

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PEVARYL, 10 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 10 mg ekonazolu azotanu (*Econazoli nitras*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 g kremu zawiera 2 mg kwasu benzoowego, 0,052 mg butylohydroksyanizolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pevaryl jest wskazany do leczenia kandydozy skóry, dermatofitozy i łupieżu pstrego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania miejscowego na skórę.

Pevaryl stosuje się **dwa razy na dobę** na zmienione chorobowo miejsca na skórze i delikatnie wciera w skórę.

Zwykle terapia trwa od 2 do 4 tygodni.

Jeśli po 4 tygodniach nie nastąpiła poprawa, należy dokonać ponownej oceny leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci w wieku do 2 lat.

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 16 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku

Brak wystarczających danych dotyczących zastosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Pevaryl jest przeznaczony do stosowania miejscowego na skórę. Nie należy stosować go do oczu ani doustnie.

Rzadko obserwuje się reakcje nadwrażliwości. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać leczenie.

Pacjenci uczuleni na leki z grupy pochodnych imidazoli zgłaszali także uczulenie na ekonazolu azotan.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 60 mg kwasu benzoesowego (E 210) w każdej tubie 30 g, co stanowi równoważność 2 mg kwasu benzoesowego w 1 g kremu. Kwas benzoesowy może powodować miejscowe podrażnienie. Może powodować nieimmunologiczną natychmiastową reakcję kontaktową - możliwe, że w wyniku działania cholinergicznego.

Ten produkt leczniczy zawiera butylohydroksyanizol (E 320), który może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ekonazol hamuje aktywność cytochromu CYP3A4/2C9. Ze względu na ograniczony całkowity wpływ ekonazolu na organizm po podaniu miejscowym, klinicznie istotne interakcje występują rzadko. Stwierdzano je jednak podczas stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna i acenokumarol, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia produktem leczniczym Pevaryl i częściej kontrolować działanie przeciwzakrzepowe (czas protrombinowy - INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Wchłanianie układowe ekonazolu u ludzi jest małe (<10%) po podaniu miejscowym na nieuszkodzoną skórę. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań oceniających działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Pevaryl u kobiet w ciąży, ani nie ma innych odpowiednich danych epidemiologicznych.

Z uwagi na wchłanianie układowe produktu leczniczego Pevaryl nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to konieczne dla zdrowia pacjentki. Pevaryl może być stosowany w drugim lub trzecim trymestrze ciąży w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym ekonazolu azotanu karmiącym samicom szczura, ekonazol i (lub) jego metabolity przenikały do mleka matki i do krwi potomstwa. Nie wiadomo, czy ekonazol azotan podany miejscowo na skórę przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu należy zachować ostrożność zalecając stosowanie produktu leczniczego Pevaryl pacjentkom karmiącym piersią.

Płodność

Wyniki badań reprodukcji u zwierząt otrzymujących ekonazol nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania azotanu ekonazolu w postaci kremu (1%) i emulsji (1%) oceniano u 470 osób uczestniczących w 12 badaniach klinicznych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku w którejkolwiek z postaci.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w tych badaniach u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych ekonazolu azotanem w postaci kremu lub emulsji.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w 12 badaniach klinicznych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych produktem Pevaryl w postaciach dermatologicznych

Klasyfikacja układów i narządów	%
Działanie niepożądane	(N=470)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd	1,3
Uczucie pieczenia skóry	1,3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ból	1,1

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w 12 badaniach klinicznych u $< 1\%$ pacjentów leczonych ekonazolu azotanem w postaci kremu lub emulsji.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane w 12 badaniach klinicznych u $< 1\%$ pacjentów leczonych produktem Pevaryl w postaciach dermatologicznych

Klasyfikacja układów i narządów	
Działanie niepożądane	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rumień	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie dyskomfortu	
Obrzęk	

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone po raz pierwszy po wprowadzeniu produktu Pevaryl w postaciach dermatologicznych, do obrotu. Działania niepożądane uszeregowano wg częstości występowania, zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze doniesienia

W tabeli 3 przedstawiono, wg częstości występowania, działania niepożądane oszacowane na podstawie częstości raportów spontanicznych.

Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu Pevaryl w postaciach dermatologicznych, do obrotu, wg częstości występowania, oszacowane na podstawie częstości raportów spontanicznych

Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Bardzo rzadko</i>	Nadwrażliwość

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko

Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka, pęcherze, złuszczenie skóry

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Pevaryl stosuje się wyłącznie miejscowo na skórę. W razie przypadkowego, doustnego przyjęcia produktu leczniczego należy zastosować leczenie objawowe.

W razie przypadkowego dostania się produktu leczniczego do oczu należy przepłukać je czystą wodą lub roztworem fizjologicznym soli, a gdy objawy niepożądane nie ustępują poradzić się lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego.

Kod ATC: D01AC03.

Ekonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Lek działa na dermatofity, drożdżaki, pleśnie oraz na niektóre bakterie Gram-dodatnie.

Mechanizm działania ekonazolu azotanu polega na niszczeniu błon komórkowych. Pod wpływem ekonazolu dochodzi do zwiększenia przepuszczalności w obrębie komórki oraz uszkodzenia błon wewnątrzkomórkowych w cytoplazmie. Prawdopodobnie, miejscem działania ekonazolu są rodniki acylowe nienasyconych kwasów tłuszczowych fosfolipidów błony komórkowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ekonazol jest tylko w niewielkim stopniu wchłaniany przez skórę.

Średnie stężenia ekonazolu i (lub) jego metabolitów w surowicy/osoczu stwierdzone po 1 do 2 dniach od podania dawki wynosiły <1 ng/ml dla kremu 2% zastosowanego na nieuszkodzoną skórę oraz 20 ng/ml dla kremu 2% zastosowanego na zdartą skórę. Chociaż większość ekonazolu pozostaje na powierzchni skóry (około 90%) po podaniu 1% kremu, stężenia ekonazolu wykryte w warstwie rogowej przekraczają minimalne stężenie hamujące dla dermatofitów, a w skórze właściwej osiągnęte są stężenia hamujące.

Dystrybucja

Ekonazol i (lub) jego metabolity wiążą się z białkami osocza w znacznym stopniu (>98%).

Metabolizm

Ekonazol, który przeniknie do krążenia ustrojowego jest intensywnie metabolizowany w procesie oksydacji pierścienia imidazolowego, po której następuje O-dealkilacja i wiązanie z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Ekonazol i metabolity wydalone są z moczem i kałem w równych ilościach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne ekonazolu obserwowano jedynie w przypadku narażenia na lek przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badania toksyczności ostrej wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa u gryzoni, u których wartości LD50 były w zakresie 160-430 mg/kg mc. W badaniach toksyczności przewlekłej, przy stosowaniu wysokich dawek (50 mg/kg mc./dobę), jako narząd docelowy zidentyfikowano wątrobę, przy minimalnej toksyczności i pełnym powrocie do zdrowia po odstawieniu.

Nie stwierdzono istotnej toksyczności miejscowej, fototoksyczności, miejscowego podrażnienia skóry czy uczulenia. Stwierdzono jedynie nieznaczne podrażnienie oczu przy kontakcie z ekonazolem w kremie.

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami kancerogennymi leku ze względu na krótki okres proponowanego leczenia i brak jakiegokolwiek istotnej genotoksyczności ekonazolu w sposób, w który mogłaby doprowadzić do inicjacji lub promowania powstawania guza.

W różnych układach testowych wykazano brak genotoksyczności lub jedynie ograniczone działanie genotoksyczne (zaburzenia strukturalne chromosomów). Na podstawie przekrojowej analizy tych danych oraz zalecanej drogi podania i wynikającej z tego minimalnej ekspozycji ogólnoustrojowej na ekonazol, stwierdzono, że zmiany te mają małe znaczenie w klinicznym zastosowaniu leku.

Wyniki badań dotyczących działania ekonazolu na rozmnażanie nie wykazały wpływu na płodność, czy działania teratogennego.

Zmniejszona przeżywalność noworodków i toksyczność dla płodu wiązała się jedynie z występowaniem toksyczności dla matki. W badaniach na zwierzętach ekonazolu azotan nie wykazywał działań teratogennych lecz był toksyczny dla płodów gryzoni w dawkach 20 mg/kg mc./dobę, podawanych matkom podskórnie oraz 10 mg/kg mc./dobę, podawanych matkom doustnie. Znaczenie tego dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksyanizol (E 320), kwas benzoesowy (E 210), parafina ciekła, makroglicerydów oleiniany, makrogolo-6 i makrogolo-32 glikolu stearynian, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa powlekana wewnątrz żywicą epoksydową, zamknięta membraną oraz zakrętką PP lub PE, zawierająca 30 g kremu, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24, Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2340

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1977

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.07.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO