

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOZONE® krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Tiokonazol	%1
Hidrokortizon Asetat	%2

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol	%10,00
Setil Alkol	%2,40
Stearil Alkol	%1,60
Metil Paraben	%0,15
Propil Paraben	%0,08
Butillenmiş hidroksitoluen	%0,10

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz renkli homojen krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnflamatuar semptomlarla birlikte görülen yüzeysel cilt mantar enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde endikedir. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki gösterir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

TİOZONE®, hekim tarafından başka bir şekilde önerilmediği takdirde, günde 2 defa etkilenen bölgeye ince bir tabaka halinde uygulanır.

Tedavi süresi yaklaşık 1 haftadır. 1 hafta içinde semptomlarda düzelme görülmezse, doktora başvurulmalıdır. Gerekirse kortikoid içermeyen bir antifungal ile tedaviye devam edilebilir.

Uygulama şekli:

Lokal olarak ince bir tabaka halinde deri üzerine uygulanır. TİOZONE® yalnızca haricen kullanım için tasarlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Hidrokortizon karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı için dozaj önerileri ve endikasyonları kanıtlanmamıştır. Bu sebeple çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Özel kullanımı yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİOZONE®,

- Bileşimindeki etkin maddelere veya bunların türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda,
- Gebeliğin ilk üç ayında ve emzirme döneminde,
- Bileşimindeki hidrokortizon asetattan ötürü, rektum ve anal bölgenin tüberküloz proseslerinde, enfeksiyon hastalıklarında, sistemik fungal enfeksiyonlarda, canlı virüs aşılarının uygulanması sırasında,
- 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bakterilerle enfekte olmuş cilt hastalıklarında kullanılırken dikkat edilmelidir; ayrıca spesifik ek bir tedavi gerekebilir.

Glokom gelişebileceğinden göz çevresine uygulanmamalıdır; ayrıca ano-genital bölgeye ve/veya hasarlı cilde uygulanmamalıdır.

Topikal kortikosteroidlerin yan etki profilini minimum seviyede tutmak için günde 2 defadan fazla olmamak koşulu ile sadece etkilenen bölgeye uygulanmalıdır.

Tekrarlayan enfeksiyonları engellemek için, kişisel hijyene önem verilmelidir, iç çamaşır ve havlu, bez gibi kişisel eşyalar her gün değiştirilmelidir.

Hidrokortizon absorpsiyonunda artış ve bunu takiben adrenal baskılama meydana gelebileceğinden, etkilenen bölge pansuman veya bez sargı ile kapatılmamalıdır.

Lokal iritasyon gelişirse, TİOZONE®'nun kullanımına ara verilmeli ve gerek görüldüğünde farklı bir tedavi uygulanmalıdır.

Bileşiminde bulunan metil paraben, propil paraben ve butillenmiş hidroksitoluen nedeniyle, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebebiyet verebilir. Ayrıca formülasyonda bulunan propilen glikol ciltte iritasyona, setil alkol ve stearyl alkol ise lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontakt dermatite) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi ilk trimesterde D, ikinci ve üçüncü trimesterde C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar hidrokortizon asetatın teratojenik etkisinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). Hidrokortizonun insan fetusu üzerine küçük bir risk taşıdığı düşünülmektedir.

TİOZONE®'nun yarar/zarar oranı hekim tarafından değerlendirilmeli, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik Dönemi

Gebeliğin ilk üç ayında TİOZONE® kullanılmamalıdır.

TİOZONE®'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hamilelikte, hidrokortizon ve inaktif prekürsörü olan kortizonun insan fetusu üzerine küçük bir risk taşıdığı düşünülmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tiokonazolün fetus üzerinde teratojenik etkisi olmadığı gösterilse de insanlar üzerinde herhangi bir kontrollü çalışma mevcut değildir.

Gebeliğin son dönemlerinde kullanımına, anne ve bebek için yarar/zarar oranının saptanmasından sonra hekim tarafından karar verilmelidir.

Laktasyon Dönemi

Kortikosteroidlerin topikal uygulanması sonucu anne sütünde tayin edilebilecek kadar yeterli düzeyde absorbe edilip edilmediği bilinmemektedir. Sistemik olarak uygulanan kortikosteroidler bebekler üzerinde zararlı etki oluşturmayacak miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Bununla birlikte, emziren annelerde topikal kortikosteroidler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle geniş alanlara uygulanmasından kaçınılmalı, emziren annelerin göğüslerine tatbik edilmemelidir.

Tiokonazolün anne sütü ile atılımı bilinmemektedir. Çoğu ilaç anne sütüne geçebildiği için uygulama sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Hidrokortizon asetatın üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi olup olmadığı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Erkek sıçanlarda 150 mg/kg/gün dozda oral tiokonazol uygulamasını takiben hiçbir fertilite bozukluğu görülmemiştir. Dişi sıçanlara 35 mg/kg/gün'den yüksek dozda oral tiokonazol uygulamasını takiben preimplantasyon kaybı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİOZONE®'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lokal yan etkiler: özellikle uzun kullanımdan sonra telanjiyektazi, cilt atrofisi ve ciltte çatlaklar (stria); iritasyon, kuruluk, folikülit, hipopigmentasyon, sekonder enfeksiyon, alerjik kontakt dermatit.

Yan etkilerin sıklık gruplandırması aşağıda sunulmuştur:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Parestezi

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları:

Çok seyrek: Deri inflamasyonu, deri döküntüsü

Bilinmiyor: Depigmentasyon, vezikül oluşumu, kontakt dermatit, deride kuruluk, göz çevresinde ödem, tırnak ile ilgili sorunlar (tırnaklarda renk değişimi, kütikül iltihabı ve tırnak ağrısı) kaşıntı, deri iritasyonu, deride pullanma, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Periferik ödem

Bilinmiyor: Ağrı

Bunlar, topikal kortikosteroid kullanımı sonucunda oluşan hafif ve genellikle geçici yan etkilerdir; tedavinin devamında şikayetlerin kaybolduğu görülmüştür.

Ayrıca, kortikosteroid sınıfına ait istenmeyen yan etkiler arasında özellikle uzun süreli kullanım sonucunda meydana gelen cilt atrofisi, telanjiektazi ve ciltte çatlaklar (stria); folikülit, hipertrikozis, perioral dermatit, alerjik kontakt dermatit, depigmentasyon ve adrenokortikal baskılama.

Topikal uygulamada, hidrokortizon asetatın kan düzeyi daha düşük olacağından bu yan etkilerin çok daha seyrek görülmesi beklenmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımının meydana gelmesi beklenmemektedir. Kronik doz aşımı veya yanlış kullanımda topikal veya sistemik yan etki görülme sıklığı yükselebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Topikal kortikosteroid ve antifungal

ATC Kodu: D01AC20

Hidrokortizon asetat, adrenal korteksten salgılanan steroid bir hormon olup, yüksek etkili bir antiinflamatuvardır. Hidrokortizon asetat topikal uygulamalarda vazokonstriktör, lizozomal membran stabilizatör etkisi ile kaşıntıyı inflamasyonu ve ağrıyı giderme potansiyelinden yararlanır.

Hidrokortizon asetat adrenal korteksten salgılanan steroid bir hormon olup, hem glukokortikoid (antiinflamatuvar), hem de mineralokortikoid özelliklerine sahiptir. Hidrokortizon asetatın etki mekanizması henüz tam olarak açıklanmamış olsa da, bazı

çalışmalar insanlarda vazokonstriktör potens ve terapötik etkinliği arasında görülebilir bir korelasyon olduğunu öne sürmüştür.

Kortikosteroidler, inflamasyona ait endojen kimyasal mediyatörlerin oluşumunu, salgılanmasını ve aktivitesini baskılayabilir. Kortikosteroidler, hasarın olduğu bölgeye marjinalasyonu ve takiben hücre göçünü engelleyerek dilatasyon ve bölgedeki artmış damar geçirgenliğini düşürür, böylece hücrelerin hasarlı bölgeye geçişi azalır. Bu vazokonstriktif etki, serum ekstrasvazasyonunu, ödemi ve rahatsızlığı azaltır.

Tiokonazol, maya ve mantarlara (dermatofitler dahil) yüksek etkinliğe sahip sentetik antifungal bir ajandır. Tiokonazolün krem ve losyon gibi topikal farmasötik formları *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*'in sebep oldukları Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea manuum ve Tinea pedis gibi dermatofitozislerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, tiokonazol *T. Rubrum*, *Hendersonula toruloidea* veya *Acremonium*'un da sorumlu oldukları onikomikozis, *Malassezia furfur* tarafından oluşturulan pityriasis (tinea) versicolor ve *Candida albicans*'ın meydana getirdiği intertrigo, diaper rash (pişik) ve paronişi'nin de dahil oldukları kütanoz ve mukokütanoz enfeksiyonların tedavisinde de yer almaktadır.

Tiokonazol normal mantar hücre zarının geçirgenliğini bozarak ekti gösterir. Ergosterol mantar hücre zarının temel bir bileşenidir. Tiokonazol lanosterolü ergosterole dönüştürmede gerekli bir sitokrom P450 enzimi olan 14-alfa demetilaz ile etkileşime girerek ergosterol sentezini inhibe eder. Ergosterol sentezinin inhibisyonu, hücre geçirgenliğini artırarak, fosfor içeren bileşikler ve potasyum gibi hücre içeriklerinin hücre dışına sızmasına sebep olur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Hidrokortizon asetat:

Hidrokortizon asetat sağlam deriden absorbe edilebilir, deride inflamasyon varsa perkütanöz absorpsiyon artar.

Tiokonazol:

Hayvan deneyleri, tiokonazolün topikal kullanımında minimum emilim sağlandığını göstermektedir. Deney hayvanlarına %2 tiokonazol içeren kremin uygulanmasından 12 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşılmıştır (0.13 mcg/mL).

%1 tiokonazol içeren kremin 20 mg/gün dozda 28 gün süreyle uygulamasından sonra plazmada bulunan konsantrasyonlar göz ardı edilebilecek seviyelerde bulunmuştur (10.1 ng/ml).

Dağılım:

Hidrokortizon asetat:

Hidrokortizon asetat yaklaşık % 90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Tiokonazol:

Tiokonazolün, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Hidrokortizon asetat:

Hidrokortizon asetat karaciğerde metabolize edilerek metabolitleri olan tetrahidrokortizon ve tetrahidrokortizole dönüşür.

Tiokonazol:

Tiokonazolün ana metaboliti glukuronid konjugatıdır.

Tiokonazolün metabolitlerinden biri imidazol halkası üzerinde N-glukuronidasyon sonucu şekillenir, diğer metaboliti ise klorotiyenil grubunun O-detiyenilasyonu, alkole hidrate olması ve glukuronidasyonu ile meydana gelir.

Eliminasyon:

Hidrokortizon asetat:

Hidrokortizon asetat dokularda ve karaciğerde, glukuronid ve sülfat metabolitleri dahil olmak üzere biyolojik inaktif bileşenlerine metabolize edilir. Bu inaktif metabolitler ve az miktarda değişime uğramayan kısım idrarla atılır.

Tiokonazol:

Tiokonazolün oral yoldan alınan dozunun yaklaşık %25-%27'si metabolitleri şeklinde idrar ile birlikte atılırken, % 59'u çoğunlukla değişmemiş ilaç şeklinde feçes ile atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Deney hayvanlarında hidrokortizon veya kortizonun gebelik sonuçlarına olan etkileri pek çok çalışma ile açıklanmıştır. Fare ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda doza ve ırka bağlı olarak yavrularda damak yarığı, intrauterin büyüme geriliği, kafanın, mandibulanın ve spina bifidanın küçülmesi, yavru boyunda ve ağırlığında azalma, katarakt, embriyonun bir kısmının veya tamamının rezorpsiyonu, ölü doğum, karaciğer ağırlığında azalma ve polikistik böbrek hastalığı gibi etkiler bildirilmiştir.

Yapılan bir klinik öncesi araştırmada, sıçan aşıl tendonunda travma oluşturulduktan sonra 1, 3 veya 5 kere uygulanan 10 cc'lik (125 mg/ml) hidrokortizon asetat enjeksiyonu sonrası tendonda önemli histolojik veya biyokimyasal zararlı etkiler görülmemiştir.

Bir başka klinik öncesi araştırmaya göre ise, tavşanların aşıl tendonlarına hidrokortizon infiltrasyonu sonucu; enjeksiyon bölgesinde nekroz geliştiği ve kortikosteroid infiltrasyonunun bu tendonlarda iyileşme işlemini geciktirdiği görülmüştür.

Hayvanlar üzerinde yapılan tekrarlı doz çalışmalarında, tiokonazolün diğer imidazol türevi antifungal ajanlar gibi karaciğer sitokrom P450 enzimini indüklediğini göstermiştir.

Hamile tavşanlarda gebeliğin son 10 gününde 50 mg/kg/gün dozunda tiokonazol uygulamasının ardından doğumla ilgili hiçbir advers etki görülmemiştir. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda tiokonazol gerek kromozomal, gerekse subkromozomal düzeyde mutajenik aktivite göstermemiştir. Erkek sıçanlarda 150 mg/kg/gün dozunda tiokonazolün oral uygulamasını takiben hiçbir fertilite sorunu görülmemiştir. Bunun yanı sıra dişi sıçanlarda 35 mg/kg/gün dozdan fazla oral tiokonazol uygulamasını takiben preimplantasyon kaybı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Deiyonize Su
Sitrik Asit
Sodyum Sitrat
Disodium EDTA
Xanthan Gum
Vitamin E
Metil Paraben
Peg-6 Stearat, Etilen Glikol Palmitostearat ve Peg 32 stearat karışımı (Tefose 63)
Etil Oleat
Isopropil Palmitat
Emülsiyon yapıcı parafin (Emulsifying Wax)
Setil Alkol
Stearil Alkol
Hintyağı, kısmi olarak hidrojene (Partially Hydrogenated Castor Oil)
Dimetikon
Tween 80
Propil Paraben
Butillenmiş hidroksitoluen
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Lamine polifoil tüp

Ambalaj büyüklüğü: 30 g

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Embil İlaç Sanayii Ltd. Şti.
Maslak Mah. Sümer Sokak
Ayazağa Ticaret Merkezi No:3 Kat: 1
Şişli - İstanbul
Tel : 0212 365 93 30
Faks : 0212 286 96 41
E-posta: info@embil.net

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

250/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