

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivoxel, 1 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 1 mg mometazonu furoinianu (*Mometasoni furoas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 g kremu zawiera 72,00 mg alkoholu cetostearylowego (typ A), emulgującego; 10,00 mg alkoholu cetylowego oraz 13 mikrogramów butylohydroksytoluenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem
Biały krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ivoxel jest wskazany w leczeniu objawowym zapalnych chorób skóry, odpowiadających na miejscowe leczenie glikokortykosteroidami, takich jak atopowe zapalenie skóry i łuszczyca (z wyłączeniem rozległej łuszczycy zwykłej).

Produkt leczniczy Ivoxel należy stosować w leczeniu dolegliwości skórnych, w których wskazane jest miejscowe leczenie mometazonem.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku, młodzież oraz dzieci w wieku 2 lat i starsze:

Cienką warstwę produktu leczniczego Ivoxel należy nakładać, na zmienione chorobowo miejsca na skórze raz na dobę.

Silnie działające kortykosteroidy do stosowania miejscowego na ogół nie powinny być stosowane na skórę twarzy bez ścisłego monitorowania przez lekarza.

Produktu leczniczego Ivoxel nie należy stosować dłużej niż przez 3 tygodnie lub na duże powierzchnie skóry (ponad 20% powierzchni ciała).

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, produkt leczniczy Ivoxel powinien być stosowany maksymalnie na 10% powierzchni ciała. Nie należy stosować produktu leczniczego pod opatrunkami okluzyjnymi lub w fałdach skóry. Okres leczenia wynosi maksymalnie 3 tygodnie. Wraz z poprawą kliniczną zwykle zaleca się stosowanie słabiej działającego kortykosteroidu do stosowania miejscowego. Do stosowania na skórę (podanie na skórę).

Dzieci w wieku poniżej 2 lat:

Produkt leczniczy Ivoxel jest silnie działającym glikokortykoidem (grupa III). Produkt leczniczy Ivoxel nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Ivoxel jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- trądzikiem różowatym,
- trądzikiem pospolitym,
- zapaleniem skóry wokół ust,
- świądem okolic odbytu i narządów płciowych,
- wysypką pieluszkową,
- zakażeniami bakteryjnymi (np. liszajcem), wirusowymi (np. opryszczką zwykłą, półpaścem, ospą wietrzną) i grzybiczymi (np. drożdżakami lub dermatofitami),
- gruźlicą,
- kiłą,
- odczynami poszczepiennymi.

Stosowanie produktu leczniczego Ivoxel na powieki jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu produktu leczniczego z oczami oraz stosowania na powieki.

Produktu leczniczego Ivoxel nie należy stosować na uszkodzoną skórę ani błony śluzowe.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z nadwrażliwością na jakikolwiek inny kortykosteroid. W przypadku wystąpienia podrażnienia lub uczulenia po zastosowaniu produktu leczniczego Ivoxel, należy zaprzestać stosowania produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

W przypadku wystąpienia zakażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze. Jeżeli w krótkim czasie nie wystąpi pozytywna reakcja na to leczenie, należy przerwać podawanie kortykosteroidu do czasu wyleczenia zakażenia.

Toksyczność miejscowa i układowa występuje często, szczególnie po długotrwałym, nieprzerwanym stosowaniu produktu leczniczego na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, w fałdach skórnych oraz pod opatrunkami okluzyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas leczenia dużych powierzchni ciała i unikać długotrwałego, nieprzerwanego stosowania u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku.

Steroidy stosowane miejscowo, w przypadku stosowania w łuszczycy, mogą być niebezpieczne z wielu powodów, w tym: zjawiska z odbicia po wystąpieniu tachyfilaksji, ryzyka wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej oraz miejscowej lub układowej toksyczności z powodu zaburzenia czynności skóry jako bariery ochronnej. W przypadku stosowania u pacjentów z łuszczycą, ważne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich silnie działających glikokortykoidów stosowanych miejscowo, należy unikać nagłego przerwania leczenia. W przypadku przerwania długotrwałego leczenia miejscowego silnie działającym glikokortykoidem może wystąpić zjawisko z odbicia, w postaci zapalenia skóry z intensywnym zaczerwienieniem, uczuciem kłucia i pieczenia. Można temu zapobiec poprzez powolne zmniejszanie dawki produktu leczniczego, na przykład zwiększając odstępy czasu pomiędzy aplikacjami produktu leczniczego przed zaprzestaniem jego stosowania.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu miejscowym może wystąpić hiperglikemia i cukromocz z powodu wchłaniania aplikacjami produktu leczniczego do organizmu.

Glikokortykoidy mogą zmieniać wygląd niektórych zmian skórnych i utrudniać właściwe rozpoznanie oraz opóźniać gojenie zmian.

Produkt leczniczy Ivoxel zawiera alkohol cetostearylowy emulgujący oraz alkohol cetylowy, które mogą wywoływać miejscowe reakcje skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry) oraz butylohydroksytoluen, który może wywoływać miejscowe reakcje skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Zaburzenie widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Wpływ nie znany.

Ciąża

Kortykosteroidy przenikają przez łożysko. Dane dotyczące miejscowego stosowania mometazonu podczas ciąży są bardzo ograniczone. Po zastosowaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w dużych dawkach, opisywano wpływ na rozwój płodu/novorodka (opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, zahamowanie czynności kory nadnerczy, rozszczep podniebienia).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję i teratogenność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

Pomimo ograniczonej ekspozycji układowej, produkt leczniczy Ivoxel może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie po wnikliwym rozważeniu stosunku korzyści z terapii do ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mometazon przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Produkt leczniczy Ivoxel może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie po wnikliwym rozważeniu stosunku korzyści z terapii do ryzyka. Podczas laktacji nie wolno stosować produktu leczniczego Ivoxel na okolicę piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ivoxel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 1, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według malejącej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W związku z miejscowym stosowaniem kortykosteroidów występowały następujące działania niepożądane:

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem według układów i narządów oraz częstości występowania

| | |
|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Niezbyst często: | Zakażenia wtórne |
| Zaburzenia oka Częstość nie znana: | Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.) |
| Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko: | Teleangiektazje |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: Niezbyst często: | Łagodne do umiarkowanego uczucie pieczenia w miejscu zastosowania, uczucie mrowienia/kłucia, świąd, zakażenia bakteryjne, parestezje, czyraczność, miejscowy zanik skóry. Rozstępy, podrażnienie, nadmierne owłosienie, hipopigmentacja, zapalenie skóry wokół ust, maceracja skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry przypominające trądzik różowaty grudkowy (skóra twarzy), reakcje trądzikopodobne, wybroczyny podskórne, potówka, suchość, uczulenie (mometazon), zapalenie mieszków włosowych. |

W przypadku częstego stosowania, leczenia dużych obszarów skóry oraz leczenia długotrwałego, jak również stosowania w fałdach skóry i pod opatrunkami okluzyjnymi istnieje zwiększone ryzyko występowania układowych i miejscowych działań niepożądanych. W pojedynczych przypadkach (rzadko) opisywano występowanie hipopigmentacji lub hiperpigmentacji po stosowaniu innych steroidów, dlatego działania te mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu leczniczego Ivoxel.

Działania niepożądane opisywane w związku z układowym stosowaniem glikokortykoidów – w tym zahamowanie czynności nadnerczy – mogą również wystąpić po miejscowym zastosowaniu glikokortykoidów.

Dzieci są bardziej narażone niż dorośli na hamowanie czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i występowanie zespołu Cushinga w związku z miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, ze względu na większy współczynnik powierzchni ciała do masy ciała. Leczenie przewlekłe kortykosteroidami może zaburzać wzrost i rozwój dzieci.

U dzieci leczonych miejscowo kortykosteroidami opisywano występowanie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego to uwypuklenie ciemiączka, ból głowy i obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nadmierne długotrwałe miejscowe stosowanie kortykosteroidów może spowodować zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co może prowadzić do wtórnej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza należy podjąć działanie, z zachowaniem ostrożności stosowanej zazwyczaj w takich przypadkach, w celu zmniejszenia częstości stosowania produktu leczniczego lub podjąć próbę odstawienia produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne; kortykosteroidy o silnym działaniu (grupa III), kod ATC: D07AC13

Produkt leczniczy Ivoxel jest glikokortykoidem z grupy III o silnym działaniu.

Substancja czynna, mometazonu furoinian, jest syntetycznym, niefluorowanym glikokortykoidem estryfikowanym furoinianem w pozycji 17.

Podobnie jak inne kortykosteroidy do stosowania zewnętrznego, mometazonu furoinian wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne i przeciwłuszczycowe w standardowych modelach zwierzęcych.

Wykazano, że produkt leczniczy Ivoxel charakteryzuje się równoważnym profilem odpowiedzi farmakodynamicznej (zwężenie naczyń) do produktu referencyjnego zawierającego 1 mg/g mometazonu furoinianu po podaniu na zdrową skórę. Stosunek AUC produktu leczniczego Ivoxel do produktu referencyjnego w teście zwężenia naczyń wynosił 97,06%.

Indeks terapeutyczny mometazonu furoinianu (stosunek działań pożądaných do działań niepożądanych), określony na podstawie danych z piśmiennictwa wskazuje, że mometazon należy do grupy glikokortykoidów do stosowania miejscowego, których działania pożądané wyraźnie przewyższają działania niepożądane.

W przeprowadzonym na myszach teście z olejem krotonowym wykazano, że mometazon ($ED_{50} = 0,2 \mu\text{g}$ na ucho) ma taką samą siłę działania jak betametazonu walerianian po jednorazowym zastosowaniu i jest około 8 razy silniejszy niż betametazonu walerianian po pięciokrotnym podaniu ($ED_{50} = 0,002 \mu\text{g}$ na ucho na dobę w porównaniu do $0,014 \mu\text{g}$ na ucho na dobę).

U świnek morskich mometazon, po czternastokrotnym zastosowaniu, działał około dwukrotnie silniej niż betametazonu walerianian w zmniejszaniu akantozy naskórka wywołanej przez *Malassezia ovalis* (tj. działanie przeciwłuszczycowe).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań wchłaniania przezskórnego wykazały, że wchłanianie 0,1% kremu mometazonu furoinianu do organizmu po zastosowaniu miejscowym jest minimalne. Badania wykazały, że około 0,4% substancji czynnej jest wchłaniane przez nieuszkodzoną skórę w ciągu 8 godzin (bez stosowania opatrunku okluzyjnego).

Określenie metabolitów było niemożliwe ze względu na małe ilości występujące w osoczu i wydalinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

| Gatunek zwierząt | Rodzaj podania | LD ₅₀ (mg/kg masy ciała) |
|------------------|----------------|-------------------------------------|
| Mysz | podskórnice | 200 – 2000 |
| Szczur | podskórnice | 200 |
| Pies | podskórnice | >200 |
| Mysz | doustnie | >2000 |
| Szczur | doustnie | >2000 |

Toksyczność przewlekła

W różnych badaniach toksyczności po podawaniu długotrwałym, w których substancję czynną podawano w nadmiernej ilości (670 razy większej niż dawka lecznicza) przez 6 miesięcy, stwierdzono jedynie objawy typowe jak po przedawkowaniu kortykosteroidów: zmniejszenie przyrostu masy ciała; atrofię mięśni; powiększenie brzucha; zmniejszenie liczby limfocytów i granulocytów kwasochłonnych oraz zwiększenie liczby leukocytów obojętnochłonnych; zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i AspAT), stężenia cholesterolu i triglicerydów; lipidemię; zmiany narządowe (zanik śledziony i grasicy, miejscowy zanik skóry, zwiększenie masy wątroby i nerek oraz zmniejszenie osteogenezy).

Na ogół zmiany takie występowały częściej i z większym nasileniem u tych zwierząt, którym podawano substancję porównawczą - betametazonu walerianian. Żadna z tych dwóch substancji nie wykazywała nietypowych działań układowych.

Genotoksyczność

Badania mutacji genowych przyniosły negatywny wynik. Mometazon wywoływał jednak mutacje chromosomowe *in vitro*, ale tylko w stężeniach cytotoksycznych. Podobnych działań nie obserwowano w szczegółowych badaniach *in vivo* i w związku z tym, z wystarczającą pewnością, można wykluczyć ryzyko działania mutagennego.

Karcynogenność

Długotrwałe badania karcynogenności mometazonu furoinianu podawanego drogą inhalacji przeprowadzono na szczurach (2 lata) oraz na myszach (19 miesięcy). Nie obserwowano statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania guzów w przypadku stosowania dawek do 67 µg/kg m.c. u szczurów lub 160 µg/kg m.c. u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Doświadczenia na zwierzętach dotyczące wpływu mometazonu furoinianu na rozwój zarodkowy u królików wykazały zmniejszoną masę ciała po podaniu dawek od 0,15 mg/kg m.c.

Po podaniu miejscowym u królików, u potomstwa występowały różne typy wad, takie jak: zakrzywione przednie łapy, rozszczep podniebienia, brak pęcherzyka żółciowego oraz przepuklina pępkowa. U szczurów dawka śmiertelna dla zarodka zaczynała się od dawki 7,5 µg/kg m.c. (podanie podskórne), a działanie opóźniające rozwój zaczynało się od dawki 0,3 mg/kg m.c. w przypadku podawania miejscowego (zmniejszona masa ciała, opóźnione kostnienie). Obserwowano też zwiększenie liczby przypadków przepukliny pępkowej wywołane podawaniem substancji.

Po podawaniu produktu leczniczego samicom w okresie zbliżonym do daty porodu obserwowano wydłużenie akcji porodowej i trudniejsze porody.

Mometazonu furoinian nie miał wpływu na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda oczyszczona

Wazelina biała zawierająca butylohydroksytoluen (E 321)

Parafina ciekła

2-Metylopentan-2,4-diol

Alkohol cetostearylowy emulgujący (typ A), zawierający wodorofosforan disodowy/potasowy do ustalenia pH

Makrogolu eter cetostearylowy

Alkohol cetylowy

Glicerol

Kwas cytrynowy bezwodny

Sodu cytrynian

Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Podczas leczenia okolicy narządów płciowych lub odbytu produktem leczniczym Ivoxel, składniki takie jak wazelina biała oraz parafina ciekła mogą pogarszać jakość produktów zawierających lateks (np. prezerwatyw, krążków dopochwowych) i w związku z tym mogą zmniejszać bezpieczeństwo takich produktów.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania (tuby): 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Krem jest pakowany w tuby laminowane z PE/Aluminium z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

Tuby zawierają 10 g, 15 g, 20 g, 25 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 70 g, 90 g lub 100 g kremu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21345

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO