

Sp.zn. sukls193040/2022

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Permethrin Axonia 50 mg/g gel

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje 50 mg permethrinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden gram gelu obsahuje 100 mg ethanolu (96%).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Neprůhledná gelovitá hmota bílé až krémové barvy.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Gel je indikován k léčbě svrabu u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců starších 2 měsíců.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud lékař neurčí jinak, doporučené dávkování je následující:

Dospělí a dospívající starší 12 let:

Naneste až 30 g gelu (odpovídá jedné 30g tubě nebo ½ 60g tuby).

Pediatrická populace

Děti ve věku od 6 do 12 let:

Naneste až 15 g gelu (odpovídá ½ 30g tuby nebo ¼ 60g tuby).

Děti ve věku od 2 měsíců do 5 let:

Naneste až 7,5 g gelu (odpovídá ¼ 30g tuby nebo ⅛ 60g tuby).

Bezpečnost a účinnost permethrinu u dětí mladších 2 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Přesné dávkování není možné definovat kvůli variabilitě ošetřované plochy povrchu těla. V případě, že je ošetřován obličej, uši nebo část vlasatá část hlavy, může být použita vyšší dávka.

Způsob podání

**Léčivý přípravek je určen pouze k zevnímu podání a nemá být požíván.**

*Dospělí a dospívající:*

Gel má být aplikován na celé tělo, přičemž se nemá nanášet na vlasatou část hlavy a obličej, pokud tyto oblasti nejsou postiženy. Pozornost je třeba věnovat oblastem mezi prsty na ruce a nohou, pod nehty, zápěstí, podpaží, zevních genitálií, prsou a hýždí.

*Děti starší 2 let:*

Gel má být aplikován na celé tělo. Pozornost je třeba věnovat oblastem mezi prsty na ruce a nohou, pod nehty, zápěstí, podpaží, zevních genitálií, prsou a hýždí. Vyhněte se oblasti kolem úst, kde by mohl být gel slíznut a oblasti kolem očí. Podobně je třeba zabránit olíznutí produktu z rukou, např. rukavicemi, je-li to nutné.

*Děti ve věku od 2 měsíců do 2 let:*

Vzhledem k omezeným údajům u této populace může být léčivý přípravek používán pouze pod lékařským dohledem. Gel má být aplikován na celé tělo včetně krku, obličeje, uší a vlasaté části hlavy. Pozornost má být věnována oblastem mezi prsty na ruce a nohou, pod nehty, zápěstí, podpaží, dlaní a chodidel, zevních genitálií a hýždí. Gel se nemá nanášet kolem úst, kde by mohl být olíznut, a kolem očí. Podobně je třeba zabránit olíznutí produktu z rukou, např. rukavicemi, je-li to nutné.

Léčivý přípravek se nemá používat u novorozenců a kojenců mladších 2 měsíců kvůli zvýšenému riziku celkových účinků a nedostatku zkušeností u této věkové skupiny.

*Starší pacienti (nad 65 let):*

Gel má být aplikován na celé tělo včetně krku, obličeje, uší a vlasaté části hlavy. Pozornost je třeba věnovat oblastem mezi prsty na ruce a nohou, pod nehty, zápěstí, podpaží, zevních genitálií, prsou a hýždí. Je třeba se vyhnout aplikaci blízko očí.

Gel má být ponechán na kůži po dobu 8-14 hodin. Pokud byly během této doby některé části těla, na které byl přípravek nanesen, omyty, má být přípravek na tato místa znovu nanesen. Celé tělo má být 8-14 hodin po aplikaci důkladně omyto.

Je také důležité dodržovat obecnou strategii eradikace parazitů:

- osoby, které jsou v kontaktu s postiženou osobou, mají být ošetřeny současně, i když nevykazují příznaky nákazy
- oblečení a lůžkoviny mají být vyměněny před a po ošetření.

Délka léčby:

- Úspěšnost (procento úspěšně vyléčených jedinců) je při jednorázové aplikaci přibližně 90%. V případě neúspěchu léčby (nejsou-li známky hojení původních lézí nebo se objevily nové léze a podkožní chodbičky) lze v případě potřeby provést druhou aplikaci nejdříve 7 dní po první aplikaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku permethrin nebo jiné látky ze skupiny pyrethrinů nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. V takových případech má být léčba změněna na léčbu chemicky odlišným lékem proti svrabu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pouze pro kožní podání!

Aby se zabránilo možnému podráždění rukou, mohou osoby nanášející gel nosit rukavice.

V případě hypersenzitivity na chryzantémy nebo jiné rostliny z čeledi složnokvěté (*Compositae*) má být léčba podána pouze v případě striktní indikace. V takových případech má být léčba změněna na léčbu chemicky odlišným lékem.

U dětí ve věku od 2 měsíců do 23 měsíců jsou dostupné pouze omezené zkušenosti s permethrinem.

Proto musí být léčba v této věkové skupině podávána pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Gel má dráždivé účinky na oční spojivky, proto je třeba se vyvarovat se vniknutí gelu do očí. Rovněž je třeba vyvarovat se kontaktu gelu se sliznicemi (např. nosu, úst, genitálií) a otevřenými ranami. V případě kontaktu okamžitě opláchněte zasaženou oblast vodou.

Je třeba se vyhnout dlouhodobé aplikaci na kůži nebo dlouhodobému používání, protože navzdory nízké akutní toxicitě topicky aplikovaného permethrinu může jeho dlouhá expozice potenciálně vést ke zvýšené systémové dostupnosti a neurotoickým účinkům, zejména u malých dětí.

Léčivý přípravek je škodlivý pro všechny druhy hmyzu a vodní organismy (ryby, řasy, dafnie). Je třeba zabránit znečištění akvárií a terárií. Permethrin je vysoce toxická sloučenina nejen pro vodní organismy, ale také pro bezobratlé, jakož i pro organismy žijící v sedimentech a půdě.

#### Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje v 1 gramu gelu 100 mg alkoholu (ethanolu). Na poškozené pokožce může způsobit pocit pálení.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nejsou známy žádné interakce.

Je třeba zvážit dočasné přerušení používání dermálních kortikosteroidů. Existuje zvýšené riziko exacerbace svrabu v důsledku imunosuprese způsobené kortikosteroidy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k omezeným údajům o použití přípravku u těhotných žen mají těhotné ženy používat permethrin pouze po předchozí konzultaci se zdravotníkem. Poměr rizika a přínosu má být pečlivě prostudován a přípravek má být používán pouze v případě, že je to skutečně nutné.

##### Kojení

Vzhledem k omezeným údajům o použití přípravku u kojících žen má být pečlivě zhodnocen poměr rizika a přínosu a přípravek má být používán pouze v případě, že je to skutečně nutné. Během používání přípravku a minimálně týden po aplikaci se doporučuje zdržet se kojení.

##### Fertilita

Dostupné neklinické údaje naznačují malý nebo žádný účinek permethrinu na fertilitu, s výjimkou expozice velmi vysokým dávkám, které nejsou u tohoto léčivého přípravku možné. V pracovních a epidemiologických studiích dlouhodobé environmentální expozice člověka byly výsledky napříč studii nekoherentní. Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly vliv permethrinu na fertilitu při použití k léčbě svrabu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Permethrin Axonia nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou mírné a přechodné kožní reakce, jako je vyrážka, svědění a kožní parestezie ve formě pocitů bodání, pálení nebo brnění. U pacientů léčených pro svrab mohou tyto reakce navzdory úspěšné léčbě přetrvávat 2 týdny, v některých případech dokonce až 4 týdny. To je obecně považováno za důsledek alergické reakce na mrtvé svrabové roztoče pod kůží a nemusí to nutně znamenat selhání léčby.

