

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PEVARYL 1% w/w κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 γραμμάριο κρέμας περιέχει 10 mg νιτρική εκοναζόλη.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

1 g κρέμας περιέχει 2 mg βενζοϊκό οξύ και 0,05 mg βουτυλοϋδροξυανισόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PEVARYL ενδείκνυται για τη θεραπεία της δερματικής καντιντίασης, της δερματοφυτίασης και της ποικιλόχρου πιτυρίασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το PEVARYL πρέπει να εφαρμόζεται στο δέρμα **δύο φορές την ημέρα**, με ελαφρά μάλαξη του φαρμάκου στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος με ήπιες κινήσεις.

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 2 έως 4 εβδομάδες.

Σε περίπτωση που δεν παρατηρηθεί βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από 4 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για εξωτερική χρήση μόνο. Το PEVARYL δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τα μάτια ή να λαμβάνεται από στόματος.

Εάν παρουσιασθεί αντίδραση που οφείλεται σε υπερευαισθησία ή χημικό ερεθισμό, η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί.

Προειδοποιήσεις σχετικά με περιεχόμενα έκδοχα:

Κάθε γραμμάριο κρέμας PEVARYL περιέχει 2 mg βενζοϊκό οξύ E210, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό.

Επιπλέον το βενζοϊκό οξύ μπορεί να προκαλέσει μη ανοσολογικές άμεσες αντιδράσεις επαφής πιθανόν μέσω χολινεργικού μηχανισμού.

Η απορρόφηση του βενζοϊκού οξέος μέσω του δέρματος των νεογνών είναι σημαντική.

Μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινος χρωματισμός του δέρματος και των ματιών) σε νεογνήτα μωρά (ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων).

Επίσης περιέχει βουτυλοϋδροξυανισόλη E320, η οποία μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα επαφής) ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η εκοναζόλη είναι ένας γνωστός αναστολέας του CYP3A4/2C9. Παρόλο που λόγω περιορισμένης συστηματικής διαθεσιμότητας μετά από δερματική εφαρμογή, οι σχετικές κλινικές αλληλεπιδράσεις είναι απίθανο να συμβούν, έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με τα από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη, πρέπει να συνιστάται προσοχή και η αντιπηκτική δράση πρέπει να παρακολουθείται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Στους ανθρώπους η συστηματική απορρόφηση εκοναζόλης είναι μικρή (< 10%) μετά από τοπική εφαρμογή στο ανέπαφο δέρμα. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του PEVARYL σε έγκυες γυναίκες και δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Λόγω της συστηματικής απορρόφησης, το PEVARYL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ο θεράπων ιατρός θεωρεί ότι είναι απαραίτητο για την καλή ποιότητα ζωής της ασθενούς.

Το PEVARYL μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός

Μετά από στόματος χορήγηση νιτρικής εκοναζόλης σε θηλάζοντες αρουραίους, η εκοναζόλη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίθηκαν στο γάλα και βρέθηκαν στα μικρά που θήλαζαν.

Δεν είναι γνωστό εάν η δερματική χρήση του PEVARYL μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επαρκή συστηματική απορρόφηση εκοναζόλης ώστε να επιτυγχάνονται ανιχνεύσιμες ποσότητες στο μητρικό γάλα, σε ανθρώπους.

Πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν το PEVARYL χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση της εκοναζόλης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία γνωστή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένα Κλινικών Μελετών

Η ασφάλεια της κρέμας νιτρικής εκοναζόλης (1%) και του γαλακτώματος νιτρικής εκοναζόλης (1%) αξιολογήθηκε σε 470 άτομα που συμμετείχαν σε 12 κλινικές μελέτες και έλαβαν μια φορά τουλάχιστον κάποια από τις δυο μορφές. Με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τις κλινικές αυτές δοκιμές, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ), ήταν (με % συχνότητα εμφάνισης): κνησμός (1,3%), αίσθηση δερματικού καύσου (1,3%) και άλγος (1,1%).

Συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών που προαναφέρθηκαν, ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση των δερματολογικών μορφών του PEVARYL είτε σε κλινικές δοκιμές είτε κατά την εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι συχνότητες που παρουσιάζονται ακολουθούν την εξής συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στον πίνακα που ακολουθεί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις δερματολογικές μορφές του PEVARYL, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες με γνωστή συχνότητα (συχνές ή όχι συχνές) προέρχονται από δεδομένα κλινικών δοκιμών και όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα προέρχονται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες		
	Κατηγορία συχνότητας		
	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, αίσθηση δερματικού καύσου	Ερύθημα	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, εξάνθημα, κνίδωση, φλύκταινα, δερματική αποφολίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος	Δυσφορία, οίδημα	

Σημείωση: Όλοι οι αναφερόμενοι όροι για τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι της Έκδοσης 11.0 του MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), εκτός από την «υπερευαισθησία». Η «υπερευαισθησία» παρουσιάζεται ως προτιμώμενος όρος της Έκδοσης 13.0 του MedDRA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562, Χολαργός

www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Το PEVARYL προορίζεται για δερματική εφαρμογή μόνο. Σε περίπτωση κατάποσης του προϊόντος κατά λάθος, ακολουθήστε συμπτωματική αντιμετώπιση. Εάν το προϊόν εφαρμοστεί κατά λάθος στα μάτια, πλύνετε με καθαρό νερό ή φυσιολογικό ορό και αναζητήστε ιατρική φροντίδα εάν τα συμπτώματα επιμένουν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Δερματολογικά, αντιμυκητιασικά για τοπική χρήση, παράγωγα ιμιδαζολίου και τριαζολίου, εκοναζόλη Κωδικός ATC: D01AC03

Το PEVARYL είναι ένα αντιμυκητιασικό σκεύασμα για τοπική χρήση. Στο φάσμα δράσεώς του περιλαμβάνονται δερματόφυτα, ζυμομύκητες και σαπροφυτικοί μύκητες.

Επί πλέον αποδείχθηκε ότι πολλές από τις μέχρι τώρα ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες δερματομυκητιάσεις, θεραπεύονται με PEVARYL. Η αντιμικροβιακή εξάλλου δράση του σκευάσματος, προσφέρει ένα πρόσθετο, εξαιρετικό πλεονέκτημα στις επιμολύνσεις με Gram-θετικούς μικροοργανισμούς.

Μηχανισμός δράσης

Η νιτρική εκοναζόλη δρα καταστρέφοντας τις κυτταρικές μεμβράνες των μυκήτων, προκαλώντας έτσι αυξημένη διαπερατότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την διαφυγή ιόντων νατρίου και καλίου και άλλων ενδοκυττάρων συστατικών. Η περιοχή δράσης είναι πιθανότατα η άκυλο- ομάδα των ακόρεστων λιπαρών οξέων των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων.

Μικροβιολογία

Ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιασικής δράσης έχει τεκμηριωθεί έναντι δερματοφύτων, ζυμομυκήτων και υφομυκήτων. Έχει επίσης βρεθεί μία κλινικά σχετική δράση έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η συστηματική απορρόφηση της εκοναζόλης είναι εξαιρετικά χαμηλή μετά από τοπική εφαρμογή στο δέρμα. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της εκοναζόλης και/ή των μεταβολιτών της στο πλάσμα/ορό παρατηρήθηκαν 1 έως 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης και ήταν $< 1 \text{ ng/mL}$ για την κρέμα 2 % για δερματική χρήση που εφαρμόστηκε σε άθικτο δέρμα και 20 ng/mL για την κρέμα 2 % για δερματική χρήση που εφαρμόστηκε σε απογυμνωμένο δέρμα. Παρόλο που, μετά την εφαρμογή κρέμας 1 %, η μεγαλύτερη ποσότητα της εκοναζόλης (περίπου το 90 %) παραμένει στην επιφάνεια του δέρματος, οι συγκεντρώσεις της εκοναζόλης που έχουν βρεθεί στην κεράτινη στιβάδα υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για τα δερματόφυτα και οι ανασταλτικές συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται στο μέσο χόριο.

Κατανομή

Η εκοναζόλη και/ή οι μεταβολίτες της συνδέονται εκτενώς ($> 98 \%$) στις πρωτεΐνες του ορού στη συστηματική κυκλοφορία.

Βιομετασχηματισμός

Η εκοναζόλη που φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία έχει μεταβολισθεί εκτενώς μέσω οξείδωσης του ιμιδαζολικού δακτυλίου, ακολουθούμενης από Ο-απαλκυλίωση και γλυκουρονίδωση.

Αποβολή

Η εκοναζόλη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται περίπου εξίσου στα ούρα και στα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες οξείας τοξικότητας υποδεικνύουν ένα μεγάλο εύρος ασφάλειας με τις τιμές LD50 να κυμαίνονται από >160 - 430 mg/kg. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, στις υψηλές δόσεις (50 mg/kg/ημέρα) το ήπαρ φάνηκε ως ένα σημαντικό όργανο στόχος με ελάχιστη τοξικότητα και πλήρη ανάκτηση.

Δεν σημειώθηκαν ούτε σημαντική τοπική τοξικότητα, φωτοτοξικότητα, τοπικός δερματικός ερεθισμός, κοιλικός ερεθισμός, ούτε ευαισθητοποίηση. Σημειώθηκε μόνο ήπιος οφθαλμικός ερεθισμός με το σκεύασμα της κρέμας.

Καρκινογένεση και Μεταλλαξογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναφορικά με το δυναμικό καρκινογένεσης λόγω της σύντομης περιόδου για προτεινόμενη κλινική θεραπεία και της απουσίας οποιασδήποτε σημαντικής δυνητικής γονοτοξικότητας της εκοναζόλης με έναν τρόπο που μπορεί να οδηγήσει σε έναρξη ή επιτάχυνση σχηματισμού όγκων.

Σε διάφορα συστήματα δοκιμασιών έχουν φανεί είτε καμία είτε ορισμένες μόνο δράσεις γονιδιακής τοξικότητας (δομικές χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις). Σύμφωνα με τη γενική αξιολόγηση αυτών των δεδομένων και την ενδεδειγμένη οδό χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της προκύπτουσας ελάχιστης συστηματικής έκθεσης στην εκοναζόλη, υπάρχει μικρή σχέση με τη κλινική χρήση.

Αναπαραγωγική Τοξικολογία

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής σχετικές με εκοναζόλη δεν έδειξαν τερατογενετική δράση.

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής σχετικές με εκοναζόλη δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα.

Εγκυμοσύνη

Χαμηλή επιβίωση νεογνών και εμβρυική τοξικότητα συσχετίστηκε μόνο με μητρική τοξικότητα. Σε μελέτες με ζώα, η νιτρική εκοναζόλη δεν έχει δείξει τερατογενετικές επιδράσεις αλλά ήταν εμβρυοτοξική σε τρωκτικά μητέρων με υποδόριες δόσεις 20 mg/kg/ημέρα και μητέρων με από στόματος δόσεις 10 mg/kg/ημέρα. Η σημασία αυτού στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

PEG-6 (and) PEG-32 (and) glycol stearate

Oleoyl macroglycerides

Υγρή παραφίνη

Βουτυλοϋδροξυανισόλη

Βενζοϊκό οξύ

Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει ένα εύκαμπτο μεταλλικό σωληνάριο αλουμινίου των 30 g, με βιδωτό πώμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

16810/14-10-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9.11.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