

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lotriderm 0,5 mg/g/10 mg/g krema

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 10 mg klotrimazola in 0,5 mg betametazona, kar ustreza 0,64 mg betametazondipropionata.

Pomožne snovi: 1 g kreme vsebuje 72 mg cetil in stearyl alkohola in 100 mg propilenglikola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Krema je bele do umazano bele barve, gladka in brez delcev.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lotriderm je indicirano za lokalno zdravljenje naslednjih okužb kože: tinea pedis, tinea cruris in tinea corporis, katerih povzročitelji so *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* in *Microsporum canis*, in kandidiaza, ki jo povzroča *Candida albicans*.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nežno vtrite zadostno količino kreme Lotriderm v prizadeto in okolišno kožo dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, in sicer dva tedna pri tinei cruris, tinei corporis in kandidiazi ter štiri tedne pri tinei pedis.

Trajanje zdravljenja: Klinično izboljšanje z ublažitvijo eritema in srbenja običajno nastopi v prvih treh do petih dneh zdravljenja. Če pri tinei cruris, tinei corporis ali kandidiazi po enem tednu zdravljenja z zdravilom Lotriderm ni opaznega kliničnega izboljšanja, preverite prvotno diagnozo. Pri tinei pedis pa naj zdravljenje traja dva tedna, preden se odločite za to.

Zdravljenje s kremo Lotriderm ustavite, če so kožne težave še vedno prisotne tudi dva tedna po začetku zdravljenja pri tinei cruris in tinei corporis oz. štiri tedne pri tinei pedis. Namesto nje smete uporabiti le drugo ustrezno protiglivično zdravilo. Uporabe, daljše od štirih tednov, ne priporočamo.

#### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lotriderm je kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi na katero od njegovih sestavin ali na druge kortikosteroide ali imidazole.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Lotriderm ne smete uporabljati z okluzivnim povojem.

Če se pri uporabi zdravila Lotriderm pojavi draženje kože ali senzitivizacija, prenehajte z zdravljenjem in takoj uvedite ustrezne terapevtske ukrepe.

V primeru bakterijske okužbe mora bolnik sočasno jemati tudi ustrezen antibiotik. Če odziv na zdravljenje ni viden takoj, naj bolnik preneha uporabljati zdravilo Lotriderm, dokler bakterijska okužba ne bo zadovoljivo pozdravljena.

Če se bolnik ne odziva na zdravljenje z zdravilom Lotriderm, morate ponoviti mikrobiološke preiskave, da pred uvedbo drugega antimikotika potrdite diagnozo in izključite možnost okužbe z drugimi povzročitelji.

Vsi neželeni učinki, ki se pojavijo pri sistemski uporabi kortikosteroidov, vključno s supresijo nadledvične žleze, znaki Cushingovega sindroma, hiperglikemijo in glukozurijo, lahko nastopijo tudi pri zdravljenju z lokalnimi kortikosteroidi.

Sistemska absorpcija lokalnih kortikosteroidov je večja pri uporabi močnejših kortikosteroidov, pri daljši uporabi in pri uporabi na večji površini kože. Bolnike, ki prejemajo velike odmerke močnih lokalnih kortikosteroidov na večji površini kože, občasno preglejte in opravite ustrezne preiskave, da ugotovite morebitne znake supresije hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi. Če ugotovite supresijo, zdravilo bodisi ukinite ali zmanjšajte pogostnost nanašanja, ali pa ga zamenjajte z manj močnim kortikosteroidom.

Po prekinitvi uporabe zdravila je povrnitev normalnega delovanja hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi običajno takojšnja in popolna. V redkih primerih se lahko pojavijo znaki in simptomi odtegnitve kortikosteroidov, zaradi katerih je potrebna dodatna sistemska terapija s kortikosteroidi.

Zdravilo Lotriderm ni namenjeno oftalmološki uporabi.

Uporaba v pediatriji: Pediatrični bolniki so v primerjavi z odraslimi bolj občutljivi na supresijo hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi, ki jo sprožijo lokalni kortikosteroidi, in na učinke eksogenih kortikosteroidov, ker je pri njih absorpcija zdravila skozi kožo večja zaradi večjega razmerja med površino kože in telesno maso.

Pri otrocih, ki so prejemali lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi, Cushingovem sindromu, zastoju rasti v višino in pridobivanja teže ter intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so npr. nizka plazemska koncentracija kortizola in neodzivnost na stimulacijo z ACTH. Znaki intrakranialne hipertenzije pa so npr. izbočene fontanele, glavobol in obojestranski papiloedem.

Pri pleničnem izpuščaju ne priporočamo uporabe zdravila Lotriderm.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Upoštevati je potrebno možnost okrepljenih učinkov ob sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Ker varnosti uporabe lokalnih kortikosteroidov pri nosečih ženskah še niso ugotovili, smete zdravila iz te skupine predpisati v času nosečnosti le, če pričakovana korist zdravljenja matere upraviči morebitno tveganje za plod. Pri nosečih ženskah ne smete v veliki meri predpisovati zdravil iz te skupine v večji količini ali za daljši čas.

Ker ni znano, ali lahko lokalna uporaba kortikosteroidov vodi do zadostne sistemske absorpcije zdravila za prehajanje zdravila v materino mleko v merljivih količinah, se morate odločiti, ali naj mati preneha dojit ali pa uporabljati zdravilo, upoštevajoč pomembnost zdravila za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo je namenjeno le zunanji uporabi in ni znano, da bi vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

V redkih primerih so pri kombiniranem zdravljenju s klotrimazolom in betametazondipropionatom poročali o naslednjih neželenih učinkih: parestezije, makulopapulozni izpuščaji, edem in sekundarne okužbe.

Neželeni učinki klotrimazola so bili: eritem, občutek zbadanja, mehurji, luščenje kože, edem, srbenje, urtikarija in splošno draženje kože.

Pri uporabi lokalnih kortikosteroidov so poročali o naslednjih lokalnih neželenih učinkih: pekoč občutek, srbenje, draženje in suhost kože, folikulitis, hipertrichoza, aknam podobni izpuščaji, hipopigmentacija, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, sekundarne okužbe, atrofija kože, strije in miliarija, krhkost kapilar (ekhimoze), senzibilizacija.

Pri otrocih, ki so prejeli lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-suprarenalne (HHS) osi, Cushingovem sindromu in intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so: zastoj rasti v višino in pridobivanja teže, nizka plazemska koncentracija kortizola in neodzivnost na stimulacijo z ACTH. Znaki intrakranialne hipertenzije so npr. izbočene fontanele, glavobol in obojestranski papiloedem.

Pri uporabi kombinacije klotrimazola in betametazon dipropionata so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Kombinacija klotrimazola in betametazon dipropionata</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužba
<b>Bolezni živčevja</b>	parestezije
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	makulopapulozni izpuščaji
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	edem

Pri uporabi samega klotrimazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Klotrimazol v monoterapiji</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	eritem, mehur, luščenje kože, pruritus, urtikarija, draženje kože
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	edem, bolečina

Pri uporabi lokalnih kortikosteroidov so poročali o naslednjih lokalnih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Lokalni kortikosteroidi</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužba, folikulitis
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	motnje hipotalamo-hipofizne osi in supresija nadledvične žleze, Cushingov sindrom
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	slabo pridobivanje telesne mase
<b>Bolezni živčevja</b>	zvišan intrakranialni tlak, izbočenje fontanel, glavoboli
<b>Očesne bolezni</b>	papiloedem
<b>Žilne bolezni</b>	krhke kapilare
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	občutek pečenja kože, pruritus, draženje kože, suha koža, hipertrichoza, dermatitis z aknami, hipopigmentacija kože, dermatitis, kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije na koži, apokrini miliarija in vročinski izpuščaji, ekhimoze, alergijski dermatitis
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	zastoj rasti
<b>Preiskave</b>	zmanjšana koncentracija kortizola v krvi, nenormalen izvid ACTH stimulacije

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi: Prekomerna ali dolgotrajna uporaba lokalnih kortikosteroidov lahko povzroči supresijo hipofizno-suprarenalne osi, sekundarno suprarenalno insuficienco in znake hiperkortizma, vključno s Cushingovo boleznijo.

Zdravljenje: Indicirano je ustrezno simptomatsko zdravljenje. Simptomi akutnega hiperkortizma so običajno reverzibilni. Po potrebi zdravite motnje ravnotežja elektrolitov. V primeru kronične toksičnosti svetujemo postopno ukinitve kortikosteroidnega zdravlila.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni – antimikotiki za lokalno zdravljenje; imidazolovi derivati; oznaka ATC: D01AC20

Zdravilo Lotriderm združuje širokospektralno protiglivično delovanje klotrimazola in trajno protivnetno, antipruritično in vazokonstriksijsko delovanje betametazondipropionata. Klotrimazol verjetno deluje na celično membrano glivic in povzroči iztekanje celične vsebine.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### Klotrimazol

Klotrimazol se po lokalni uporabi na koži le minimalno absorbira. Šest ur po nanosu 1% kreme ali 1% raztopine z radioaktivno označenim klotrimazolom na nepoškodovano ali akutno vneto kožo se je koncentracija klotrimazola gibala od 100 µg/ml v stratum corneum do med 0,5 in 1 µg/ml v stratum reticulare kože, medtem ko je v podkožju znašala samo 0,1 µg/ml. 48 ur po nanosu 0,5

ml raztopine ali 0,8 g kreme na kožo, ki so jo potem prekrili še z okluzivnim povojem, v serumu še vedno ni bilo merljivih količin radioaktivnosti ( $<0,001 \mu\text{g/ml}$ ).

Pri človeku se skoraj 25% peroralno zaužitega klotrimazola izloči s sečem, preostanek pa z blatom, in sicer do šestega dne po zaužitju zdravila.

Raziskave pri človeku so tudi pokazale, da je po vstavitvi ene 100 mg tablete klotrimazola v nožnico njegova sistemska absorpcija zanemarljiva, kar pomeni, da se klotrimazol ne absorbira hitro.

#### Betametazondipropionat

Lokalni kortikosteroidi se lahko absorbirajo že z normalne, nepoškodovane kože, vendar pa lahko vnetje in/ali drugi bolezenski procesi v koži povečajo njihovo perkutano absorpcijo. Okluzivni povoj bistveno poveča perkutano absorpcijo lokalnih kortikosteroidov.

Po absorpciji skozi kožo lokalni kortikosteroidi vstopijo v farmakokinetične poti, ki so podobne kot pri sistemsko uporabljenih kortikosteroidih. Kortikosteroidi se vežejo na plazemske proteine v različni meri. Presnovijo se predvsem v jetrih in izločajo z ledvicami. Nekateri lokalni kortikosteroidi in njihovi presnovki se izločajo z žolčem.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki iz študij, opravljenih s klotrimazolom in betametazon dipropionatom, ne kažejo posebnega tveganja za človeka na podlagi proučevanja akutnega in lokalnega prenašanja zdravila. Študije teratogenosti, genotoksičnosti ali kancerogenosti še niso bile opravljene s kombinacijo klotrimazola in betametazon dipropionata. Neklinične študije pa so bile opravljene posamezno z vsako od zdravilnih učinkovin (bodisi klotrimazolom ali betametazon dipropionatom) in njuna toksičnost je bila ocenjena v študijah akutne toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenosti in/ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj. Te študije so pokazale, da nobena od zdravilnih učinkovin ne kaže kakršnegakoli posebnega tveganja za človeka.

V študiji akutne peroralne toksičnosti je po 10 podgan in 15 miši na posamezen spol prejemale enkratni peroralni odmerek 40 ml/kg kreme s klotrimazolom in betametazon dipropionatom (kar ustreza odmerku 35,2 g/kg). Na podlagi izsledkov te študije so ocenili, da je peroralna vrednost  $LD_{50}$  večja od 40 ml/kg.

V študiji primarnega draženja kože s tehniko testiranja z obližem so na nepoškodovano in odrgnjeno kožo kuncev nanесли 0,5 g kreme s klotrimazolom in betametazon dipropionatom in jo tam pustili 5 ur. 24 ur po zdravljenju so se samo pri enem kuncu pojavili zelo blagi znaki eritema.

V dermalni študiji so kunce z nepoškodovano ali odrgnjeno kožo 3 tedne zdravili s kremo, ki je vsebovala klotrimazol in betametazon dipropionat in so jo nanесли na 10% telesne površine vsake živali v odmerku 0,15 g/kg oziroma 0,5 g/kg. Kremo s klotrimazolom in betametazon dipropionatom, ki so jo nanесли lokalno na kožo kuncev z nepoškodovano ali odrgnjeno kožo, so živali dobro prenašale. Dermalno draženje je manj izrazito pri uporabi kombinirane kreme kot pri uporabi samega klotrimazola. Sistemske spremembe, ki so jih opazili pri vsakem odmerku kreme s klotrimazolom in betametazon dipropionatom, pa so bile enake tistim, ki so značilne za zdravljenje s kortikosteroidi.

Po peroralnem dajanju klotrimazola podganam, niso opazilo teratogenih ali mutagenih učinkov, ravno tako ni pričakovati sistemske toksičnosti ali stranskih učinkov pri uporabi klotrimazola na koži.

Izvid testa mutagenosti betametazon dipropionata na bakterijah (*Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*) in izvid testa mutagenosti na sesalskih celicah (CHO/HGPRT) sta bila negativna. Izvid *in vitro* testa kromosomskih aberacij na človeških limfocitih pa je bil pozitiven, medtem ko je bil izvid mikronukleusnega testa na mišjem kostnem mozgu *in vivo* dvoumen. Omenjeni izvidi so podobni izvidom, ki so jih dobili pri deksametazonu in hidrokortizonu.

Teratogeni potencial so raziskovali pri brejih miših, podganah in zajcih. Vse živali so prejemale zdravilo intramuskularno in sicer v odmerkih od 0,325-32,5 mg/kg za miši, 1-2mg/kg za podgane in 0,002-1,0 mg/kg za zajce. Pri podganah sameh in samicah niso opazili nobenih stranskih učinkov, medtem, ko so pri miših in zajcih opazili teratogene učinke značilne za kortikosteroide. Po lokalni uporabi betametazon dipropionata ni bilo nobenih lokalnih neželenih toksičnih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

beli vazelin;  
parafin, tekoči;  
cetil in stearil alkohol;  
makrogol cetil stearileter;  
benzil alkohol;  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat;  
fosforjeva kislina;  
propilenglikol;  
fosforjeva kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH);  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Lotriderm krema je pakirana v škatlo z aluminijasto tubo s 15 g kreme.

### **6.6 Navodila za uporabo zdravila**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V SLOVENIJI**

Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73, Bruselj, Belgija, Tel.: 0032 2 370 92 51; Fax.:0032 332 2185

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-960/08

**9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

16.06.2008

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.06.2009