

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pevisone 1 % + 0,1 % emulsione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di emulsione cutanea contengono: econazolo nitrato g 1; triamcinolone acetone g 0,10.

Eccipienti con effetti noti: butilidrossianisolo, acido benzoico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione cutanea per uso cutaneo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pevisone è indicato nella terapia delle micosi da dermatofiti, lieviti e muffe, caratterizzate dalla presenza di una grave componente infiammatoria o da manifestazioni allergiche quali eczema micotico, eczema marginato di Hebra, Herpes circinato, intertrigine, follicolite tricofitica, micosi della barba, dermatite, ecc.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pevisone deve essere applicato non più di due volte al giorno, preferibilmente una volta al mattino e una volta alla sera, sulla superficie cutanea lesa con un leggero massaggio.

Pevisone non deve essere applicato con un bendaggio occlusivo o su una vasta area della superficie cutanea (vedere paragrafo 4.4).

La durata del trattamento non dovrà superare gli otto giorni; a seconda delle necessità, la terapia andrà poi proseguita fino a guarigione definitiva con il solo antimicotico.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ai corticosteroidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Come tutti i prodotti contenenti corticosteroidi per uso locale, Pevisone è controindicato in affezioni cutanee specifiche come tubercolosi, varicella, herpes simplex o altre infezioni virali della pelle, o siti in cui è appena stata praticata una vaccinazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso esterno. Pevisone non è indicato per uso oftalmico o orale.

In caso di reazione di sensibilizzazione o irritazione, interrompere l'uso del farmaco.

I corticosteroidi applicati sulla pelle possono essere assorbiti in quantità sufficiente a produrre effetti sistemici, tra cui la soppressione surrenale. L'assorbimento sistemico può essere aumentato da diversi fattori come l'applicazione su una vasta area di superficie cutanea, l'applicazione su cute danneggiata, l'applicazione con bendaggio occlusivo della cute e terapia prolungata.

L'applicazione ripetuta e/o l'applicazione prolungata di corticosteroidi topici nella regione periorbitale può indurre cataratta, ipertensione oculare, o aumentare il rischio di glaucoma nei pazienti.

I corticosteroidi topici sono associati ad assottigliamento della pelle e atrofia, strie, rosacea, dermatite periorale, acne, teleangectasia, porpora, ipertricosi e ritardo nella guarigione delle ferite.

I corticosteroidi locali possono portare ad aumento del rischio di superinfezioni dermatologiche o di infezioni opportunistiche.

I pazienti pediatrici possono dimostrare maggiore suscettibilità alla soppressione dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) indotto da corticosteroidi e all'insorgenza di sindrome di Cushing rispetto ai pazienti adulti a causa di un elevato rapporto superficie corporea/ massa corporea. Deve esser prestata cautela quando Pevisone viene somministrato ai pazienti pediatrici e il trattamento deve essere interrotto se si manifestano segni di soppressione dell'asse HPA o sindrome di Cushing.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Pevisone contiene butilidrossianisolo. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

Pevisone contiene acido benzoico. Lievemente irritante per la cute, gli occhi e le mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Econazolo è un noto inibitore dei citocromi CYP3A4 e CYP2C9. Nonostante la limitata disponibilità sistemica dopo applicazione cutanea, possono verificarsi interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali, e ne sono state riportate alcune in pazienti in terapia con anticoagulanti orali, come ad esempio warfarin e acenocumarolo. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali, occorre usare cautela e l'INR deve essere monitorato più frequentemente. Un aggiustamento del dosaggio del farmaco anticoagulante orale può essere necessario durante il trattamento con Pevisone e dopo la sua interruzione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e controllati, né dati epidemiologici, sugli effetti indesiderati derivanti dall'utilizzo di Pevisone in gravidanza.

Pevisone deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza solo se il medico lo consideri necessario per la salute della paziente.

Pevisone può essere usato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza se il potenziale beneficio per la madre supera i possibili rischi per il feto.

Farmaci di questa classe non devono essere utilizzati in grande quantità, su grandi aree della superficie cutanea, o per un periodo di tempo prolungato nelle pazienti in gravidanza.

Studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (fetotossicità con econazolo e teratogenicità con triamcinolone) (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, il rischio nell'uomo non è noto.

Econazolo nitrato

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo dopo l'applicazione topica su cute intatta, l'assorbimento sistemico di econazolo è scarso (<10%).

Triamcinolone acetoneide

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I pochi dati disponibili in letteratura indicano che fino al 5% di triamcinolone per uso topico applicato sulla cute viene assorbito nell'uomo a livello sistemico.

Allattamento

Non esistono studi adeguati e controllati sulla somministrazione locale di Pevisone durante l'allattamento. Non è noto se la somministrazione locale di Pevisone può provocare un assorbimento sistemico sufficiente a produrre quantità rilevabili nel latte materno. Deve essere usata cautela quando Pevisone è somministrato a donne che allattano.

Econazolo nitrato

Dopo somministrazione orale di econazolo nitrato a ratti in allattamento, econazolo e/o metaboliti sono escreti nel latte e sono stati trovati nei cuccioli allattati. Non è noto se la somministrazione locale di econazolo nitrato potrebbe tradursi in un assorbimento sistemico sufficiente a produrre quantità rilevabili nel latte materno.

Triamcinolone acetoneide

Non esistono studi condotti in animali per rilevare il triamcinolone durante l'allattamento. Non è noto se la somministrazione locale di triamcinolone possa provocare un assorbimento sistemico sufficiente a produrre quantità rilevabili nel latte materno.

Fertilità

Econazolo nitrato

I risultati derivanti dagli studi sulla riproduzione condotti negli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Triamcinolone acetoneide

Non ci sono dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nessuno noto

4.8 Effetti indesiderati

Dati da studi clinici

La sicurezza di Pevisone [econazolo nitrato (1%) e triamcinolone acetoneide (0,1%)] è stata valutata in 182 adulti che hanno partecipato a 4 studi clinici. Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADRs)

più comunemente riportate (incidenza $\geq 1\%$) sono state (con incidenza %): sensazione di bruciore della cute (1,6%), irritazione della cute (1,6%).

La sicurezza di Pevisone è stata anche valutata in 101 bambini (di età compresa tra 3 mesi e 10 anni) che hanno partecipato a uno studio clinico. L'evento avverso più comunemente riportato (incidenza $\geq 1\%$) è stato (con incidenza %): eritema (1,0%).

In generale, il profilo di sicurezza di Pevisone è simile per adulti e bambini.

La tabella qui di seguito riporta le ADRs di Pevisone, derivanti sia da studi clinici (Adulti e Bambini) sia dall'esperienza post-marketing, incluse le reazioni avverse già riportate sopra.

Le frequenze sono riportate in accordo alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni Avverse da Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse a farmaco	
	Frequenza	
	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non Nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sensazione di bruciore della cute Irritazione della cute Eritema	Angioedema, Dermatite da contatto Atrofia della cute Prurito Esfoliazione della cute Strie della cute Teleangiectasia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore nel sito di applicazione Gonfiore nel sito di applicazione
Patologie dell'occhio		Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)

Localmente, sulla cute trattata, possono manifestarsi talora anche secchezza, follicoliti, eruzioni acneiche, ipertricosi e ipopigmentazione.

Tuttavia la comparsa di effetti indesiderati può essere favorita quando vengono trattate zone cutanee estese con dosi elevate e per periodi di tempo prolungati, o se le zone trattate vengono tenute coperte con un bendaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Pevisone è solo per applicazione cutanea. I corticosteroidi applicati sulla cute, tra cui triamcinolone, possono essere assorbiti in quantità sufficiente a produrre effetti sistemici. In caso di ingestione accidentale, possono verificarsi nausea, vomito e diarrea da trattare con terapia sintomatica. Se Pevisone è accidentalmente applicato sugli occhi, lavare con acqua o soluzione fisiologica e consultare un medico se i sintomi persistono.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Derivati imidazolici e triazolici, Associazioni.

Codice ATC: D01AC20.

Pevisone svolge la sua azione grazie agli effetti combinati dell'econazolo (antimicotico) e del corticosteroide (antiinfiammatorio). Il primo, penetrato nella cellula micotica, ne altera i sistemi membranosi con comparsa e accumulo di prodotti di decomposizione e conseguente blocco del metabolismo dell'RNA, delle proteine e dei lipidi. Il cortisonico inibisce lo sviluppo di tutti i fenomeni tipici dell'infiammazione, quali ipertermia locale, arrossamento ed edema.

I due componenti sono presenti in Pevisone in rapporti tali da non ostacolare il meccanismo d'azione l'uno dell'altro.

Le ricerche cliniche effettuate hanno dimostrato l'utilità dell'uso dell'associazione rispetto all'impiego del solo antimicotico nei casi in cui ciò è indicato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Econazolo nitrato

Assorbimento

L'assorbimento sistemico di econazolo è estremamente basso dopo l'applicazione locale sulla cute. Le concentrazioni medie plasmatiche/sieriche di econazolo e/o dei suoi metaboliti sono state osservate 1-2 giorni dopo la somministrazione ed erano < 1ng/mL per la crema dermatologica 2% applicata su cute intatta e 20 ng/mL per la crema dermatologica 2% applicata su cute abrasa. Sebbene la maggior parte dell'econazolo rimanga sulla superficie cutanea (circa 90%) dopo l'applicazione di una crema 1%, le concentrazioni di econazolo trovate nello strato corneo superano la concentrazione minima inibente per dermatofiti e le concentrazioni inibitorie sono raggiunti a metà del derma.

Distribuzione

L'econazolo e/o i suoi metaboliti nella circolazione sistemica si legano ampiamente (>98%) alle proteine sieriche.

Biotrasformazione

L'econazolo che raggiunge il circolo sistemico, viene ampiamente metabolizzato tramite ossidazione dell'anello imidazolico seguito da O-dealchilazione e glucoronazione.

Eliminazione

L'econazolo e i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e fecale.

Triamcinolone acetoneide

Assorbimento

Il grado di assorbimento percutaneo dei corticosteroidi topici è determinato da molti fattori tra cui il veicolo, l'integrità della barriera epidermica e l'uso di medicazioni occlusive. I corticosteroidi topici possono essere assorbiti dalla cute intatta. Infiammazione e/o altri processi patologici della cute aumentano l'assorbimento percutaneo. Le medicazioni occlusive aumentano notevolmente l'assorbimento percutaneo dei corticosteroidi topici.

Distribuzione

I corticosteroidi topici una volta assorbiti attraverso la cute, hanno farmacocinetica simile ai corticosteroidi somministrati per via sistemica.

Biotrasformazione

I corticosteroidi sono metabolizzati primariamente nel fegato.

Eliminazione

I corticosteroidi sono poi escreti per via renale. Alcuni corticosteroidi topici e il loro metaboliti sono escreti anche nella bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Econazolo nitrato

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti a esposizioni considerate sufficientemente superiori rispetto alla massima esposizione nell'uomo.

Gli studi di tossicità acuta mostrano un ampio margine di sicurezza. In studi di tossicità a dosi ripetute, ad alto dosaggio (50 mg/kg/giorno) il fegato è stato identificato come organo bersaglio con tossicità minima e completa guarigione.

Non è stata notata significativa tossicità a livello topico, fototossicità, irritazione cutanea locale, irritazione vaginale o sensibilizzazione. E' stata notata una lieve irritazione oculare.

Carcinogenesi/Mutagenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi per via del breve periodo di somministrazione proposto in una via che potrebbe portare allo sviluppo di formazioni tumorali.

In vari test si è avuta assenza o limitata presenza di effetti genotossici (deviazioni cromosomiche strutturali).

Tossicità riproduttiva

I risultati degli studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva.

Fertilità

I risultati degli studi sulla riproduzione con econazolo non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

Gravidanza

Una bassa sopravvivenza neonatale e tossicità fetale sono stati associati solo alla tossicità materna. Negli studi condotti su animali, l'econazolo nitrato non ha mostrato effetti teratogeni ma embriotossici e fetotossici nei roditori alla dose sottocutanea materna di 20 mg/kg/giorno e alla dose orale materna di 10 mg/kg/giorno. Il significato di questi dati nell'uomo non è noto.

Triamcinolone acetone

Come è comune con altri corticosteroidi, in modelli animali la letalità aumenta con la durata dell'esposizione, con la principale causa di morte correlata a setticemia presumibilmente a causa della soppressione del meccanismo di risposta immunitaria dell'animale.

Carcinogenesi/Mutagenesi

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare la potenziale carcinogenesi dei corticosteroidi topici. In uno studio di 104 settimane in ratti maschi, triamcinolone acetone ha causato un aumento dell'incidenza di adenoma epatocellulare e adenoma/carcinoma combinato ad una dose tossica di ~5 µg/kg. Si è ritenuto che questi risultati rappresentino un effetto di classe e probabilmente con coinvolgimento dei recettori per i glucocorticoidi. Non sono disponibili altri dati di carcinogenesi.

Triamcinolone acetone si è dimostrato positivo al test del micronucleo (test di mutagenesi).

Tossicità riproduttiva

Triamcinolone (entro l'intervallo terapeutico e maggiore ad esso) è stato associato a palatoschisi nella progenie quando somministrato in gravidanza a topi, ratti, conigli e criceti e ipoplasia polmonare nei ratti. Nei primati non umani, la somministrazione di triamcinolone (alle dosi <1 a 20 x dose clinica) è stata associata a effetti sul sistema nervoso centrale, difetti del tubo neurale, anomalie cranio-facciali e scheletriche e ritardo nella crescita.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polietilenglicole palmito stearato, gliceride oleico poliossietilenato, paraffina liquida, **butilidrossianisolo**, **acido benzoico**, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

La validità del prodotto è di 2 anni.

I dati si riferiscono al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità contenente 30 ml di emulsione cutanea.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 COLOGNO MONZESE (Milano)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 025036029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2000

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco