

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram zdravilnega šampona vsebuje 10 mg ciklopiroksa.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zdravilni šampon.
Skoraj brezbarvna do rumenkasta prosojna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon je indiciran za zdravljenje seboroičnega dermatitisa lasišča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za uporabo na lasišču.
Za pričetek zdravljenja simptomov seboroičnega dermatitisa je treba Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon uporabljati štiri tedne in ga nanesti na lasišče enkrat ali dvakrat tedensko, odvisno od izrazitosti sprememb.
Za kasnejše preprečevanje simptomov se zdravljenje lahko podaljša za nadaljnjih 12 tednov.

Vsebino enega pokrovčka (približno 5 ml) Batrafen® S 10 mg/g zdravilnega šampona je treba nanesti na mokre lase in lasišče ter masirati, da se speni. Nato se lasišče s šamponom temeljito zmasira. Če so lasje daljši kot do rame, je treba uporabiti do dva polna pokrovčka (približno 10 ml). Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon je treba pustiti, da deluje 3 minute, in ga potem sprati z vodo.

Uporaba Batrafen® S 10 mg/g zdravilnega šampona je omejena na največ 16 tednov nepretrgane uporabe.

Izkušenj pri otrocih ni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za ciklopiroks, ciklopiroksolamin, parabene ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri uporabi Batrafen® S 10 mg/g zdravilnega šampona je treba bolnikom svetovati, da se izogibajo stiku šampona z očmi. V primeru, da šampon po nesreči pride v oči, jih je treba sprati z veliko količino vode.
Zdravilo vsebuje parahidroksibenzoate in njihove estre in zato lahko povzroči takojšnje ali odložene preobčutljivostne reakcije. Benzojska kislina lahko blago draži kožo, oči in sluznice. V primeru

draženja ali preobčutljivosti pri podaljšani uporabi zdravila, je potrebno terapijo prekiniti in uvesti drugo primerno zdravljenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Za ciklopiroks ni na voljo kliničnih podatkov o izpostavljenosti zdravila nosečnicam. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu in porod. Vendar pa ni zadostnih podatkov o možnih vplivih na poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje:

Ni znano, ali ciklopiroks pri človeku prehaja v materino mleko. Zato med zdravljenjem z Batrafen® S 10 mg/g zdravilnim šamponom doječe matere ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni kože in podkožja

Občasni ($> 1/1.000$, $< 1/100$): kožne reakcije na mestu uporabe, npr. draženje in ekcem, subjektivno nelagodje, npr. pekoč občutek in srbenje, in težave z lasmi, npr. blago izpadanje ali obarvanje las, lasje brez leska, šibki lasje, rahlo suhi lasje.

Parabeni lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, vključno s poznimi reakcijami.

Bolezni imunskega sistema

Redki ($> 1/10.000$; $< 1/1000$): lahko se pojavi alergijski kontaktni dermatitis.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Vendar ni pričakovati, da bi prepogosta uporaba Batrafen® S 10 mg/g zdravilnega šampona povzročila kakšne pomembne sistemske učinke. V primeru naključnega zaužitja je treba uvesti primerno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni.

Oznaka ATC: D01A E14 (drugi antimikotiki za lokalno zdravljenje).

Ciklopiroks je širokospektralni N-hidroksipiridonski antimikotik. Deluje fungicidno na patogene dermatofite, plesni in kvasovke, vključno s *Pityrosporum ovale*, ki velja za glavnega povzročitelja seboroičnega dermatitisa.

Predklinične študije so pokazale strmo krivuljo odziva in odmerka, kar nakazuje fungistatično in fungicidno delovanje. Pokazale so tudi ugoden pH optimum, dolgo trajanje delovanja, majhen vpliv beljakovin na inhibicijsko koncentracijo, dobro prodiranje v globlje plasti epidermisa ter dodatno protibakterijsko delovanje proti grampozitivnim in gramnegativnim aerobnim bakterijam.

Vpliv zdravilnega šampona s ciklopiroksom na viabilnost *Pityrosporum ovale* so raziskali v modelu izrezane kože s hrbtov prašičev. Izkazalo se je, da šampon deluje že po kratkem obdobju zdravljenja. Poskusi s prodiranjem v *stratum corneum* izrezane prašičje kože so pokazali, da že kratek čas stika s takšnim šamponom zadošča za učinkovito koncentracijo zdravila tudi v globljih plasteh *stratum corneum*.

Poskusi *in vivo* so potrdili učinkovitost ciklopiroksa proti eksperimentalni dermatofitozi pri budrah. Ciklopiroks je pokazal jasno učinkovitost odmerka in odziva proti okužbam z *Microsporum canis* in *Trichophyton mentagrophytes*.

Opažali so hiter začetek delovanja.

Način delovanja je zelo zapleten, ker zdravilo vpliva na različna presnovna dogajanja v glivični celici. V nasprotju z večino antimikotikov ciklopiroks ne prizadene biosinteze sterolov. Temelj glavnega mehanizma njegovega delovanja v glivični celici je velika afiniteta za trivalentne kovinske katione, npr. Fe^{3+} . Vezava tega nujnega encimskega kofaktorja zavre encime, kot so npr. citokromi, vključene v procese mitohondrijskega prenosa elektronov in pridobivanja energije. Poleg tega se v navzočnosti zdravila močno zmanjšata aktivnosti katalaze in peroksidaze, encimov, odgovornih za znotrajcelično razgradnjo toksičnih peroksidov. Zaradi tega ciklopiroks z vplivom na transportne mehanizme, ki so v celični membrani glivic, okvari glivično presnovo. Ta posebni način delovanja ciklopiroksa kaže, da je tveganje za pojav odpornosti majhno in minimizira tveganje za navzkrižno odpornost z drugimi antimikotiki, npr. azoli in alilamini.

Ciklopiroks učinkuje protivnetno. Študije *in vitro* so pokazale, da zavre nastajanje vnetnih mediatorjev ciklooksigenaze in 5-lipooksigenaze. *In vivo* kaže pri živalih tudi protivnetne učinke, kar je bilo pri človeku potrjeno v primeru UV-eritema pri prostovoljcih. Zaviranje vnetja lahko pripomore k ozdravitvi določenih glivičnih kožnih okužb, npr. seboroičnega dermatitisa.

V treh z vehiklom kontroliranih, dvojno slepih študijah so 4 tedne zdravili skupaj 1189 bolnikov s seboroičnim dermatitisom. Kot spremenljivke učinkovitosti so uporabili štiri znake oz. simptome bolezni (stanje, luščenje, vnetje, srbenje), ki so jih kombinirali, da so dobili dve glavni merili izida: "učinkovito zdravljeni" in "odpravljeni". Po uporabi šampona so bili simptomi odpravljeni pri 17,2 % bolnikov (uporaba enkrat na teden) oz. 21,3 % bolnikov (uporaba dvakrat na teden). Odpravljeni ali uspešno zdravljeni pa so bili simptomi pri 44,2 % bolnikov (uporaba enkrat na teden) oz. 52,5 % bolnikov (uporaba dvakrat na teden).

Kot razširitev teh rezultatov pri akutnem zdravljenju bolezni je klinična študija pokazala, da se je med vzdrževalnim zdravljenjem enkrat na teden bolezen znova pojavila samo pri 16 % bolnikov; med bolniki, ki so uporabljali šampon brez učinkovine, je bil ta delež 36 %.

Skupno 737 preiskovancev so randomizirali v dvojno slepi študiji, v kateri so primerjali učinkovitost 1 % šampona s ciklopiroksom z učinkovitostjo 2 % šampona s ketokonazolom. Za oceno so uporabili enaka merila odziva. Po 4-tedenskem zdravljenju se je odzvalo približno 74 % bolnikov, ki so uporabljali ciklopiroks in 78,7 % bolnikov, ki so uporabljali ketokonazol. Podoben odziv na obe terapiji je dal v statističnem testu neinferiornosti vrednost $p = 0,047$ za populacijo ZNZ in vrednost $p = 0,061$ za populacijo VP. Upošteva večje število izhodiščno hujših primerov v skupini z 1 % ciklopiroksom sta bili vrednosti p za neinferiornost 0,014 (VP) in 0,021 (ZNZ).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V treh kliničnih študijah 1 % šampona so bolnikom s seboroičnim dermatitisom lasišča merili koncentracijo ciklopiroksa v serumu in urinu. V prvi študiji so bolnike zdravili dvakrat na teden 4 tedne. V drugi študiji so bolnike zdravili v pogojih pretirane uporabe: bolniki so si lase umivali s šamponom s ciklopiroksom vsak dan 29 dni, pri čemer so kontaktni čas podaljševali od 3 minute do 6 minut po 15 dneh.

