

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EPIPEVISON®, 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

EPIPEVISON 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 corticosteroidfreien, antimykotischen Creme weiterbehandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern soll EPIPEVISON nur kleinflächig (auf weniger als 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden.

EPIPEVISON 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 EPIPEVISON beendet werden.

Corticosteroide, 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 Corticosteroide 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.

EPIPEVISON sollte generell nicht auf Augenlider, atrophische Haut, auf Wunden und Ulcera aufgetragen werden. EPIPEVISON 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 Corticosteroide in der Periorbitalregion kann Katarakte, okuläre Hypertension oder ein erhöhtes Glaukom-Risiko induzieren.

Topische Corticosteroide sind mit Hautverdünnung und -atrophie, Striae, Rosacea, perioraler Dermatitis, Akne, Telangiektasie, Purpura, Hypertrichose und verzögerter Wundheilung assoziiert.

Die Anwendung topischer Corticosteroide führt zu einem erhöhten Risiko für Superinfektionen der Haut oder opportunistischen Infektionen.

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

Benzoessäure kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten 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 Antikoagulanzen berichtet. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen wie Warfarin oder Acenocoumarol einnehmen, ist deshalb

Vorsicht angeraten und der antikoagulatorische Effekt muss überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten oder gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EPIPEVISON Creme bei Schwangeren vor. Andere epidemiologische Daten sind nicht verfügbar.

Während der Schwangerschaft soll die Anwendung von EPIPEVISON 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 potentielle 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 Glucocorticoide

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

StillzeitEconazolnitrat

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 Glucocorticoide

Andere Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über.

EPIPEVISONONE 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 EPIPEVISONONE 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 $\geq 1\%$: Gefühl von Hautbrennen (1,6 %) und Hautirritation (1,6 %).

Die Sicherheit der EPIPEVISONONE 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 $\geq 1\%$ war Erythem (1 %).

Das Sicherheitsprofil von EPIPEVISONONE ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich.

Die untenstehende Tabelle stellt die bei der Anwendung von EPIPEVISONONE 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 ($\geq 1/10$)
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)

Bei großflächiger und/oder länger dauernder (länger als 2–4 Wochen) lokaler Anwendung eines mittelstark wirksamen Corticosteroids und besonders unter Okklusivbedingungen oder Anwendung in Hautfalten sind lokale Hautveränderungen wie Atrophien, Teleangiectasien, 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

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

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-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, groß angelegte 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 – insbeson-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeitskategorien	
	häufig	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gefühl von Hautbrennen, Hautirritation, Erythem*	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythem**, Hautatrophie, Juckreiz, Hautablösung, Hautstriae, Teleangiectasien
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.

dere 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. MHK₉₀-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.

Triamcinolonacetonid

Triamcinolonacetonid ist ein fluoriertes Glucocorticoid, das im Tierversuch eine etwa 40-fach stärkere Corticoidwirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Corti-

sol besitzt. Die mineralocorticoide Wirkungskomponente fehlt dagegen nahezu vollständig. Die Substanz diffundiert wie alle Glucocorticoide 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. Es wirkt als Corticoid entzündungshemmend, juckreizstillend, vasokonstriktorisches und antiallergisch. Um die Wirkpotenz und/oder klinische Wirksamkeit topischer Corticosteroide zu vergleichen und vorauszusagen, werden verschiedene Labormethoden einschließlich vasokonstriktorischer Assays verwendet. Es gibt einige Belege, die darauf hinweisen, dass beim Menschen zwischen der vasokonstriktorisches Potenz und der therapeutischen Wirksamkeit eine erkennbare Korrelation besteht.

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						
<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</i> 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.

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 vasokonstriktorisches 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 Corticosteroide wird durch viele Faktoren einschließlich des Trägers, der Integrität der epidermalen Barriere und der Anwendung von Okklusivverbänden bestimmt. Topische Corticosteroide 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 Corticosteroide ähnlich wie die systemisch angewendeter Corticosteroide. Corticosteroide werden in unterschiedlichem Ausmaß an Proteine gebunden.

Biotransformation

Corticosteroide werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Elimination

Corticosteroide werden über die Nieren ausgeschieden. Einige topische Corticosteroide 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 Dosierun-

gen 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 Corticosteroiden 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 Glucocorticoide (Knochenmarksmikrokerntest) verlief negativ. Insgesamt ist somit für Triamcinolon kein genotoxisches Potential erkennbar.

Karzinogenität

In einer 104-wöchigen Trinkwasserstudie mit männlichen Ratten führte Triamcinolonacetamid 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 Glucocorticoidrezeptoren beteiligt sind. Weitere belastbare oder relevante Daten zur Karzinogenität liegen nicht vor. Die klinische Relevanz ist unklar.

Reproduktionstoxizität

Glucocorticoide

Glucocorticoide 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 Glucocorticoiden in therapeutischen Dosen während der Gestation zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glucocorticoidrezeptordichte, des Neurotransmittersatzes 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 Zentral-

nervensystems, 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

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
Internet: www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6127189.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt