

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

TRIDERM® ointment
ТРИДЕРМ маз

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 1-10399/22.02.04

666/14.12.04 *M. K.*

2. Количествен и качествен състав

1 g TRIDERM маз съдържа 0.64 mg Betamethasone dipropionate, еквивалентен на 0.5 mg Betamethasone, 10 mg Clotrimazole и Gentamicin sulfate, еквивалентен на 1.0 mg Gentamicin.

3. Лекарствена форма

Маз.

4.1. Клинични данни

4.1. Показания

TRIDERM маз е предназначен за облекчаване на възпалителни прояви при повлияващи се от кортикостероидна терапия дерматози, усложнени с вторична инфекция, причинена от чувствителни към Clotrimazole и gentamicin микроорганизми, както и при подозрение за такава инфекция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Два пъти дневно, сутрин и вечер се нанася тънък слой от TRIDERM върху засегнатия участък на кожата и върху зоната около него. За да бъде ефикасно лечението TRIDERM трябва да се прилага редовно.

Продължителността на терапията зависи от степента и локализацията на заболяването, както и от реакцията на пациента. Ако до 3-4 седмици от началото на лечението не се наблюдава клинично подобрене, диагнозата трябва да се преразгледа.

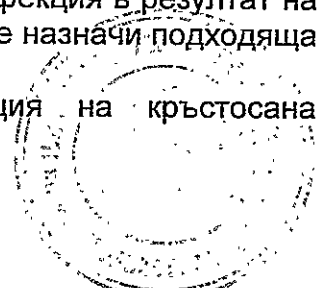
4.3. Противопоказания

TRIDERM маз е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към някоя от съставките му.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Продължителната употреба на локални антибиотици понякога може да доведе до бързото размножаване на резистентните микроорганизми. В този случай, както и при поява на дразнене, свръхчувствителност или суперинфекция в резултат на прилагането на TRIDERM, лечението трябва да се прекрати и да се назначи подходяща терапия.

Между аминогликозидите е регистрирана и реакция на кръстосана свръхчувствителност.



При употреба на локални кортикостероиди, особено при бебета и деца, могат да се появят нежелани реакции, които се наблюдават след използване на системни кортикостероиди, включително и подтискане на надбъбречната функция.

Системната абсорбция на локалните кортикостероиди и на Gentamicin се повишава при третиране на обширни участъци от кожата или при използването на оклузивна превръзка. Да се избягва употребата на Gentamicin върху отворени рани или върху наранена кожна повърхност. В случай на такава употреба трябва да се вземат необходимите предпазни мерки, особено при новородени и деца.

Не се препоръчва продължителното прилагане на Gentamicin.

TRIDERM не е предназначен за очна употреба.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

(Виж т. 4.4.).

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността от употребата на локални кортикостероиди при бременни жени не е установена. Ето защо, лекарствени продукти от този клас би трябвало да се използват по време на бременност, само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. При бременни жени лекарствени продукти от този клас не трябва да се използват за дълъг период от време и във високи дози.

Не е известно дали прилагането на локални кортикостероиди води до значителна системна абсорбция и до достигане на такива нива в кърмата, които могат да бъдат регистрирани. Ето защо трябва да се преустанови кърменето или да се спре терапията, като се има в предвид значението на лекарствения продукт за майката.

Употреба при деца

Поради повишената абсорбция, дължаща се на по-голямото отношение между кожната повърхност и телесното тегло, децата са по-чувствителни от възрастните към предизвиканото от употребата на локални кортикостероиди подтискане на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос и към външни кортикостероидни ефекти.

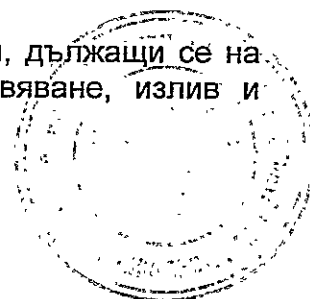
При деца, лекувани с локални кортикостероидни продукти се съобщава за подтискане на ипоталамо-хипофизарно-адреналната ос, синдром на Cushing, забавяне на растежа, забавено наддаване на тегло и повишаване на вътречерепното налягане. При деца проявите на подтискане на надбъбречната функция включват ниски плазмени нива на кортизол и липсата на отговор при стимулиране с АКТХ. Проявите на повишеното вътречерепно налягане са изпъкнала фонтанела, главоболие и двустранен оток на очните папили.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Изключително рядко се съобщава за нежелани лекарствени реакции, дължащи се на терапия с TRIDERM, включващи хипопигментация, парене, зачервяване, излив и сърбеж.



При употребата на локални кортикостероиди, особено при използването на оклузивна превръзка, се съобщава за следните местни нежелани лекарствени реакции: парене, сърбеж, дразнене, суха кожа, възпаление на космения фоликул, прекомерно окосмяване, акнеiformна реакция, хипопигментация, периорален дерматит, алергичен контактен дерматит, мацерация на кожата, вторични инфекции, атрофия на кожата, стрии и милиария.

При 1000 пациента с микотични инфекции на кожата, лекувани локално с Clotrimazole, 95% са понесли терапията отлично. Регистрирани са били следните странични ефекти: зачервяване, бодеж, поява на мехурчета, излющване, оток, сърбеж, обрив и възпаление на кожата.

Лечението с Gentamicin е предизвикало преходно дразнене на кожата зачервяване и сърбеж, което не е наложило прекратяване на терапията.

4.9. Предозиране

Симптоми

Прекомерната или продължителна употреба на локални кортикостероиди може да потисне хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос и да доведе до вторична надбъбречна недостатъчност, както и да предизвика прояви на хиперкортицизъм, включително и синдром на Cushing.

След прилагане на маркиран с радиоактивен ¹⁴C Clotrimazole върху здрава или инфектирана кожа под оклузивна превръзка в продължение на 6 часа не са били установени количества от радиоактивния материал в плазмата на доброволци (долна граница на измерване – 0,001 mcg/ml). Ето защо предозирането с локален Clotrimazole е малко вероятно. При еднократно предозиране с Gentamicin не се очаква поява на симптоми.

Прекомерната или продължителна употреба на локален Gentamicin може да доведе до нарастване на лезиите, причинено от резистентни микроорганизми.

Лечение

Да се назначи подходящо симптоматично лечение. При необходимост да се коригира електролитният дисбаланс. В случай на хронична интоксикация се препоръчва бавно намаляване дозата на кортикостероида.

В случай на прекомерно размножаване на резистентни микроорганизми, лечението с TRIDERM трябва да се спре и да се назначи подходяща терапия.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: D07CC01

TRIDERM крем или маз комбинира продължителното противовъзпалително, противосърбящо и съдосвиващо действие на Betamethasone dipropionate с широкоспектърното противогъбично действие на Clotrimazole и с широкоспектърното антибиотично действие на Gentamicin sulfate. Clotrimazole действа върху клетъчната мембрана на гъбичките, като предизвиква смърт на клетката. Gentamicin осигурява високоефикасно, локално лечение при първични и вторични кожни бактериални инфекции.

Изследвана е фармакологията на всяка една активна съставка на TRIDERM маз.

Широкоспектърната антимикотична активност на Clotrimazole е изследвана in vitro и in vivo. При in vivo проучване, Clotrimazole е потиснал 100% от 26 щамове на

бирените дрожди, 13 щама от дерматофити, 9 щама от *Aspergillus* и 2 щама от *Scopulariopsis* с минимална концентрация (MIC) между 0.062 и 8 ug/ml.

За подтискане на растежа на 1572 рода гъбички, представляващи 54 вида, само при 11 рода е била необходима концентрация на *Clotrimazole* надхвърляща 4÷16 ug/ml.

Clotrimazole запазва ефективността си при еднократно дневно приложение в продължение на 11 дни върху заразена с *Trichophyton mentagrophytes* или *Trichophyton guinckeanum* кожа на морски свинчета. Дневни перорални дози от 50÷100 mg/kg *clotrimazole* напълно подтискат предизвиканата от *Trichophyton guinckeanum* кожна инфекция при мишки, а 150 mg/kg от *clotrimazole* приложен перорално е бил ефикасен при лечението на мишки, заразени по венозен път с *Candida albicans*. Като допълнение към противогъбичната си активност *clotrimazole* е показал ефективност срещу *Corynebacterium* на кожата и срещу *Naegleria fowleri* от амеба.

Clotrimazole е с доказана ефективност в лечението на *tinea pedis*, *tinea cruris* и *tinea corporis*, причинени от *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum canis*; на кандидоза, предизвикана от *Candida albicans*; както и на *tinea versicolor*, предизвикана от *Malassezia furfur* (*Pityrosporum obiculare*).

Betamethasone dipropionate е добре познат синтетичен кортикостероид с противовъзпалителни свойства. Изследването на фармакологичното действие на *Betamethasone dipropionate* при плъхове и кучета, показва отличното противовъзпалително действие на този стероид.

Приложен при отит, предизвикан от локално приложено на кртоново масло при плъхове, *Betamethasone dipropionate* е показал дозо-зависим антивъзпалителен ефект. Откритието, че при тези животни *Betamethasone dipropionate* има слаба или няма никаква тимолитична активност, предполага, че този стероид притежава предимно локална противовъзпалителна активност с минимална кожна абсорбция.

Локално приложени на *betamethasone dipropionate* върху кожата на морски свинчета преди облъчване с УВ лъчение, предпазва от образуване на еритем в мястото на облъчване или до поява на минимален еритем. Това показва, че *betamethasone dipropionate* е мощен антагонист на възпалителната реакция, предизвикана от УВ лъчение.

Betamethasone dipropionate не води до забавено зарастване на кожните лезии. При интрадермално инжектиране на кртоново масло при плъхове, се развиват дълбоки кожни язви. Времето на зарастването им при третиране с крем *Betamethasone dipropionate* или с крем, несъдържащ *Betamethasone dipropionate* не се е различавало съществено.

Според вазоконстрикторния индекс на McKenzie, *Betamethasone dipropionate*, приложен локално при хора е бил най-активният от бетаметазоновите естери, с ED 50 от 0.0105 ug.

Betamethasone dipropionate е бил 16 пъти по-мощен от *Fluocinolone acetonide* и 1000 пъти по-мощен от *Prednisolone 21-acetate*, стероиди с изявено противовъзпалително действие.

При морски свинчета *Betamethasone dipropionate*, приложен в доза от 100 mg/kg дневно в продължение на 20 дни, не е забавил зарастването на кожните язви, предизвикани от интрадермално прилагане на кртоново масло.

Широкоспектърното антибактериално действие на *Gentamicin sulfate* е убедително доказано. Тестове за чувствителност, проведени *in vitro* са доказали, че *gentamicin* е високо ефикасен антибактериален агент. При тестването на голям брой щамове на *Pseudomonas*, около 94% са били чувствителни при концентрация 10 ug/ml или при по-ниска концентрация. От щамове на *Proteus*, 84% са били чувствителни

към 10 ug/ml, а от тези на *Staphylococcus* 99% са били чувствителни към 5 ug/ml или към по-ниска концентрация.

Направено е и сравнение на антибиотичният спектър на действие на *Gentamicin*, *Neomycin*, *Kanamycin* и *Dihydrostreptomycin*. Без изключение, *Gentamicin* е показал по-висока ефективност от тези антибиотици. Това обширно сравнение между спектъра на действие на *Gentamicin* и на други антибиотици от същата група показва, че *Gentamicin* е по-ефективен в сравнение с другите тествани антибиотици срещу грам-положителните и грам-отрицателни микроорганизми.

Протективното действие на *Gentamicin* и *Dihydrostreptomycin* е било изследвано при мишки, които са били заразени експериментално с *Diplococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*. Терапевтичната активност на *Gentamicin* и *Dihydrostreptomycin* срещу тези инфекции е била еднаква. Стойностите на ED50 за *Gentamicin* и *Dihydrostreptomycin* са били съответно 42 mg/kg и 55 mg/kg за *Diplococcus pneumoniae* и 2.2 mg/kg и 1.9 mg/kg за *Klebsiella pneumoniae*.

По-широкият спектър и по-мощното действие на *gentamicin sulfate* в сравнение с *Kanamycin* и *Neomycin* го прави особено полезен при локални инфекции.

Чувствителните към *Gentamicin* микроорганизми са *Streptococci* (група А бета-хемолитични и алфа-хемолитични), *Staphylococcus aureus* (коагулаза-положителни, коагулаза-отрицателни и пеницилиназа-произвеждащи щамове) и грам-отрицателни микроорганизми: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Klebsiella pneumoniae*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Налице са данни за фармакокинетиката и метаболизма на всяка една от активните субстанции на TRIDERM маз. Според тези данни, ефектите, свързани с абсорбцията на комбинацията *Clotrimazole* - *Betamethasone Dipropionate* - *Gentamicin sulfate* унгвент, не са по-големи от тези на стероидният компонент. Клиничният опит досега показва, че когато се използва според указанията, степента на абсорбция на *Betamethasone dipropionate* унгвент не е свързана със значими странични ефекти. Ето защо не се налагат допълнителни проучвания.

В едно изследване върху зайци, *Clotrimazole* крем (1%) е бил прилаган всеки ден в продължение на 3 седмици върху здрава кожа или върху кожа след абразия, без да доведе до измерими плазмени нива. Подобни резултати са били получени и при прилагането на радиоактивен *Clotrimazole* крем 1% върху здрава и възпалена човешка кожа. В серума са били открити изключително ниски нива (0.001 mg/l) на *Clotrimazole*, а в урината концентрацията му е била под 0.5% от приложената върху кожата.

Отсъствието на *Clotrimazole* в серума на маймуни и кучета е било демонстрирано и след интравлагинално прилагане на 100 mg таблетки в продължение на 3 седмици. При хора е била установена незначителна системна абсорбция след интравлагинално прилагане на 100 mg таблетка. Тези данни потвърждават, че *Clotrimazole*, приложен локално, не се абсорбира лесно.

След орален прием, обаче, *Clotrimazole* се абсорбира бързо и почти напълно и за няколко часа се разпределя в тялото. Най-високата му концентрация е била установена в черния дроб, мастната тъкан и кожата. При плъхове, абсорбираният *Clotrimazole* до

48 часа се излъчва предимно (повече от 90%) с изпражненията. И при хора, около 25% от лекарството се излъчва в урината, като остатъкът се отделя до 6 дни в изпражненията.

Кортикостероидът Betamethasone dipropionate се абсорбира през кожата, след което се свързва обратимо, почти изцяло със серумните протеини, метаболизира се в черния дроб и извън него главно до неактивни субстанции и се излъчва почти напълно до 72 час.

При плъхове и мишки със здрава кожа се е абсорбирал само около 10% от приложения Betamethasone dipropionate. Betamethasone dipropionate, приложен върху кожа с отстранен stratum corneum, се е абсорбирал около 90%. Абсорбираният кортикостероид се е разпределил бързо и е бил открит във всички органи до 24 часа след апликацията. До 48 час е била излъчена около 90% от първоначалната доза, като остатъкът е бил открит в органите на храносмилателния тракт и в бъбреците. При гризачи Betamethasone dipropionate или метаболитите му се излъчват предимно с изпражненията. Високите нива, измерени в изпражненията показват, че Betamethasone dipropionate се метаболизира в черния дроб и се излъчва в жлъчката. Двата главни метаболита на Betamethasone dipropionate са Betamethasone 17-propionate и 6-betahydroxybetamethasone 17-propionate.

С цел да се установи разпределението на подкожно приложен Gentamicin са били проведени изследвания с морски свинчета. Измерване на активността на Gentamicin е се провежда на 1, 2, 3 и 4 час след инжектиране на получен чрез некропсия тъканен материал върху агар със Staphylococcus aureus. В тъканта от страната на инжекцията е било установено инхибиране за целия 4 часов период. Активност е била регистрирана и в бъбреците, белия дроб, сърцето, тънкото черво, кръвта, урината, черния дроб, мускулите и слезката. В изпражненията не е била установена активност през целия период.

Експерименти са били проведени и с кучета за да се установи механизмът на екскреция и нивата в кръвта и урината. За тази цел, Gentamicin е бил инжектиран вътремускулно, а пробите за активност са направени на 1, 4, 8 и 24 час. Максимални плазмени нива са били регистрирани след 0.5 час, а до 24 час е било наблюдавано почти напълно излъчване в урината.

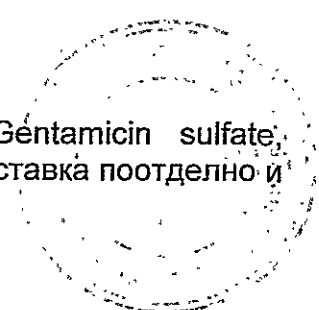
След интравенозно приложение, се установява, че Gentamicin няма доловим ефект върху урината, екскрецията на електролити, креатининовия клирънс или скоростта на гломерулната филтрация. Антибиотикът е бил излъчен бързо чрез бъбреците, като клирънсът се е доближавал до скоростта на инфузия.

В жлъчните пътища на кучета е била въведена канюла и са били изследвани проби от жлъчката на 1, 3, 6 и 24 час след интрамускулно или интравенозно инжектиране на Gentamicin. Тези експерименти са показали минимален билиарен клирънс на гентамицина.

Други експерименти показват, че серумния капацитет на свързване на Gentamicin sulfate е между 25 и 30%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Безопасността на Clotrimazole, Betamethasone dipropionate и Gentamicin sulfate, активните съставки на TRIDERM маз, е била изследвана за всяка съставка поотделно и в комбинация.



При прилагане на 1% Clotrimazole в продължение на 3 седмици върху здрава или наранена кожа на зайци, Clotrimazole не е бил открит в серума. В същото проучване Clotrimazole не е бил открит и в серума на маймуни или кучета, третирани дневно със 100 mg в продължение на 3 седмици. В тези изследвания не са били наблюдавани никакви други странични ефекти. Приложен интравагинално при плъхове, кучета и маймуни, Clotrimazole (една доза от 100 mg) не е повлиял фертилитета, не е бил ембриотоксичен или тератогенен. Данните от тези проучвания показват, че абсорбцията на Clotrimazole или неговите метаболити през кожата е минимална. При локалното му приложение не се очаква системна токсичност или странични ефекти. За да се докаже безопасността на Clotrimazole, при мишки, зайци, котки и кучета са били проведени изследвания за остра орална токсичност. За мишки и плъхове LD₅₀ е била между 700 и 900 mg/kg, а за зайци - между 1000 и 2000 mg/kg. Леталната доза за котки и кучета не е могла да бъде определена, поради факта, че лекарството предизвиква повръщане. В други проучвания с лабораторни животни е била изследвана подострата токсичност на clotrimazole, като лекарството е било давано ежедневно. Биохимични и морфологични промени в черния дроб и надбъбречните жлези, предизвикани от лечението с орален Clotrimazole са били описани при плъхове и кучета (200 mg/kg дневно в продължение на 13 седмици) и при маймуни (150 mg/kg дневно за 6 седмици). Тези промени са били обратими и в повечето случаи са преминали до 10 седмици след прекратяването на терапията.

При бременни мишки, плъхове и зайци лекувани перорално през цялата бременност с Clotrimazole в дози до 200 mg/kg дневно, не са били наблюдавани ембриотоксични или тератогенни ефекти.

Безопасността на Betamethasone dipropionate е била изследвана сред различни видове. В едно изследване Betamethasone dipropionate унгвент (0.05%) е бил прилаган върху здрава кожа на маймуни в дози от 0.5 до 1.0 g/kg. Количеството Betamethasone dipropionate е било разделено на 2 еднакви части и прилагано два пъти дневно през 90 дни. На контролна група животни е бил прилаган същия унгвент, но без активната съставка Betamethasone dipropionate.

Всички лекувани с лекарствения продукт маймуни са останали здрави по време на проучването. Нямаło е странични кожни реакции, а прегледите на очите не са открили никакви очни изменения. В хематологичните и биохимични параметри са отбелязани незначителни промени, които не надхвърлят нормалните стойности.

При плъхове са били изследвани острата парентерална токсичност и поносимост на Betamethasone dipropionate. Единична интрамускулна инжекция на Betamethasone dipropionate в доза 33 или 66 mg/kg не е предизвикала смърт, моментални или по-късни смущения. Оралното прилагане на 8 g/kg Betamethasone dipropionate през сонда не е довело до смърт при нито един от опитните плъхове.

Тератогенният потенциал на Betamethasone dipropionate е бил изследван при бременни мишки, плъхове и зайци. При всички животни, Betamethasone dipropionate е бил прилаган вътремускулно в дози между 0.325 и 32.5 mg/kg при мишките; 1-2 mg/kg при плъховете и 0.002 до 0.8 mg/kg при зайците. Странични ефекти не са били регистрирани при плъховете майки или при потомството им, но при мишките и зайците са били наблюдавани тератогенни ефекти, типични за кортикостероидите.

Безопасността на Gentamicin sulfate, приложен орално, парентерално или локално е била изследвана при мишки, плъхове, котки, зайци и кучета.

Кожната токсичност на Gentamicin sulfate е била изследвана при новозеландски бели зайци с прилагане на дози от 0.5, 1.0 или 2 mg/kg дневно под формата на крем върху здрави участъци от кожа, след проведена абразия в продължение на 21 или 90 дни. Както в групата на лекуваните, така и в контролната група експериментални животни до 10 седмица от 90 дневното проучване се е появило зачервяване и оток с различна сила, след което се е развила непоносимост към лекарството и вехикулума. Не са били наблюдавани съществени промени в стандартните биохимични и хематологични параметри, а хистологично не са били установени изменения от нормата.

Изследвания за остра токсичност са били проведени при мишки, като са били използвани воден разтвор на Gentamicin sulfate, Neomycin sulfate или Kanamycin sulfate, приложени подкожно, интравенозно, интраперитонеално или орално. Резултатите от парентералния начин на приложение са показали, че LD₅₀ на Gentamicin sulfate е била по-голяма от тази на neomycin и по-малка от тази на Kanamycin.

Изследвания за хроничната парентерална токсичност на Gentamicin sulfate са били проведени при плъхове, котки и кучета. Gentamicin sulfate е бил прилаган вътремускулно в дози до 160 mg/kg в продължение на 4 седмици при плъхове, подкожно до 25 mg/kg за 42 дни при котки и вътремускулно до 40 mg/kg за 50 дни при кучета. Терапията е била понесена сравнително добре при по-ниските дози. При по-високите дози Gentamicin sulfate са били регистрирани смущения, характерни за аминогликозидните антибиотици.

При изследвания сред плъхове за тератогенност, вътремускулно приложение на 25 до 50 mg/kg Gentamicin sulfate, не води до възникване на тератогенен потенциал. Всички експериментални животни са били с нормален вид и фертилност. Големината и теглото на поколенията са били почти еднакви във всички групи, като не е била отбелязана съществена разлика в местата на резорбция или в броя на ражданията на жизнено поколение. Прилагането на Gentamicin sulfate не е довело до съществени физически промени в потомството.

Потенциалът на TRIDERM маз за предизвикване на кожно дразнение е бил изследван сред зайци, като върху здрава кожа или върху кожа след проведена абразия, в продължение на 21 до 25 дни е била прилагана дневна доза от 0.15 или 0.50 g/kg (съответно 9 и 31 пъти по-голяма от препоръчаната терапевтична доза за хора). За контрол са служили допълнителни две групи зайци. Резултатите са показали, че TRIDERM маз, приложен локално е бил понесен много добре. Кожните реакции не са били значими и наличието на кожни абразии не е повлияло честотата или степента на тези промени.

6. Фармацевтични данни

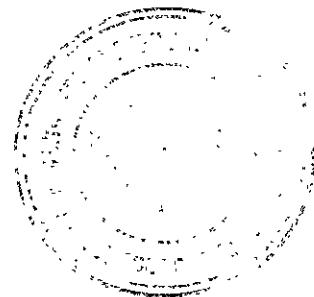
6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

TRIDERM маз - Mineral oil - 50.000 mg/g , white petrolatum - q.s.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност



3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява между 2° и 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка: метална туба от 15 г.
Вторична опаковка: картонена кутия.

7. Име и адрес на производителя

TRTRIDERM унгвент:
Schering-Plough Farma Lda, Rua Aqualva dos Acores No.16, 2735-557 Aqualva-Cacem,
Portugal, собственост на Schering-Plough Corporation / USA.

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Schering-Plough Central East AG,
Topferstrasse 5
6004 Lucerne
Switzerland

9. Номер и дата на разрешението за употреба

TRIDERM ointment- 9800133/15.05.1998

10. Дата на последна редакция на текста
Ноември 2004

