

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivoxel, 1 mg/g, maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 25,00 mg glikolu propylenowego monopalmitynostearynianu oraz 50,00 mg emulgującego alkoholu cetostearylowego (typu A) na 1 g maści.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Przezroczysta maść w kolorze złamanej bieli.

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 powinien być stosowany przede wszystkim w leczeniu dolegliwości skórnych objawiających się jako skóra bardzo sucha, łuszcząca się i popękana, 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 6 lat i starsze:

Cienką warstwę produktu leczniczego Ivoxel powinno się stosować raz na dobę na zmienione chorobowo obszary skóry.

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

Produkt leczniczy Ivoxel nie powinien być stosowany przez dłuższy okres (ponad 3 tygodnie) lub na duże powierzchnie skóry (ponad 20% powierzchni ciała).

U dzieci w wieku 6 lat i starszych produkt leczniczy Ivoxel powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (do 10% powierzchni ciała). Nie należy stosować produktu leczniczego pod opatrunkami okluzyjnymi lub w fałdach skóry. Okres leczenia jest ograniczony do maksymalnie 3 tygodni. Wraz z poprawą kliniczną zwykle zaleca się używanie słabiej działającego kortykosteroidu do stosowania miejscowego.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Produkt leczniczy Ivoxel jest silnie działającym glikokortykoidem z III grupy.

Produkt leczniczy Ivoxel nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Do stosowania na skórę (podanie na skórę).

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 przerwać stosowanie produktu leczniczego 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, ciągłym stosowaniu na duże obszary 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 odbicia po wystąpieniu tachyfilaksji, ryzyka wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej oraz miejscowej lub układowej toksyczności z powodu upośledzenia funkcji 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 odbicia, przybierające postać zapalenia skóry z intensywnym zaczerwienieniem, uczuciem kłucia i pieczenia.

Można temu zapobiec poprzez powolne zmniejszanie dawki produktu leczniczego, na przykład kontynuując stosowanie produktu leczniczego z przerwami przed odstawieniem go.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu miejscowym może wystąpić hiperglikemia i cukromocz z powodu wchłaniania układowego.

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

Produkt leczniczy Ivoxel zawiera monopalmitynostearynian glikolu propylenowego, który może powodować podrażnienie skóry oraz alkohol cetostearylowy emulgujący, który może wywoływać miejscowe reakcje skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry).

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. Opisywano oddziaływanie dużych dawek kortykosteroidów podawanych układowo na płód/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 jest wydzielany 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 terminologią 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 układu narządów i częstości występowania

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt 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:	Łagodne lub umiarkowane uczucie pieczenia w miejscu zastosowania, uczucie mrowienia/kłucia, świąd, zakażenia bakteryjne, parestezje, czyrączność, miejscowy zanik skóry.
Niezbyt często:	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 przewlekłego, 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 podatne niż dorośli na hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i występowanie zespołu Cushinga w związku z miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, ze względu na wyższy 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 obejmują wypukłe 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 stosowanie miejscowych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co może prowadzić do wtórnej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku zgłoszenia 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 z estrem furoinianu w pozycji 17.

Podobnie jak inne kortykosteroidy do stosowania zewnętrznego, mometazonu furoinian wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne i przeciwłuszczykowe 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. Obliczony stosunek AUC produktu leczniczego Ivoxel do produktu referencyjnego w teście zwężania naczyń wynosił 101,5%.

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

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 był około dwukrotnie silniejszy niż betametazonu walerianian w zmniejszaniu akantozы wywołanej przez *Malassezia ovalis* (tj. działanie przeciwłuszczycowe) po zastosowaniu produktu leczniczego 14 razy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań wchłaniania przezskórnego wykazały, że wchłanianie układowe po zastosowaniu miejscowym mometazonu furoinianu 0,1% maści, jest minimalne.

Wyniki wykazały, że około 0,7% 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	podskórné	200 – 2000
Szczur	podskórné	200
Pies	podskórné	>200
Mysz	doustnie	>2000
Szczur	doustnie	>2000

Toksyczność przewlekła

Podczas różnych badań 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 dla przedawkowania 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. Jednakże mometazon *in vitro* wywoływał mutacje chromosomowe, 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 wzrostu 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 deformacji, 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. (podanie miejscowe) (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 żadnego wpływu na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
2-metylopentan-2,4-diol
Alkohol cetostearylowy emulgujący (typ A) zawierający wodorofosforan disodowy/potasowy do ustalenia pH
Wosk biały
Glikolu propylenowego monopalmitynostearynian
Woda oczyszczona
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian

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
Po pierwszym otwarciu opakowania (tuby): 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Maść pakowana jest w tuby aluminiowe z zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku. Pudełko tekturowe zawiera jedną tubę.
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 maści.

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: 21346

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