

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PEVISONONE 1 mg/g + 10 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Triamsinoloniasetonidi 1 mg/g, ekonatsolinitraatti 10 mg/g

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsoehappoa (E210) ja butyylihydroksianisolia (E320).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valmisteen kuvaus.

Valkoinen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mykoottinen ekseema.

4.2 Annostus ja antotapa

Ihon paikallishoitoon.

Aikuiset ja lapset: Pevisone-voidetta levitetään ohuelti tulehtuneelle iholle aamuin illoin korkeintaan kahden viikon ajan. Jatkohoitoon käytetään esimerkiksi ekonatsolinitraattivalmistetta. Uusiutumisen ehkäisemiseksi tätä hoitoa pitää jatkaa vähintään kaksi viikkoa näkyvien oireiden häviämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rosacea ja perioraalinen dermatiitti.

Pevisone-voiteen, kuten muidenkin kortikosteroideja sisältävien ihovalmisteiden, käyttö on vasta-aiheista eräiden ihosairauksien, kuten tuberkuloosi-infektion, vesirokon, *herpes simplex* -infektion ja ihon muun virusinfektion yhteydessä, tai heti rokotuksen antopaikkaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain ulkoisesti. Pevisone-voidetta ei saa käyttää silmiin tai sisäisesti.

Jos hoidon yhteydessä esiintyy huomattavaa paikallista ärsytystä tai herkistymistä, hoito on lopetettava.

Kainaloita, nivustaipeita ja muita ihon taivealueita sekä silmänympärystä tulee hoitaa vahvoilla kortikoideilla ainoastaan tilapäisesti.

Iholle levitettävät kortikosteroidit imeytyvät riittävästi aiheuttaakseen systeemisiä vaikutuksia, kuten lisämunuaisen suppression. Systeeminen imeytyminen voi lisääntyä monesta eri syystä, kuten käytettäessä voidetta laajoille ihoalueille, vahingoittuneelle iholle tai okklusiositeen alle, tai hoidon pitkittyessä. Pevisone-voidetta ei pidä käyttää yhdessä okklusiositeen kanssa eikä laajoille ihoalueille.

Pediatriiset potilaat saattavat olla herkempiä paikallisesti käytettävien kortikosteroidien aiheuttamalle hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressiolle ja Cushingin oireyhtymälle kuin vanhemmat potilaat, koska heillä ihon pinta-alan ja kehon massan suhde on suurempi. Pevisonen käytössä pediatriisille potilaille pitää olla varovainen ja hoito pitää lopettaa, jos ilmaantuu hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppression ja Cushingin oireyhtymän oireita.

Paikallisesti käytettävien kortikosteroidien toistuva ja/tai pitkäkestoinen käyttö silmänympärysalueelle saattaa aiheuttaa potilaalle kaihin tai silmänpainetta tai suurentaa silmänpainetaudin riskiä.

Paikallisesti käytettäviin kortikosteroideihin liittyy ihon ohentumista ja atrofiaa, arpijuovien muodostumista, ruusufinnien ilmaantumista, suunympärysihottumaa, aknea, hiussuoniluomia (teleangiektasiaa), purppuraa, runsaskarvaisuutta ja haavojen paranemisen hidastumista.

Paikallisesti käytettävät kortikosteroidit voivat lisätä ihon superinfektioiden tai opportunististen infektioiden vaaraa. Imidatsoleille yliherkkien henkilöiden on ilmoitettu herkistyneen myös ekonatsolinitraatille.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa lapsia, käyttö alle 1-vuotiaille ei ole suositeltavaa.

Näköhäiriö

Systeemisten tai paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg bentsoehappoa per 15 g tuubi, joka vastaa 2 mg/g emulsiovoidetta ja 60 mg bentsoehappoa per 30 g tuubi, joka vastaa 2 mg/g emulsiovoidetta.

Bentsoehappo saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä ja lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta.

Tämä lääkevalmiste sisältää butyylihydroksianisolia, joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ekonatsoli on tunnettu CYP3A4/2C9-entsyymien estäjä. Vaikka valmistetta on iholle levittämisen jälkeen elimistössä vähän (ks. kohta 5.2), kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä ja niitä on raportoitu oraalisia antikoagulantteja, kuten varfariinia ja asenokumarolia, käyttäneillä potilailla. Tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen, ja potilaiden INR-arvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin. Oraalisen antikoagulantin annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa Pevisone-hoidon aikana ja sen

päättymisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia Pevisone-voiteen raskaudenaikaisen käytön aiheuttamista haitoista eikä muita asiaankuuluvia epidemiologisia tietoja ole saatavilla.

Pevisone-voidetta saa käyttää raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain, jos lääkäri katsoo sen olevan välttämätöntä potilaan terveydelle. Pevisone-voidetta saa käyttää raskauden toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos äidille koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Tähän lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä ei saa käyttää raskaana oleville suurina määrinä, laajoilla ihoalueilla eikä pitkiä ajanjaksoja.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta [ekonatsoli aiheutti sikiötoksisuutta ja triamsinoloni oli teratogeeninen (ks. jäljempänä ja kohdassa 5.3)]. Löydöksen merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan tunneta.

Ekonatsolinitraatti

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä. Ekonatsolin systeeminen imeytyminen on vähäistä (< 10 %), kun sitä levitetään paikallisesti ihmisen ehjälle iholle.

Triamsinoloniasetonidi

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa esitetyt vähäiset tiedot viittaavat siihen, että enintään 5 % iholle paikallisesti levitetystä triamsinolonista imeytyy ihmisen elimistöön.

Imetys

Ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia Pevisone-voiteen paikallisen käytön vaikutuksista imetyksen aikana. Ei tiedetä voiko Pevisone-voiteen paikallinen käyttö iholle imetyksen aikana aiheuttaa siinä määrin systeemistä imeytymistä, että se aiheuttaisi mitattavissa olevia määriä lääkeainetta äidinmaitoon ihmisellä. Varovaisuutta on noudatettava, kun Pevisone-voidetta käytetään imettäville äideille.

Ekonatsolinitraatti

Kun ekonatsolinitraattia annettiin oraalisesti imettäville rotille, ekonatsolia ja/tai metaboliitteja erittyi maitoon ja niitä havaittiin imetettävissä poikasissa. Ei tiedetä, voiko ekonatsolinitraatin paikallinen levittäminen iholle johtaa ekonatsolin systeemiseen imeytymiseen siinä määrin, että sitä olisi havaittavissa ihmisen rintamaidossa.

Triamsinoloniasetonidi

Triamsinolonin kannalta olennaisia imetysaikana tehtyjä eläinkokeita ei ole käytettävissä. Ei tiedetä, voiko triamsinolonin paikallinen levittäminen iholle johtaa triamsinolonin systeemiseen imeytymiseen siinä määrin, että sitä olisi havaittavissa ihmisen rintamaidossa.

Hedelmällisyys

Ekonatsolinitraatti

Eläimillä tehtyjen ekonatsolia koskevien lisääntymistutkimusten tulokset eivät osoittaneet vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Triamsinoloniasetonidi

Varmistettavissa olevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Pevisone-voiteen [ekonatsolinitraatti (1 %) ja triamsinoloniasetonidi (0,1 %)] turvallisuutta arvioitiin neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 182 aikuista. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella yleisimmin ilmoitettuja lääkkeen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (esiintyvyys \geq 1 %) olivat ihon poltteen tunne (1,6 %) ja ihon ärsytys (1,6 %). Pevisone-voiteen turvallisuutta arvioitiin myös yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 101 lasta, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 10 vuoteen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus (esiintyvyys \geq 1 %) oli punoitus (1 %).

Pevisone-voiteen turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen aikuisilla ja lapsilla.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa (aikuksilla ja lapsilla) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen Pevisone-valmisteesta raportoidut haittavaikutukset mukaan lukien yllä kuvatut haitat. Haittavaikutukset on esitetty raportointitiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen (\geq 1/10), yleinen (\geq 1/100, $<$ 1/10), melko harvinainen (\geq 1/1 000, $<$ 1/100), harvinainen (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000), hyvin harvinainen ($<$ 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	
	Esiintymistiheys	
	Yleinen (\geq 1/100, $<$ 1/10)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon poltteen tunne Ihon ärsytys Punoitus*	Angioedeema Kosketusihottuma Punoitus** Atrofia Kutina Ihon hilseily Arpijuovien muodostuminen Hiussuoniluomi (teleangiektasia)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Antopaikan kipu Antopaikan turvotus
Silmät		Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)

* Haittavaikutustermin punoitus esiintymistiheys yleinen viittaa lapsiin.

** Haittavaikutustermin punoitus esiintymistiheys tuntematon viittaa aikuisiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pevisone-voide on tarkoitettu käytettäväksi vain iholle. Iholle käytettävät kortikosteroidit, mukaan lukien triamsinoloni, voivat imeytyä riittävästi aiheuttaakseen systeemisiä vaikutuksia.

Jos voidetta on vahingossa nielty, seurauksena voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Tarvittaessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Jos Pevisone-voidetta levitetään vahingossa silmiin, silmät pestään puhtaalla vedellä tai keittosuolaliuoksella ja oireiden pitkittyessä on hakeuduttava lääkäriin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: D01AC20

Triamsinoloniasetonidi on keskivahva glukokortikoidi - eräs prednisolonin johdos. Sen vaikutustapaa ei täysin tunneta. Triamsinoloniasetonidilla on anti-inflammatorinen, antiallerginen ja antipruriittinen vaikutus ja lisäksi se estää mitoaasia.

In vitro -tutkimusten mukaan ekonatsolinitraatti on laajaspektrinen antimykootti, joka tehoaa dermatofyytteihin (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*), hiivoihin (*Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare*) sekä joihinkin grampositiivisiin bakteereihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Paikallisesti käytettyinä kortikosteroidit voivat imeytyä normaalin, vahingoittumattoman ihon läpi. Kortikosteroidit sitoutuvat plasman proteiineihin vaihtelevassa määrin. Ne metaboloituvat pääasiassa maksassa ja erittyvät munuaisten kautta.

Emättimeen tai paikallisesti käytettynä ekonatsoli imeytyy ihmisellä heikosti. Ekonatsolin ja/tai sen metaboliittien suurimmat pitoisuudet plasmassa tai seerumissa havaittiin 1–2 päivää annostuksen jälkeen ja emätinvoiteella ne olivat 20–40 ng/ml, 50 mg:n emätinpuikoilla 15 ng/ml, 150 mg:n emätinpuikoilla 65 ng/ml, 2 % emulsiovoiteella < 1 ng/ml ehjälle iholle levitettynä ja 2 % emulsiovoiteella 20 ng/ml rikkoutuneelle iholle levitettynä. Käytetystä ekonatsoliannoksesta imeytyneen osuuden havaittiin olevan emätinvoiteella noin 5–7 %, 50 mg:n tai 150 mg:n emätinpuikoilla noin 5 %, ehjälle iholle levitetyllä 2 % emulsiovoiteella noin 0,1 % ja rikkoutuneelle iholle levitetyllä 2 % emulsiovoiteella noin 3,7 %. Ekonatsoli ja/tai sen metaboliitit ovat elimistössä voimakkaasti (> 98 %) seerumin proteiineihin

sitoutuneena. Ekonatsoli metaboloituu voimakkaasti hapettumisen, deaminaation ja/tai O-dealkylaation kautta metaboliiteiksi, jotka poistuvat munuaisten ja ulosteiden kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ekonatsoli

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin olleen riittävästi ihmisen suurinta altistusta suuremmat, mikä viittaa siihen, että tällä on kliinisen käytön kannalta vain vähän merkitystä. Akuuttia toksisuutta koskeneet tutkimukset osoittivat suuren turvallisuusmarginaalin. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta suurten annosten (50 mg/kg/vrk) käytössä selvittäneissä tutkimuksissa maksa todettiin kohde-elimeksi; maksaan kohdistui vähäistä toksisuutta, joka korjautui täysin. Merkittävää paikallista toksisuutta, valotoksisuutta, paikallista ihon ärsytystä, emättimen ärsytystä tai herkistymistä ei havaittu. Emulsiovoiteen käytössä havaittiin vain vähäistä silmä-ärsytystä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, koska suositeltu kliininen hoito on lyhytkestoinen eikä ekonatsolilla ole sellaisia merkittäviä geenitoksisia vaikutuksia, jotka voisivat käynnistää kasvaimen muodostumisen tai edistää sitä.

Erilaisissa testeissä on havaittu, ettei geenitoksisia vaikutuksia ole tai ne ovat vähäisiä (kromosomien rakenteellisia poikkeavuuksia). Näiden tietojen ja käytettävän antoreitin sekä siitä aiheutuvan minimaalisen systeemisen ekonatsolialtistuksen kokonaisarvion perusteella tällä ei ole suurta merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Lisääntymistoksisuus

Ekonatsolia koskevien lisääntymistutkimusten tulokset eivät osoittaneet vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Heikko neonataalinen eloonjäänti ja sikiötoksisuus liittyivät vain emoon kohdistuvaan toksisuuteen.

Eläinkokeissa on osoitettu, että ekonatsolinitraatilla ei ole teratogeenisiä vaikutuksia, mutta se oli jyrksijolle sikiötoksinen emon iholle annettuina annoksina 20 mg/kg/vrk ja emolle suun kautta annettuina annoksina 10 mg/kg/vrk.

Triamsinoloni

Kuolleisuus lisääntyy muille kortikosteroideille tyypillisesti eläinmalleissa altistuksen keston myötä, jolloin pääasiallinen kuolinsyy liittyy yleistyneeseen sepsikseen oletettavasti eläimen immuunivastemekanismien suppression seurauksena.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Paikallisesti käytettävien kortikosteroidien karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa. Triamsinoloniasetonidi aiheutti urosrotilla tehdyssä 104 viikkoa kestäneessä juomavesitutkimuksessa heptosellulaaristen adenoomien sekä adenoomien ja karsinoomien yhdistelmien ilmaantuvuuden lisääntymistä toksisilla annoksilla ~5 mikrog/kg. Näiden löydösten arvioitiin olevan luokkavaikutus ja ne liittyivät todennäköisesti glukokortikoidireseptoreihin. Muita varmistettavissa olevia tai oleellisia karsinogeenisuustietoja ei ole saatavissa.

Lisääntymistoksisuus

Hiiirille, rotille, kaniineille ja hamstereille tiineyden aikana annettuun triamsinoloniin (ihmisen terapeuttisina ja suurempina annoksina) on liittynyt jälkeläisten suulakihalkioita sekä rotalla keuhkojen hypoplasiaa. Muille kädellisille kuin ihmisille annettuun triamsinoloniin (annoksina < 1–20 x kliininen annos) on liittynyt keskushermostovaikutuksia, hermostoputken sulkeutumishäiriöitä, kallon ja kasvojen sekä luuston poikkeavuuksia ja kasvun hidastumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pegoxol 7 -stearaatti (steariinihaposta ja etyleeni- sekä polyetyleeniglykolista esteröimällä valmistettu seos)
Oleooylimakrogoliglyseridit (kasviöljyistä ja polyoksietyleeniglykolista esteröimällä valmistettu seos)
Nestemäinen parafiini
Bentsoehappo (E210)
Dinatriumedetaatti
Butyylihydroksianisoli (E320)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

15 g ja 30 g, alumiinituubi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Tukholma
Ruotsi
medinfo@karopharma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

8174

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.6.1981

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PEVISONONE 1 mg/g + 10 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Triamcinolonacetonid 1 mg/g, ekonazolnitrat 10 mg/g

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller bensoesyra (E210) och butylhydroxianisol (E320).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm

Beskrivning av läkemedlet:

Vit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mykotiskt eksem.

4.2 Dosering och administreringsätt

För lokal behandling av huden.

Vuxna och barn: Pevisone appliceras tunt på det infekterade hudområdet morgon och kväll i högst två veckor. Därefter ska behandlingen fortsätta med t.ex. ekonazolnitrat. För att undvika recidiv ska denna behandling pågå minst två veckor efter att de synliga symtomen försvunnit.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Rosacea och perioral dermatit.

Liksom andra kortikosteroider för kutant bruk är Pevisone kräm kontraindicerat vid vissa hudsjukdomar såsom tuberkulosinfektion, vattkoppor, *herpes simplex* eller andra virusinfektioner i huden. Pevisone är också kontraindicerat för applicering på injektionsstället genast efter vaccination.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för utvärtes bruk. Pevisone ska inte användas i ögonen eller intas oralt.

Behandlingen ska avbrytas i händelse av betydande lokal irritation eller sensibilisering.

Vid behandling av armhålör, ljumsk- eller andra hudveck samt området kring ögonen får starka kortikosteroider endast användas tillfälligt.

Kortikosteroider som appliceras på huden kan absorberas i tillräcklig mängd för att ge systemiska effekter, inklusive binjuresuppression. Flera faktorer kan öka den systemiska absorptionen såsom applicering på stora hudytör, applicering på skadad hud eller under ocklusionsförband samt långa behandlingstider. Pevisone ska inte användas tillsammans med ocklusionsförband eller på stora hudytör.

Vid topikal användning kan pediatrika patienter uppvisa större känslighet för kortikosteroidinducerad suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln och Cushings syndrom än äldre patienter på grund av en större hudyta i förhållande till kroppsvikten. Försiktighet ska iaktas när Pevisone används till pediatrika patienter och behandlingen ska avbrytas om tecken på suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln eller Cushings syndrom uppträder.

Upprepad och/eller långvarig användning av topikala kortikosteroider i området runt ögonen kan inducera katarakt, ökat intraokulärt tryck eller öka risken för glaukom.

Topikala kortikosteroider förknippas med hudförtunning och hudatrofi, stria, rosacea, perioral dermatit, akne, utvidgning av kapillärer (telangiectasi), purpura, ökad behåring och fördröjd sårhäkning.

Topikala kortikosteroider kan öka risken för dermatologiska superinfektioner eller opportunistiska infektioner. Vissa personer med överkänslighet mot imidazol har även utvecklat överkänslighet mot ekonazolnitrat.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av barn. Användning till barn under 1 år rekommenderas inte.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

Detta läkemedel innehåller 30 mg bensoesyra per tub med 15 g kräm, motsvarande 2 mg/g kräm och 60 mg bensoesyra per tub med 30 g kräm, motsvarande 2 mg/g kräm.

Bensoesyra kan orsaka lokal irritation och öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

Butylhydroxianisol kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ekonazol är en känd hämmare av CYP3A4/2C9. Trots att endast små mängder tas upp i kroppen vid kutan applicering (se avsnitt 5.2) kan kliniskt relevanta interaktioner förekomma och har rapporterats hos patienter som använt orala antikoagulantia, såsom warfarin och acenokumarol. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av denna patientgrupp och patienternas INR-värden övervakas mer frekvent. Dosjustering av orala antikoagulantia kan vara nödvändigt under behandlingen med Pevisone och efter

avslutad behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande oönskade effekter vid användning av Pevisone under graviditet. Det saknas dessutom andra relevanta epidemiologiska data.

Pevisone får endast användas under graviditetens första trimester om läkaren anser att det är nödvändigt med tanke på patientens hälsa. Pevisone får endast användas under graviditets andra och tredje trimester om fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret. Denna grupp av läkemedel får inte användas i stora mängder, på stora kroppsytor eller under långa tidsperioder hos gravida patienter. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter [ekonazol var fostertoxiskt och triamcinolon hade teratogena effekter (se nedan och avsnitt 5.3)]. Betydelsen av dessa fynd hos människa är dock okänd.

Ekonazolnitrat

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Betydelsen av detta fynd hos människa är okänd. Systemisk absorption av ekonazol är låg (<10 %) efter topikal applicering på intakt hud hos människa.

Triamcinolonacetonid

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Begränsade litteraturdata tyder på att högst 5 % av triamcinolon som appliceras topikalt på huden absorberas systemiskt hos människa.

Amning

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande oönskade effekter vid användning av Pevisone under amning. Det är inte känt om topikal användning av Pevisone på huden hos ammande kvinnor kan ge tillräcklig systemisk absorption för att producera detekterbara mängder av läkemedlet i bröstmjolk hos människa. Försiktighet ska iakttas när Pevisone administreras till ammande mödrar.

Ekonazolnitrat

Efter oral administrering av ekonazolnitrat till digivande råttor utsöndrades ekonazol och/eller dess metaboliter i mjölk och återfanns hos diande ungar. Det är inte känt om topikal applicering av ekonazolnitrat på huden kan ge tillräcklig systemisk absorption av ekonazol för att producera detekterbara mängder i bröstmjolk hos människa.

Triamcinolonacetonid

Inga relevanta djurstudier gällande användning av triamcinolon under amning har identifierats. Det är inte känt om topikal applicering av triamcinolon på huden kan ge tillräcklig systemisk absorption för att producera detekterbara mängder i bröstmjolk hos människa.

Fertilitet

Ekonazolnitrat

I reproduktionsstudier på djur sågs inga effekter på fertilitet med ekonazol (se avsnitt 5.3).

Triamcinolonacetonid

Det finns inga tillförlitliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för Pevisone kräm [ekonazolnitrat (1 %) och triamcinolonacetonid (0,1 %)] utvärderades hos 182 vuxna som deltog i fyra kliniska studier. Baserat på sammanslagna data från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade (≥ 1 % incidens) biverkningarna brännande känsla i huden (1,6 %) och hudirritation (1,6 %). Säkerheten hos Pevisone kräm har även utvärderats i en klinisk studie med 101 barn mellan 3 månader och 10 år. Den vanligaste rapporterade (≥ 1 % incidens) biverkningen var rodnad (1 %). Generellt sett är säkerhetsprofilen för Pevisone liknande hos vuxna och barn.

Biverkningar (inklusive ovannämnda biverkningar) som har rapporterats i relation till Pevisone i kliniska studier på vuxna och barn samt efter godkännande för försäljning, anges i följande tabell. Biverkningarna anges enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar		
Organsystem	Biverkning	
	Frekvens	
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet
Hud och subkutan vävnad	Brännande känsla i huden Hudirritation Rodnad*	Angioödem Kontakteksem Rodnad** Atrofi Klåda Hudexfoliation Hudstria Utvidgning av kapillärer (telangiectasi)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta vid administreringsstället Svullnad vid administreringsstället
Ögon		Dimsyn (se även avsnitt 4.4)

* För biverkningen ”rodnad” refererar frekvensen ”vanliga” till barn.

** För biverkningen ”rodnad” refererar frekvensen ”ingen känd frekvens” till vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Pevisone är endast avsedd för applicering på huden. Kortikosteroider som appliceras på huden, inklusive triamcinolon, kan absorberas i tillräckliga mängder för att ge systemiska effekter.

Om krämen av misstag sväljs kan illamående, kräkningar och diarré förekomma. Vid behov ges symtomatisk behandling. Om Pevisone av misstag appliceras i ögonen ska ögonen sköljas med rent vatten eller koksaltlösning. Patienten ska uppsöka läkare om symtom kvarstår.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: D01AC20

Triamcinolonacetonid är en medelstark glukokortikoid - ett derivat av prednisolon. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd. Triamcinolonacetonid har antiinflammatorisk, antiallergisk och antipruritisk effekt. Det förhindrar även mitos.

Baserat på *in vitro*-studier är ekonazolnitrat ett bredspektrum antimykotikum med effekt mot dermatofyter (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*), jäst (*Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare*) och vissa grampositiva bakterier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid topikal användning kan kortikosteroider absorberas genom normal, oskadad hud. Kortikosteroider binds till plasmaproteiner i varierande grad. De metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras via njurarna.

Vid vaginal eller topikal användning är absorptionen av ekonazol låg hos människa. Maximala koncentrationer av ekonazol och/eller dess metaboliter i plasma eller serum observerades 1–2 dagar efter dosering och var 20–40 ng/ml för vaginalkräm, 15 ng/ml för 50 mg vagitorier, 65 ng/ml för 150 mg vagitorier, <1 ng/ml för 2 % kräm vid applicering på oskadad hud och 20 ng/ml för 2 % kräm vid applicering på skadad hud. Den absorberade andelen av dosen ekonazol var cirka 5–7 % för vaginalkräm, cirka 5 % för 50 mg eller 150 mg vagitorier, cirka 0,1 % för 2 % kräm vid applicering på oskadad hud och cirka 3,7 % för 2 % kräm vid applicering på skadad hud.

Ekonazol och/eller dess metaboliter binds i hög grad (> 98 %) till serumproteiner. Ekonazol metaboliseras i hög grad genom oxidering, deaminering och/eller O-dealkylering till metaboliter som elimineras via njurarna och avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ekonazol

Prekliniska effekter observerades endast vid exponeringar som var avsevärt högre än maximal exponering hos människa vilket tyder på liten relevans vid klinisk användning.

Studier om akut toxicitet påvisade en bred säkerhetsmarginal. I studier om toxicitet vid upprepad exponering för höga doser (50 mg/kg/dygn) var levern det huvudsakliga målorganet. Levertoxiciteten var låg och fullständigt reversibel.

Ingen signifikant lokal toxicitet, ljustoxicitet, lokal hudirritation, vaginal irritation eller sensibilisering observerades. Vid användning av kräm observerades endast lätt ögonirritation.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts, eftersom den rekommenderade kliniska behandlingen endast pågår under en kort tid och eftersom ekonazol saknar betydande gentoxiska effekter som kan orsaka eller främja utveckling av tumörer.

Baserat på olika typer av tester har substansen inga eller endast smärre gentoxiska effekter (strukturella kromosomavvikelser). Baserat på helhetsbedömningen av dessa uppgifter och på den minimala systemiska ekonazolexponeringen vid det tillämpade administreringssättet har detta ingen större klinisk betydelse.

Reproduktionstoxikologiska effekter

I reproduktionsstudier på ekonazol sågs inga effekter på fertilitet.

Låg neonatal överlevnad och fostertoxicitet förekom endast i samband med maternell toxicitet. Baserat på djurstudier har ekonazolnitrat inga teratogena effekter, men det var fostertoxiskt hos gnagare då moderdjuret fick kutana doser om 20 mg/kg/dygn eller orala doser om 10 mg/kg/dygn.

Triamcinolon

Som för andra kortikosteroider, ökar mortaliteten i djurmodeller i takt med exponeringens varaktighet. Den huvudsakliga dödsorsaken var förknippad med generaliserad sepsis, sannolikt till följd av immunsuppression hos djuret.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Karcinogeniciteten för topikala kortikosteroider har inte undersökts i långvariga djurstudier. I en 104 veckors dricksvattenstudie på hanråttor orsakade triamcinolonacetamid en ökning av incidensen av hepatocellulära adenom samt kombinerade adenom och karcinom vid toxiska doser om ~5 mikrog/kg. Dessa fynd betraktades som en klasseffekt och var sannolikt relaterade till glukokortikoidreceptorer. Det finns ingen annan tillförlitlig eller relevant information avseende karcinogenicitet.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Triamcinolon (vid doser motsvarande terapeutisk dos hos människa och högre) har förknippats med gomspalt hos avkomman när det ges till dräktiga möss, råttor, kaniner och hamstrar, och pulmonell hypoplasi hos råttor. Administrering av triamcinolon (vid doser <1 till 20 gånger klinisk dos) till icke-humana primater har förknippats med effekter på centrala nervsystemet, neuralrörsdefekter, kraniofaciala- och skeletala avvikelser samt tillväxthämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pegoxol 7-stearat (blandning framställd genom förestring av stearinsyra och etylen- samt polyetylenglykol)
Oleoylmakrogolglycerider (blandning framställd genom förestring av vegetabiliska oljor och polyoxietylenglykol)

Flytande paraffin

Bensoesyra (E210)
Butylhydroxianisol (E320)
Dinatriumedetat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 g och 30 g, aluminiumtub.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige
medinfo@karopharma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8174

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.6.1981
Datum för den senaste förnyelsen: 1.2.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.01.2021