V enem preizkušanju III. faze so koncentracijo ciklopiroksa v serumu in urinu merili po 4 tednih zdravljenja enkrat ali dvakrat na teden, potem pa še po dodatnih 12 tednih profilaktičnega zdravljenja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Po štirih tednih zdravljenja so koncentracijo v serumu ugotovili pri 21 od 293 bolnikov. Največje koncentracije v serumu so bile med 13,2 in 39,0 $\mu\text{g/l}$. Po nadaljnjih 12 tednih profilaktičnega zdravljenja so koncentracijo ciklopiroksa ugotovili pri 2 od 94 bolnikov (največ 14,4 $\mu\text{g/l}$).

V študijah peroralne kronične toksičnosti so bile koncentracije ciklopiroksa in njegovih glavnih presnovkov, ki niso imele toksičnih učinkov, pri podganah od 2210 do 2790 µg/l in pri psih od 1500 do 3500 µg/l, kar kaže na visoko mejo varnosti.

Meritve izločanja ciklopiroksa v urinu so pokazale ekskrecijske vrhove v prvih 4 urah po aplikaciji, potem pa hiter upad. Ker ledvice izločijo več kot 98 % absorbiranega ciklopiroksa, je izločanje v urinu zanesljivo merilo količine zdravila, ki se absorbira med šamponiranjem. V teh študijah je bilo mediano izločanje ciklopiroksa v urinu med 0,42 in 1,36 % uporabljenega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo znakov toksičnih učinkov do dnevnega peroralnega odmerka 10 mg/kg. Prav tako predklinični podatki ne kažejo genotoksičnosti in kancerogenosti. Ob uporabi ciklopiroksa v odmerku 5 mg/kg telesne mase pri podganah so ugotovili zmanjšan indeks plodnosti. Pri podganah in kuncih niso opažali embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ali teratogenosti. Prav tako ni bilo znakov peri- ali postnatalnih toksičnih učinkov, možni dolgoročni učinki na mladiče pa niso raziskani.

V študiji kožnega prenašanja pri kuncih Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon ni imel dražečih učinkov.

V študiji sluzničnega prenašanja pri kuncih je nerazredčeni Batrafen® S 10 mg/g zdravilni šampon povzročil draženje oči. Doslej ni bilo študij, ki bi raziskale draženje po večkratni lokalni uporabi ali ocenile senzibilizacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

27 % raztopina natrijevega dodecil-di(oksietilen) sulfata¹⁾

33 % raztopina dinatrijevega dodecil-poli(oksietilen)-3-2-sulfosukcinata²⁾

makrogol lavrileter

natrijev klorid

prečiščena voda

¹⁾ sestavine: natrijev dodecil-di(oksietilen) sulfat, prečiščena voda, benzojska kislina (E210).

²⁾ sestavine: dinatrijev dodecil-poli(oksietilen)-3-2-sulfosukcinat, fenoksietanol, izobutilparahidroksibenzoat, butilparahidroksibenzoat, prečiščena voda, metilparahidroksibenzoat (E218), etilparahidroksibenzoat (E214), propilparahidroksibenzoat (E216).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilni šampon se lahko uporablja do 8 tednov po odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v plastenkah iz polietilena majhne gostote (LDPE) s poklopno zaporko iz polipropilena (PP) v
škatla z eno 30-ml plastenko
škatla z eno ali dvema 60-ml plastenkama.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 119
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-239/11-škatla z eno plastenko
5363-I-240/11-škatla z dvema plastenkama

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.10.2010