

Pevisone[®]

M R F

Janssen

Kräm 1 mg/g + 10 mg/g
(vit kräm)

Antimykotikum med brett spektrum + medelstark (Grupp II)
glukokortikoid

Aktiva substanser:

Ekonazol

Triamcinolonacetonid

ATC-kod:

D01AC20

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-26.

Indikationer

Initialbehandling vid eksematiserade dermatomykoser med subjektiva besvär i form av klåda och irritation.

Kontraindikationer

Rosacea och perioral dermatit.

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Liksom andra kortikosteroider är Pevisone kontraindicerat vid vissa hudåkommor såsom tuberkulos, varicella, herpes simplex eller andra virusinfektioner i huden.

Pevisone är också kontraindicerat i hudområden där vaccin nyligen injicerats.

Dosering

För lokal behandling av huden.

Pevisone appliceras tunt på det affekterade hudområdet morgon och kväll. Krämen skall endast användas initialt tills patientens subjektiva obehag i form av klåda och sveda lindrats. Behandlingen skall inte överskrida 10 dagar, då längre tids kontinuerlig användning medför risk för lokala hudatrofier speciellt i hudveck. Som uppföljande behandling skall ett rent antimykotikum t ex ekonazolnitrat användas. För att undvika recidiv bör denna behandling pågå minst 2 veckor efter läkning.

Varningar och försiktighet

- Endast för utvärtes bruk. Pevisone skall inte användas i ögonen eller intas oralt.
- Pevisone innehåller bensoesyra som kan verka lätt irriterande på hud, ögon och slemhinnor.
- Pevisone innehåller butylhydroxianisol som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

- Behandlingen skall avbrytas i händelse av reaktioner som tyder på överkänslighet eller kemisk irritation.
- Kortikosteroider som appliceras på huden kan absorberas i tillräcklig mängd för att ge systemiska effekter, inklusive binjurebarkssuppression. Flera faktorer kan öka den systemiska absorptionen såsom applicering över en stor hudyta, applicering på skadad hud, användning av ocklusionsförband samt långa behandlingstider.
- Pediatriska patienter kan visa större känslighet för topikal kortikosteroidinducerad HPA (hypotalamus-hypofys-binjure) -axelsuppression och Cushings syndrom än äldre patienter på grund av ett högre förhållande av hudytan till kroppsvikten. Försiktighet bör iakttas när Pevisone ges till pediatriska patienter och behandlingen skall sättas ut om tecken på HPA-axelsuppression eller Cushings syndrom uppträder.
- Upprepad applicering och/eller långa behandlingstider med topikala kortikosteroider i den periorbitala regionen kan inducera katarakt, ökat intraokulärt tryck eller öka risken för glaukom.
- Topikala kortikosteroider förknippas med hudförtunning och hudatrofi, stria, rosacea, perioral dermatit, akne, telangiectasi, purpura, hypertrikos och fördröjd sårläkning.
- Topikala kortikosteroider kan öka risken för dermatologiska superinfektioner eller opportunistiska infektioner.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom

central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Interaktioner

Ekonazol är en känd hämmare av CYP3A4/2C9. På grund av den begränsade systemiska tillgängligheten vid kutan applicering är det osannolikt att kliniskt relevanta interaktioner uppstår, men har ändå rapporterats med orala antikoagulantia. Därför bör försiktighet iakttas samt den blodförtunnande effekten övervakas hos patienter som använder orala antikoagulantia (t ex warfarin eller acenokumarol). Dosjustering av orala antikoagulantia kan vara nödvändig under behandlingen med Pevisone och efter dess utsättning.

Graviditet

Kategori C.

Det finns inga adekvata eller välkontrollerade studier rörande önskade effekter vid användning av PEVISON under graviditet. Det saknas dessutom andra relevanta epidemiologiska data.

Pevisone bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna för modern väger upp eventuella risker för fostret.

Denna grupp av läkemedel bör inte användas i stora mängder, för att behandla stora kroppsytor eller användas under längre tid hos gravida patienter.

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

Resultat från reproduktionsstudier med ekonazol visade inte några effekter på fertilitet.

Triamcinolonacetamid: Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Begränsade litteraturdata antyder att upp till 5% av topiskt applicerat triamcinolon på huden absorberas systemiskt hos människa. Inga fertilitetsdata finns tillgängliga.

Amning

Grupp IVa.

Det finns inga adekvata eller välkontrollerade studier rörande oönskade effekter vid användning av Pevisone under amning. Försiktighet bör iakttas när PEVISON 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 kutan administrering av topiskt ekonazolnitrat kan ge tillräcklig systemisk absorption av ekonazol för att producera detekterbara mängder i bröstmjök hos människa.

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

Biverkningar

Säkerheten hos Pevisone kräm utvärderades hos 182 vuxna som deltog i 4 kliniska studier. Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade ($\geq 1\%$ incidens) biverkningarna (med incidens i %) brännande känsla i

huden (1,6 %) och hudirritation (1,6 %). Säkerheten hos Pevisone kräm har även utvärderats i en klinisk studie på barn mellan 3 månader och 10 år (n=101). Den vanligaste rapporterade ($\geq 1\%$ incidens) biverkningen var (med incidens i %) erytem (1,0 %).

Generellt verkar säkerhetsprofilen hos Pevisone vara densamma för vuxna och barn.

De ovan nämnda biverkningarna samt biverkningar som har rapporterats i kliniska studier (både vuxna och barn) eller vid klinisk användning av Pevisone anges i tabellen nedan.

Biverkningarna anges enligt följande frekvens:

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 ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Biverkningar		
Organsystem	Biverkningar	
	Frekvensindelning	
	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet
Ögon		Dimsyn (se även Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad	Brännande känsla i huden	Angioödem Kontaktdermatit

Tabell 1: Biverkningar		
	Hudirritation Erytem*	Erytem** Hudatrofi Pruritus Hudexfoliation Hudstria Telangiectasi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta vid administreringsstället Svullnad vid administreringsstället

* För biverkan "erytem" refererar frekvensen "Vanliga" till barn.

** För biverkan "erytem" 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

I händelse av oralt intag skall symtomen behandlas. Om Pevisone av misstag appliceras i ögonen skall ögonen sköljas med rent vatten eller saltlösning. Medicinsk vård skall uppsökas om symtom kvarstår.

Farmakodynamik

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

Ekonazolnitrat är ett svampmedel av imidazoltyp med liknande anti mikrobiell aktivitet som ketokonazol har. Den interfererar med ergosterolsyntesen och ändrar därför permeabiliteten av cellmembranen hos känsliga svampar. Ekonazolnitrat rapporteras vara fungistatisk vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

I *in vitro* studier visar ekonazolnitrat en bredspektrum antimykotisk effekt mot dermatofyter (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*) och jäst (*Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare*) och vissa grampositiva bakterier.

Farmakokinetik

Lokalt tillförda kortikosteroider kan absorberas genom normal, oskadad hud. Kortikosteroider binds till plasmaproteiner i varierande grad. De metaboliseras primärt i levern och utsöndras genom njurarna.

Efter lokal behandling av huden hos friska individer, är systemisk absorption av ekonazolnitrat låg. Även om merparten av tillfört läkemedel kvarstannar på huden, har ekonazolnitratkoncentrationer påvisats i stratum corneum som vida överstiger minsta inhiberbara koncentration för dermatofyter.

Prekliniska uppgifter

Ekonazol

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

Triamcinolon

Triamcinolon (inom det terapeutiska området 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.

Innehåll

1 g kräm innehåller: Triamcinolonacetonid 1 mg, ekonazolnitrat 10 mg. Pegoxol-7-stearat, oleoylmakrogolglycerid, flytande paraffin, butylhydroxianisol 0,2 mg, bensoesyra 2 mg, dinatriumedetat, renat vatten.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Ekonazol

Miljörisk: Användning av ekonazol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att ekonazol är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att ekonazol kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated using the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \times 10^9 \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

Where:

A (kg/year) = 301.6933 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2017) was distributed by IQVIA / LIF in 2018)

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

	=	hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [1]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [1]
PEC ($\mu\text{g/L}$)	=	0.0459 $\mu\text{g/L}$

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC):

2.1. Ecotoxicological studies

2.1.1 Algae

Growth inhibition test with the green algae *Pseudokirchneriella subcapitata* (OECD 201) [2]:

$E_r C_{50} 72 \text{ h} = 0.17 \text{ mg/L}$

$\text{NOEC}_r 72 \text{ h} = 0.034 \text{ mg/L}$

2.1.2 Crustacean

Acute Toxicity to water fleas *Daphnia magna* (OECD 202) [3]:

$\text{EC}_{50} 48 \text{ h} = 0.26 \text{ mg/L}$

$\text{NOEC} 48 \text{ h} < 0.053 \text{ mg/L}$ (immobilization)

2.1.3 Fish

Acute Toxicity to Zebra fish (*Brachydanio rerio*) (OECD 203) [4]:

LC₅₀ 96 h = 0.23 mg/L

NOEC 96h = 0.16 mg/L (Mortality)

2.2. Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC (µg/l) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used.

The EC₅₀ for the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* has been used, as this was the most sensitive of the three species tested (algae, water flea and fish). No NOEC values were used to derive the PNEC as they were statistically calculated and not experimentally derived.

PNEC = 0.17 mg/L / 1000 = 0.17 µg/L ≈ 0.2 µg/L

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0459 µg/L / 0.2 µg/L = 0.2296, i.e. 0.1 < PEC/PNEC ≤ 1

Conclusion for environmental risk:

Use of econazole and econazole nitrate has been considered to result in low environmental risk.

3. DEGRADATION

No data available.

The potential for persistence of econazole and econazole nitrate cannot be excluded, due to lack of data.

4. BIOACCUMULATION

No data available.

The potential for persistence of econazole and econazole nitrate cannot be excluded, due to lack of data.

5. REFERENCES

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
2. Kirkwood A.; Econazole nitrate - 27-hour toxicity test with freshwater green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*; Smithers Viscient Study No. 13751.6175; Janssen Study No. RMD1125; January 18, 2011.
3. Sayers L.E.; Econazole nitrate - Acute toxicity to water fleas (*Daphnia magna*) under static conditions; Smithers Viscient Study No. 13751.6176; Janssen Study No. RMD1126; January 7, 2011.
4. Sayers L.E.; Econazole nitrate - Acute toxicity to zebra fish (*Brachydanio rerio*) under static-renewal conditions; Smithers Viscient Study No. 13751.6177; Janssen Study No. RMD1127; April 19, 2011.

Triamcinolonacetonid

Miljörisk: Användning av triamcinolon har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att triamcinolon är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Triamcinolon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated using the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \times 10^9 \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

Where:

A (kg/year)	=	8.302885 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS in summer 2017)
R (%)	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day

	=	200 (ECHA default) [4]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [4]
PEC (µg/L)	=	0.001263757 µg/L

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1. Ecotoxicological studies

Growth inhibition test with green algae *Pseudokirchneriella subcapitata* (OECD 201) [1]:

$E_b C_{50} 72 \text{ h} > 10 \text{ mg/L}$

$NOEC_b \geq 10 \text{ mg/L}$

$E_r C_{50} 72 \text{ h} > 10 \text{ mg/L}$

$NOEC_r 72 \text{ h} \geq 10 \text{ mg/L}$

Acute Toxicity to water fleas *Daphnia magna* (OECD 202) [2]:

$EC_{50} 48 \text{ h} > 10 \text{ mg/L}$ (immobilization or lethargy)

$NOEC \geq 10 \text{ mg/L}$ (immobilization or lethargy)

Acute Toxicity to Zebra fish (*Brachydanio rerio*) (OECD 203) [3]:

$LC_{50} 96 \text{ h} > 10 \text{ mg/L}$

$NOEC \geq 10 \text{ mg/L}$

2.2. Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

$PNEC (\mu\text{g/l}) = \text{lowest } EC_{50} / 1000$, where 1000 is the assessment factor used.

The EC_{50} for all three species (algae, water flea and fish) was > 10 mg/L.

$$PNEC = 10 \text{ mg/L} / 1000 = 10 \text{ } \mu\text{g/L}$$

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$PEC/PNEC = 0.001263757 \text{ } \mu\text{g/L} / 10 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.0001263757, \text{ i.e.}$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

Conclusion for Environmental Risk:

Use of the medicine has been considered to result in insignificant environmental risk.

3. DEGRADATION

3.1. Biotic degradation

No data on degradation available.

Conclusion for degradation:

The potential for persistence cannot be excluded due to lack of data.

4. BIOACCUMULATION

4.1. Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water is $\log D_{ow} = 1.16$ [5]

Conclusion for bioaccumulation:

Triamcinolone has a low potential to bioaccumulate

5. REFERENCES

1. O'Brien E., Growth inhibition test with *Pseudokirchneriella subcapitata*; Smithers Viscient Study No. 1158.001.430; Janssen Study No. RMD1131; January 19, 2011
2. Biester M.A., Acute Toxicity to water fleas *Daphnia magna*; Smithers Viscient; Study No. 1158.001.110; Janssen Study No. RMD1132; January 26, 2011
3. Hasler T., Acute Toxicity to Zebra fish (*Brachydanio rerio*); Smithers Viscient; Study No. 1158.001.106; Janssen Study No. RMD1133; January 19, 2011
4. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
5. ChemIDPlusAdvanced, RN:71195-58-9, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/71195-58-9>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 25 °C.

Förpackningsinformation

Kräm 1 mg/g + 10 mg/g (vit kräm)

15 gram tub, 73:78, F, Övriga förskrivare: tandläkare

30 gram tub, 107:10, F, Övriga förskrivare: tandläkare