

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Infilea, 0,5 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram kremu zawiera 0,5 mg klobetazolu propionianu (0,5 mg klobetazolu propionianu odpowiada 0,44 mg klobetazolu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy gram kremu zawiera 0,75 mg chlorokrezolu, 70 mg alkoholu cetostearylowego i 475 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Wygląd: krem barwy białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Propionian klobetazolu jest bardzo silnym miejscowym kortykosteroidem, przeznaczonym do stosowania u osób dorosłych, w tym u osób w podeszłym wieku, w celu łagodzenia zapalenia i świądu w przebiegu chorób skóry reagujących na leczenie kortykosteroidami, takich jak:

- łuszczyca (z wyjątkiem rozległej łuszczycy plackowatej);
- pemfigoid pęcherzowy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Propionian klobetazolu należy do grupy najsilniej działających kortykosteroidów stosowanych miejscowo (grupa IV) i jego długotrwałe stosowanie może powodować ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli leczenie miejscowym kortykosteroidem jest klinicznie uzasadnione przez okres dłuższy niż 4 tygodnie, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego zawierającego kortykosteroid o słabszym działaniu. W zaostrzeniach choroby propionian klobetazolu można zastosować ponownie, ale przez krótki okres (patrz szczegóły poniżej).

Dawkowanie

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zaleca się nakładanie cienkiej warstwy i delikatne wcieranie niewielkiej ilości produktu leczniczego na cały zmieniony chorobowo obszar skóry, raz lub dwa razy na dobę, aż do uzyskania poprawy, przez okres maksymalnie do 4 tygodni. Następnie należy zmniejszyć częstość stosowania lub zmienić leczenie na produkt o słabszym działaniu. W przypadku stosowania na twarz okres leczenia należy skrócić tylko do kilku dni (bez okluzji). Po każdej aplikacji przed nałożeniem emolientu należy zapewnić odpowiednią ilość czasu na wchłonięcie leku.

W leczeniu zaostrzeń produkt leczniczy Infilea można zastosować ponownie przez krótki okres, z zachowaniem odstępu 4 tygodni między kolejnymi cyklami leczenia.

W przypadku bardziej opornych na leczenie zmian chorobowych, szczególnie gdy towarzyszy im nadmierne rogowacenie, przeciwzapalne działanie produktu leczniczego Infilea można zwiększyć, jeśli to konieczne, poprzez nałożenie na zmienioną skórę opatrunku okluzyjnego z folii polietylenowej. Do uzyskania zadowalającej odpowiedzi wystarcza zazwyczaj nałożenie opatrunku okluzyjnego jedynie na noc. Zwykle udaje się potem utrzymać poprawę bez okluzji.

Jeśli stan pogarsza się lub nie ulega poprawie w ciągu 2-4 tygodni, należy zweryfikować rozpoznanie i leczenie.

Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 4 tygodnie. Jeśli konieczne jest dalsze leczenie steroidami, należy zastosować produkt leczniczy o słabszym działaniu.

Maksymalna dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 50 g kremu/tydzień.

Po uzyskaniu poprawy leczenie produktem Infilea należy stopniowo odstawiać, a jako terapię podtrzymującą stosować emolienty. Po nagłym odstawieniu klobetazolu może dojść do nasilenia wcześniej występujących zmian skórnych.

Pemfigoid pęcherzowy

Zaleca się nakładanie cienkiej warstwy produktu leczniczego Infilea 1-2 razy na dobę. Całkowita ilość nakładanego kremu będzie zależeć od rozległości zmian chorobowych. Leczenie takie trwa zwykle 1 miesiąc. W tym czasie należy prowadzić ocenę odpowiedzi klinicznej i weryfikować konieczność dalszego leczenia miejscowego poprzez zmniejszanie dawek lub wydłużanie odstępów między dawkami bądź rozważyć zmianę leczenia na leczenie ogólnoustrojowe. W tym szczególnym przypadku możliwe jest stosowanie dawek do 40 g kremu na dobę oraz przekroczenie maksymalnej dawki 50 g kremu /tydzień i wydłużenie czasu leczenia powyżej 4 tygodni.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Infilea jest przeciwwskazany u dzieci w 1. roku życia (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Infilea nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na lek między osobami w podeszłym wieku, a osobami w młodszym wieku. Częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby lub nerek u osób w podeszłym wieku może odpowiadać za opóźnienie eliminacji leku w razie jego ogólnoustrojowego wchłaniania. W związku z tym należy stosować możliwie najmniejszą ilość leku przez możliwie najkrótszy okres, wystarczający do uzyskania pożądaných korzyści klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

W razie ogólnoustrojowego wchłaniania leku (gdy produkt leczniczy jest nakładany na duży obszar skóry przez dłuższy okres) może dojść do opóźnienia jego metabolizmu i eliminacji, co zwiększa ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej. W związku z tym należy stosować możliwie najmniejszą ilość leku przez możliwie najkrótszy okres, wystarczający do uzyskania pożądaných korzyści klinicznych.

Sposób stosowania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na skórę.

Kremy są szczególnie odpowiednie na powierzchnie wilgotne lub sączące się.

4.3. Przeciwwskazania

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Infilea w następujących sytuacjach:

- trądzik różowaty.
- trądzik pospolity.
- nieleczone zakażenia skóry wirusowe (np. opryszczka zwykła, ospa wietrzna), bakteryjne (np. liszajec) lub grzybicze (np. drożdżycza, grzybica).
- świąd bez stanu zapalnego.
- świąd okolicy odbytu i narządów płciowych.
- zapalenie skóry wokół warg.

Produkt leczniczy Infilea jest przeciwwskazany w dermatozach u dzieci w 1. roku życia, w tym u dzieci z zapaleniem skóry i pieluszkowym zapaleniem skóry.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Infilea u pacjentów z miejscową nadwrażliwością na kortykosteroidy w wywiadzie. Miejscowe reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8) mogą przypominać objawy choroby poddawanej leczeniu.

Pacjentom należy zalecić mycie rąk po zastosowaniu produktu leczniczego Infilea, chyba że to ręce są poddawane leczeniu.

U niektórych osób w wyniku zwiększonego ogólnoustrojowego wchłaniania steroidów stosowanych miejscowo mogą wystąpić objawy hiperkortyzolizmu (zespół Cushinga) oraz odwracalne zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej prowadzące do niedoboru glikokortykosteroidów.

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych stanów, należy stopniowo odstawiać lek zmniejszając częstość stosowania lub zastępując go kortykosteroidem o słabszym działaniu. Nagłe odstawienie leku może prowadzić do niedoboru glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia działań ogólnoustrojowych:

- siła działania i postać farmaceutyczna steroidu przeznaczonego do stosowania miejscowego,
- czas ekspozycji,
- stosowanie na dużej powierzchni ciała,
- stosowanie na szczelnie osłonięte obszary skóry, np. na okolice ciała podatne na pocieranie o siebie fałdów skórnych lub pod opatrunkiem okluzyjnym (pieluchy mogą działać jak opatrunek okluzyjny),
- zwiększone nawilżenie warstwy rogowej naskórka,
- stosowanie na obszary ciała, gdzie skóra jest cienka, np. na twarz,
- stosowanie na uszkodzoną skórę lub w innych stanach, w których bariera skórna może być osłabiona.

Ryzyko infekcji w miejscach szczelnie osłoniętych

Infekcjom bakteryjnym sprzyja ciepło i wilgoć, czyli warunki obecne w fałdach skórnych lub pod opatrunkiem okluzyjnym. W przypadku stosowania opatrunków okluzyjnych należy oczyścić skórę przed nałożeniem świeżego opatrunku. Należy pamiętać, że pieluchy mogą działać jako opatrunek okluzyjny.

Stosowanie w łuszczycy

Należy zachować ostrożność stosując miejscowe kortykosteroidy w łuszczycy, gdyż w niektórych przypadkach opisywano zaostrzenie zmian skórnych po odstawieniu leku, rozwój tolerancji, ryzyko uogólnionej łuszczycy krostkowej i rozwój miejscowej lub ogólnoustrojowej toksyczności na skutek uszkodzenia funkcji bariery skórnej. W razie stosowania produktu leczniczego w łuszczycy konieczny jest staranny nadzór nad pacjentem.

Współistniejące zakażenia

W każdym przypadku zakażenia zmian zapalnych należy zastosować odpowiednią terapię

przeciwdrobnoustrojową. Każde rozszerzanie się zakażenia wymaga przerwania miejscowej terapii kortykosteroidami i zastosowania odpowiedniej terapii przeciwdrobnoustrojowej.

Przewlekłe owrzodzenia kończyn dolnych

Stosowanie miejscowych kortykosteroidów w leczeniu zmian zapalnych skóry wokół przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych może wiązać się z częstszym występowaniem miejscowych reakcji nadwrażliwości i zwiększonym ryzykiem zakażeń miejscowych.

Stosowanie na skórę twarzy

Nie zaleca się stosowania na skórę twarzy, gdyż te okolice są bardziej podatne na występowanie zmian zanikowych skóry. W razie stosowania na skórę twarzy leczenie należy ograniczyć tylko do kilku dni i nie należy stosować opatrunków okluzyjnych.

Stosowanie na powieki

W razie stosowania produktu leczniczego Infilea na powieki, należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do przedostania się leku do oka, gdyż powtarzająca się ekspozycja oczu na lek może prowadzić do rozwoju zaćmy i jaskry. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Infilea z oczami, należy je przemyć dużą ilością wody.

Zaburzenia widzenia

Podczas ogólnoustrojowego lub miejscowego stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia widzenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn zaburzeń widzenia, do których należeć mogą: zaćma, jaskra lub rzadziej występujące choroby, jak centralna chorioretinopatia surowicza, opisywane po ogólnoustrojowych lub miejscowych kortykosteroidach.

Martwica kości, ciężkie infekcje, układowa immunosupresja

Podczas długotrwałego stosowania klobetazolu propionianu w dawkach większych niż zalecane opisywano przypadki martwicy kości, ciężkich infekcji (w tym martwiczego zapalenia powięzi) i układowej immunosupresji (prowadzącej czasami do wystąpienia odwracalnych zmian w postaci mięsaka Kaposiego) (patrz punkt 4.2). W niektórych przypadkach pacjenci stosowali jednocześnie inne silnie działające kortykosteroidy doustne lub miejscowe lub leki immunosupresyjne (np. metotreksat, mykofenolan mofetylu). Jeśli leczenie miejscowym kortykosteroidem przez okres dłuższy niż 4 tygodnie jest klinicznie uzasadnione, należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidu o słabszym działaniu.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 0,75 mg chlorokrezolu w każdym gramie kremu, który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera 70 mg alkoholu cetostearylowego w każdym gramie kremu, który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Ten produkt leczniczy zawiera 475 mg glikolu propylenowego w każdym gramie kremu. Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry.

Produkt leczniczy Infilea zawiera parafinę (w postaci białego wosku pszczelego). Pacjentów należy poinstruować, aby ze względu na ryzyko ciężkich oparzeń nie palili i nie zbliżali się do otwartego ognia. Materiał (odzież, pościel, opatrunki itp.), który miał kontakt z produktem leczniczym łatwiej się pali i stanowi poważne zagrożenie pożarowe. Pranie odzieży i pościeli może zmniejszać kumulację produktu, ale nie usuwa go całkowicie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że stosowane jednocześnie leki, które mogą hamować CYP3A4 (np. rytonawir i itrakonazol), hamują metabolizm kortykosteroidów, prowadząc do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej. Stopień, w jakim ta interakcja jest istotna klinicznie, zależy od dawki i drogi podania kortykosteroidów oraz siły działania inhibitora CYP3A4.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania klobetazolu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych wyników dla stosowania leku u ludzi nie zostało ustalone.

Stosowanie klobetazolu w czasie ciąży można rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. Należy stosować jak najmniejszą ilość leku przez możliwie najkrótszy okres.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania miejscowych kortykosteroidów w czasie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy miejscowe stosowanie kortykosteroidów może skutkować ich wchłanianiem w takiej ilości, aby zapewnić wykrywalne stężenia w mleku kobiecym. Stosowanie klobetazolu w czasie karmienia piersią można rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka karmionego piersią.

W razie stosowania klobetazolu w czasie karmienia piersią, nie należy go nakładać na piersi, aby nie dopuścić do przypadkowego spożycia leku przez dziecko.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu stosowanych miejscowo kortykosteroidów na płodność u ludzi.

Klobetazol stosowany podskórnie zmniejszał płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań oceniających wpływ klobetazolu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Na podstawie profilu działań niepożądanych stosowanego miejscowo klobetazolu nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu leku na taką aktywność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania przedstawiono poniżej. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: 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 $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: zakażenie oportunistyczne

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: miejscowa nadwrażliwość, uogólniona wysypka

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej: objawy zespołu Cushinga (np. twarz księżycowata, otyłość centralna), opóźnienie zwiększania masy ciała i spowolnienie wzrostu u dzieci, osteoporoza, hiperglikemia, glikozuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie masy ciała, otyłość, zmniejszenie stężeń endogennego kortyzolu, łysienie, łamliwość włosów.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaćma, centralna chorioretinopatia surowicza, jaskra
Częstość nieznana: nieostre widzenie (patrz również punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

<i>Często:</i>	świąd, miejscowe pieczenie skóry, ból skóry
<i>Niezbyt często:</i>	zmiany zanikowe skóry*, rozstępy*, teleangiektazje*
<i>Bardzo rzadko:</i>	ścięczenie skóry*, zmarszczki na skórze*, suchość skóry*, zmiany pigmentacji*, nadmierne owłosienie, zaostrzenie objawów choroby podstawowej, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry, łuszczyca krostkowa, rumień, wysypka, pokrzywka, trądzik*.

**Objawy skórne wtórne do miejscowych i (lub) ogólnoustrojowych skutków zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

<i>Bardzo rzadko:</i>	podrażnienie w miejscu podania, ból w miejscu podania
-----------------------	---

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

Objawy

Miejscowo stosowany klobetazol może się wchłaniać do organizmu w ilościach wystarczających do wywołania ogólnoustrojowych objawów niepożądanych. Wystąpienie ostrego przedawkowania jest mało prawdopodobne; jednak w przypadku długotrwałego stosowania nadmiernych dawek lub nieprawidłowego użycia produktu leczniczego mogą wystąpić objawy hiperkortyzolizmu (patrz punkt 4.8).

Postępowanie

W razie przedawkowania klobetazol należy odstawiać stopniowo, zmniejszając częstość stosowania lub zastępując go kortykosteroidem o słabszym działaniu, ze względu na ryzyko niedoboru glikokortykosteroidów.

Dalsze postępowanie należy dopasować do sytuacji klinicznej lub prowadzić zgodnie z zaleceniami krajowego ośrodka zatruc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne; Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu (grupa IV), kod ATC: D07AD01

Mechanizm działania

Klobetazolu propionian jest miejscowym kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu.

Miejscowo stosowane kortykosteroidy działają jako leki przeciwzapalne w różnych mechanizmach powodujących hamowanie reakcji alergicznych późnej fazy, między innymi zmniejszają gęstość komórek tucznych, zmniejszają chemotaksję i aktywację eozynofili, zmniejszają wytwarzanie

cytokin przez limfocyty, monocyty, komórki tuczne i eozynofile oraz hamują metabolizm kwasu arachidonowego.

Kortykosteroidy mogą działać w 2 różnych szlakach. W szlaku genomowym klobetazolu propionian tworzy kompleks z receptorami glikokortykoidowymi, wiąże się z elementami odpowiadającymi na glikokortykosteroidy i ostatecznie wpływa na transkrypcję genów i syntezę białek. Działanie na szlak niegenomowy daje natychmiastowe działanie terapeutyczne, poprzez przekaźniki i receptory błonowe komórek docelowych (monocytów, płytek krwi i komórek T).

Działanie farmakodynamiczne

Stosowane miejscowo kortykosteroidy mają właściwości przeciwzapalne, przeciwświądowe, obkurczające naczynia krwionośne i antyproliferacyjne. Najistotniejszy wpływ klobetazolu propionianu na skórę polega na działaniu przeciwzapalnym, częściowo na skutek zwężenia naczyń krwionośnych i zmniejszonej syntezy kolagenu. Uważa się, że kortykosteroidy działają za pośrednictwem lipokortyn, które kontrolują biosyntezę mediatorów reakcji zapalnej. Mechanizm działania zwężającego naczynia krwionośne nie został w pełni poznany, ale może zależeć od blokowania działania substancji rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak histamina i bradykinina. Rumień zmniejsza się dzięki obkurczeniu naczyń włosowatych w powierzchniowej warstwie skóry właściwej. Działanie zwężające naczynia krwionośne może przyczynić się do działania przeciwzapalnego.

Działanie antyproliferacyjne sprawia, że miejscowo stosowane kortykosteroidy zmniejszają mitozę w naskórku i powodują, że warstwa komórek podstawnych staje się cieńsza. Ścieńczeniu ulegają warstwy rogowa i ziarnista. Miejscowe kortykosteroidy zmniejszają również proliferację keratynocytów i wytwarzanie melanocytów. Objawy zaniku skóry właściwej są spowodowane hamowaniem proliferacji, migracji i chemotaksji fibroblastów oraz syntezy białek. Zmniejszenie objętości skóry właściwej wynika z utraty kolagenu i glikozaminoglikanów oraz wspomnianego powyżej zwężającego naczynia krwionośne działania klobetazolu, a także z agregacji włókien elastyny i kolagenu. Procesy te są korzystne z perspektywy leczenia łuszczycy, jednak przyczyniają się do rozwoju zanikowych zmian skórnych wywołanych miejscowymi kortykosteroidami.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Miejscowo stosowane kortykosteroidy mogą się wchłaniać przez zdrową, niezmienną skórę, ale przy typowym dawkowaniu do skóry właściwej, a następnie do krążenia układowego, docierają jedynie niewielkie ilości substancji czynnej. Stopień przezskórnego wchłaniania miejscowych kortykosteroidów różni się między poszczególnymi osobami i zależy od wielu czynników, między innymi od zastosowanego w preparacie podłoża i od ciągłości bariery naskórkowej. Warstwa rogowa naskórka pełni funkcję bariery ograniczającej szybkość przezskórnego wchłaniania leku. Z uwagi na różnice w grubości tej warstwy w różnych okolicach ciała, również przenikanie leku do organizmu różni się w zależności od okolicy ciała, osiągając największe wartości w przypadku błon śluzowych i skóry moszny, a najmniejsze w przypadku skóry dłoni i podeszw stóp. Również opatrunki okluzyjne, zapalenie i (lub) inne procesy chorobowe mogą zwiększać wchłanianie przezskórne. Wchłanianie ogólnoustrojowe może zwiększyć się również po przekroczeniu typowych dawek.

W 1 badaniu u zdrowych osób z niezmienną skórą 8 godzin po drugiej (i 13 godzin po pierwszej) aplikacji 30 g *maści* 0,05% klobetazolu propionianu stwierdzono średnie maksymalne stężenie klobetazolu propionianu w osoczu wynoszące 0,63 ng/mL. Po drugiej aplikacji 30 g *kremu* 0,05% propionianu klobetazolu średnie maksymalne stężenia w osoczu były nieco większe niż po aplikacji *maści* i wystąpiły po 10 godzinach od aplikacji.

W innym badaniu średnie maksymalne stężenia w osoczu u osób z łuszczycą i osób z wypryskiem, wynoszące odpowiednio około 2,3 ng/mL i 4,6 ng/mL, wystąpiły po 3 godzinach od pojedynczej aplikacji 25 g *maści* 0,05% propionianu klobetazolu.

Dystrybucja

Kortykosteroidy w różnym stopniu wiążą się z białkami osocza. Z uwagi na fakt, że ich stężenia we krwi krążącej mieszczą się znacznie poniżej progu detekcji, do oceny ogólnoustrojowej ekspozycji na stosowane miejscowo kortykosteroidy konieczne jest posługiwanie się farmakodynamicznymi punktami końcowymi. Nie ma odpowiednich danych z badań z udziałem ludzi na temat dystrybucji

kortykosteroidów do różnych narządów organizmu po ich miejscowym zastosowaniu.

Metabolizm

Po wchłonięciu przez skórę miejscowe kortykosteroidy przechodzą przez podobne szlaki farmakokinetyczne jak kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo. Są metabolizowane przede wszystkim w wątrobie. Wątrobowe enzymy mikrosomalne metabolizują kortykosteroidy poprzez redukcję postaci 20-keto do 20-hydroksy, hydroksylację grupy 3-keto i redukcję podwójnych wiązań 4,5. Ponadto metabolity są sprzęgane z kwasem siarkowym lub glukuronowym. Ogólnoustrojowy metabolizm klobetazolu nie został jednak w pełni opisany i oceniony ilościowo.

Eliminacja

Miejscowo stosowane kortykosteroidy są wydalane przez nerki. Dodatkowo niektóre kortykosteroidy i ich metabolity są wydalane z żółcią.

Przezskórna toksyczność miejscowych kortykosteroidów zależy bezpośrednio od ich wchłaniania przez skórę, a więc czynniki decydujące o przezskórnym wchłanianiu mają też wpływ na ogólnoustrojowe działania niepożądane. Istnieje wiele czynników, takich jak miejsce ciała i obszar poddany leczeniu, ilość stosowanego steroidu miejscowego, struktura i siła działania leku, podłoże zastosowane w leku, częstość stosowania, czas trwania terapii, stosowanie opatrunku okluzyjnego, stan nawilżenia, stosowanie leków keratolitycznych, miejscowe przekrwienie lub energiczne wcieranie leku w skórę, a także szereg innych czynników związanych ze szczególnymi populacjami.

Szczególne populacje

Dzieci

W porównaniu z dorosłymi, u dzieci i niemowląt mogą wchłaniać się proporcjonalnie większe ilości kortykosteroidów stosowanych miejscowo, a tym samym dzieci i niemowlęta mogą być bardziej podatne na ogólnoustrojowe działania niepożądane. Dzieje się tak, ponieważ dzieci mają niedojrzałą barierę skórną i większy stosunek powierzchni do masy ciała w porównaniu z dorosłymi, a także mają mniejszą zdolność do szybkiego i odpowiedniego metabolizowania substancji czynnej.

Stan skóry

Również stan skóry ma wpływ na biodostępność. Choroby upośledzające funkcję skóry jako bariery, na przykład atopowe zapalenie skóry, mogą zwiększać przenikanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Glikokortykoidy są metabolizowane głównie w wątrobie przez CYP3A4 i wydalane przez nerki. Jednoczesne stosowanie innych leków będących silnymi inhibitorami CYP3A4 również zwiększa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Badania nad toksycznością przewlekłą klobetazolu propionianu wykazały, że objawy przedawkowania glikokortykoidów po ich miejscowej aplikacji u szczurów i myszy są zależne od dawki (np. zmiany zanikowe w śledzionie, grasicy i nadnerczach, zwiększone stężenia cholesterolu w surowicy, zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej, depresja szpiku kostnego i zmniejszenie przyrostu masy ciała).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego klobetazolu propionianu.

Genotoksyczność

Klobetazolu propionian nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* na komórkach bakteryjnych.

Toksyczność reprodukcyjna

Płodność

W badaniach płodności u szczurów podskórne podawanie klobetazolu propionianu w dawkach od 6,25 do 50 mikrogramów/kg/dobę nie miało wpływu na proces krycia, natomiast była zmniejszona po zastosowaniu dawki 50 mikrogramów/kg/dobę.

Ciąża

Podskórne podawanie klobetazolu propionianu u myszy (≥ 100 mikrogramów/kg/dobę), szczurów (400 mikrogramów/kg/dobę) lub królików (1 do 10 mikrogramów/kg/dobę) w czasie ciąży prowadziło do powstawania wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia, i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu.

W badaniu na szczurach, w którym niektórym zwierzętom umożliwiono wydanie potomstwa, opóźnienie rozwoju obserwowano w pokoleniu F1 przy dawce ≥ 100 mikrogramów/kg/dobę, a przeżycie zmniejszało się przy dawce 400 mikrogramów/kg/dobę. Nie obserwowano wpływu leczenia na zdolności reprodukcyjne w pokoleniu F1 ani na pokolenie F2.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol cetostearylowy
Chlorokrezol
Sodu cytrynian
Glikol propylenowy (E 1520)
Glicerolu monostearynian samoemulgujący (Arlacel 165)
Wosk biały (Substitute 6621)
Glicerolu monostearynian 40-55
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 g kremu w tubie aluminiowej z membraną, pokrytej od wewnątrz lakierem epoksydowym i szczelnie zamkniętą zakrętką z HDPE z przebijakiem, umożliwiającą usunięcie zabezpieczenia z tuby, przed pierwszym użyciem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zalecać pacjentom mycie rąk po nakładaniu kremu Infilea 0,5 mg/g, chyba że nakładają krem na zmiany skórne na rękach.

Kremlu Infilea, 0,5 mg/g nie należy rozcieńczać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIE LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO