungen bei Tieren, die sich im UV-Erythem-Modell bei Probanden bestätigt haben. Die entzündungshemmende Wirkung kann die Heilung bestimmter Hautinfektionen durch Pilze wie der seborrhoischen Dermatitis begünstigen.

Insgesamt 1.189 Patienten mit einer seborrhoischen Dermatitis wurden vier Wochen lang im Rahmen von drei vehikelkontrollierten Doppelblindstudien behandelt. Dabei wurden vier Krankheitsanzeichen und -symptome (Status, Schuppenbildung, Entzündung, Jucken) als Wirksamkeitsvariablen verwendet und zu zwei abgeleiteten, wesentlichen Wirksamkeitskriterien („nahezu symptomfrei“ und „symptomfrei“) zusammengefasst. Eine völlige Symptombefreiheit wurde mit dem Shampoo bei einmal wöchentlicher Anwendung bei 17,2 % bzw. bei zweimal wöchentlicher Anwendung bei 21,3 % der Patienten erreicht. Symptomfrei oder nahezu symptomfrei waren 44,2 % (bei einmal wöchentlicher Anwendung) bzw. 52,5 % der Patienten (bei zweimal wöchentlicher Anwendung).

In einer Fortführung der oben genannten klinischen Studie zur akuten Behandlung der seborrhoischen Dermatitis wurde gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie mit einmal wöchentlicher Anwendung nur bei 16 % der Patienten zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung führte, verglichen mit 36 % in den Fällen, in denen ein Shampoo ohne Wirkstoff verwendet wurde.

Insgesamt 737 Probanden wurden in eine doppelblinde Studie randomisiert, bei der die Wirksamkeit einer zweimal wöchentlichen Anwendung eines Shampoos mit einem Gehalt von 1 % Ciclopirox mit einem anderen Shampoo verglichen wurde, das 2 % Ketoconazol enthielt. Die Wirksamkeitskriterien der Studien waren analog. Nach einer Behandlungszeit von vier Wochen sprachen etwa 74 % der Patienten in der Ciclopirox-Gruppe bzw. 78,7 % der Patienten in der Ketoconazol-Gruppe auf das Medikament an. Diese gleiche Reaktion auf beide Behandlungsarten ergab beim statistischen Test zur Nichtunterlegenheit einen p-Wert von 0,047 für die ITT-Population bzw. einen Wert von $p = 0,061$ für die VC-Population. Wenn man berücksichtigt, dass bei der Eingangsuntersuchung eine höhere Anzahl schwererer Fälle in der Gruppe zu finden war, die mit 1 % Ciclopirox behandelt wurde, beliefen sich die p-Werte für die Nichtunterlegenheit auf 0,014 (VC-Gruppe) bzw. auf 0,021 (ITT-Gruppe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Rahmen von drei klinischen Studien mit der 1%igen Shampoorezeptur wurden bei Patienten mit einer seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut die Serum- und Urinkon-

zentrationen von Ciclopirox gemessen. In der ersten Studie behandelte man die Patienten zweimal pro Woche über die Dauer von 4 Wochen. Im Rahmen der zweiten Untersuchung hat man die Patienten unter den Bedingungen einer übertriebenen Anwendung behandelt, d.h., die Patienten wuschen sich 29 Tage lang jeden Tag das Haar mit dem Ciclopirox-Shampoo und erhöhten die Einwirkzeit nach 15 Tagen von 3 Minuten auf 6 Minuten.

In einer Phase-III-Studie (ein- bzw. zweimalige Anwendung pro Woche) wurden die Serum- und Urinspiegel von Ciclopirox nach 4 Wochen sowie nochmals nach einer zusätzlichen prophylaktischen Behandlung über 12 Wochen gemessen, wobei das Shampoo einmal pro Woche bzw. einmal jede zweite Woche angewendet wurde. Nach einer Behandlungszeit von 4 Wochen fand man bei 21 von 293 Patienten Serumspiegel, wobei die Maximalwerte zwischen 13,2 und 39,0 µg/l lagen. Nach weiteren 12 Wochen prophylaktischer Behandlung wurden bei 2 von 94 Patienten Serumspiegel (max. 14,4 µg/l) festgestellt.

In Studien zur chronischen Toxizität nach oraler Gabe lagen die No-toxic-Effect-Konzentrationen von Ciclopirox und seiner Hauptmetaboliten bei 2.210–2.790 µg/l bei der Ratte sowie bei 1.500–3.500 µg/l beim Hund, was auf eine große Sicherheitsspanne schließen lässt.

Bei der Messung der Ausscheidung von Ciclopirox im Urin wurden die höchsten Exkretionswerte innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht, diese fielen danach schnell ab. Da über die Niere mehr als 98 % des aufgenommenen Ciclopirox ausgeschieden wird, stellt die Urinausscheidung ein verlässliches Maß für die bei der Haarwäsche aufgenommene Wirkstoffmenge dar. Die mittlere Urinausscheidung von Ciclopirox betrug in diesen Studien zwischen 0,42 % und 1,36 % der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ausgehend von konventionellen Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung zeigen präklinische Daten bis zu einer täglichen oralen Dosis von 10 mg/kg keinerlei Hinweise auf eine Toxizität sowie auch keine Anzeichen für eine Genotoxizität oder Kanzerogenität. Bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht wurde bei der Ratte ein erniedrigter Fertilitätsindex gefunden. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Anzeichen für eine Embryo-/Fetotoxizität bzw. Teratogenität beobachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine peri-/postnatale Toxizität, jedoch sind mögliche Langzeitfolgen für die Nachkommen nicht untersucht worden.

In einer Studie zur Hautverträglichkeit bei Kaninchen zeigte Batrafen S 10 mg/g Shampoo keine irritierende Wirkung.

Eine Studie zur Schleimhautverträglichkeit zeigte bei Kaninchen für das unverdünnte Batrafen S 10 mg/g Shampoo eine augenreizende Wirkung. Bis jetzt wurden keine Studien durchgeführt, die eine Reizung nach wiederholter lokaler Anwendung untersucht bzw. eine Sensibilisierung bewertet haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

(Dodecyl, tetradecyl)poly(oxyethylen)-2-hydrogensulfat, Natriumsalz, 27%ige Lösung¹⁾, Dodecylpoly(oxyethylen)-(2-3)-hydrogensulfosuccinat, Dinatriumsalz, 33%ige Lösung²⁾, Macrogollaurylether 2 (Ph. Eur.), Natriumchlorid, gereinigtes Wasser.

¹⁾ Bestehend aus: (Dodecyl, tetradecyl)poly(oxyethylen)-2-hydrogensulfat, Natriumsalz; gereinigtes Wasser; Benzoesäure (E 210).

²⁾ Bestehend aus: Dodecylpoly(oxyethylen)-(2-3)-hydrogensulfosuccinat, Dinatriumsalz; Natriumbenzoat (E 211); gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche ist Batrafen S 10 mg/g Shampoo 8 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dieses Arzneimittel ist erhältlich in Plastikflaschen aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) mit Scharnierverschluss aus Polypropylen (PP) in

- Packungen mit 1 Flasche zu 30 ml,
- Packungen mit 1 Flasche zu 60 ml,
- Packungen mit 2 Flaschen zu je 60 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

49396.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.10.2002/20.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

In Deutschland erhältliche Packungsgröße:
Packungen mit 2 Flaschen zu je 60 ml.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

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