Názvy používané k popisu každého z nežádoucích účinků pomocí následující konvence:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Časté: vyrážka, svědění, erytematózní vyrážka, suchá kůže

Velmi vzácné: exkoriace kůže, folikulitida, hypopigmentace kůže

Není známo: kontaktní dermatitida, kopřivka

### *Poruchy nervového systému*

Časté: parestezie, pocit pálení kůže

Vzácné: bolest hlavy

### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Velmi vzácné: dyspnoe (u citlivých/alergických pacientů)

### *Gastrointestinální poruchy*

Není známo: nauzea

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Předávkování u dospělých po topické aplikaci není možné a u dětí je vysoce nepravděpodobné kvůli velmi nízké systémové dostupnosti permethrinu po aplikaci na kůži. Jediný scénář, který může potenciálně vést k předávkování, je náhodné požití velkého množství přípravku. Mezi příznaky pozorované u otrav vysoce koncentrovanými přípravky permethrinu patří nauzea, zvracení, bolesti hlavy, vertigo, únava a ve závažných případech pocity jako mravenčení, tinitus, necitlivost, hyperreaktivita, třes a křeče. V případě potřeby má být nasazena symptomatická léčba a intenzivní péče. Výplach žaludku lze zvážit do dvou hodin po požití (čas omezený vyprázdněním žaludku).

Závažné předávkování přípravkem při jeho aplikaci na kůži je nepravděpodobné. Může však potenciálně vést k exacerbaci mírných nežádoucích účinků pozorovaných při pravidelném používání, jako jsou kožní reakce a parestezie (parestezie byly pozorovány i v případě perorální otravy), údaje o těchto jevech jsou však omezené.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ektoparazitika, včetně skabucidních léčiv;pyrethriny, včetně syntetických sloučenin

ATC kód: P03AC04.

### Mechanismus účinku

Permethrin je směs syntetických pyrethroidních cis-a trans-izomerů. Je to insekticid a akaricid k topickému podání, který je účinný proti řadě druhů hmyzu a roztočů, včetně svrabu.

Permethrin ovlivňuje membrány neuronů hmyzu, narušuje tok sodíkových iontů v kanálech regulujících polarizaci membrány (hlavně napětově řízené sodíkové kanály). Toto narušení má za následek senzorickou hyperexcitabilitu, nekoordinovanost a vyčerpání.

### Pediatrická populace

#### Novorozenci a kojenci:

Bezpečnost a účinnost permethrinu u novorozenců a kojenců mladších 2 měsíců nebyly stanoveny, protože nejsou k dispozici žádné údaje z prospektivních studií nebo větších sérií případů. Omezený počet kazuistik při léčbě dětí mladších 2 měsíců se svrabem nenaznačuje konkrétní bezpečnostní obavy pro použití lokálního permethrinu v této věkové skupině, ale nelze vyvodit definitivní závěr.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce a distribuce

Studie u zdravých dobrovolníků a pacientů se svrabem ukazují, že po aplikaci na kůži se do systémové cirkulace vstřebá pouze přibližně 0,5 % - 1 % dávky. Většina dávky se odstraní omytím nebo se uloží do horních vrstev kůže a pokožky (*stratum corneum*).

### Biotransformace

Absorbovaný permethrin je u savců rychle metabolizován v kůži a játrech především hydrolyzou esterů a v menší míře oxidací na neaktivní metabolity, které jsou primárně vylučovány močí. U zdravých dobrovolníků nebo pacientů se svrabem byly hlavní metabolity permethrinu detekovatelné v moči během několika hodin po celotělové aplikaci.

### Eliminace

Nejvyšší hladiny vylučování byly zjištěny během prvních 48 hodin, ale velmi nízké hladiny metabolitů byly stále detekovatelné v moči některých jedinců 28 dní po léčbě. Celkový průběh vylučování ukazuje, že během prvních 48 hodin se absorbuje méně než 0,5 % aplikovaného permethrinu. Po týdenní aplikaci permethrinu není pozorována žádná akumulace metabolitů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity v rozmezí klinicky relevantních dávek neodhalily žádné zvláštní pro člověka.

Údaje o akutní toxicitě od hlodavců naznačují nižší toxicitu permethrinu ve srovnání s jinými pyretroidy. LD<sub>50</sub>) technického permethrinu podaného perorálně se u pokusných zvířat pohybovala v rozmezí 0,5-5 g/kg tělesné hmotnosti. Nejmenší toxicitu obvykle vykazovaly vodné suspenze permethrinu s hodnotami LD<sub>50</sub> v rozmezí 3 až 4 g/kg tělesné hmotnosti. Permethrin v suspenzi kukuřičného oleje vedl ve většině studií zahrnujících perorální podání potkanům a myším k hodnotám LD<sub>50</sub> přibližně 0,5 g/kg (vyšší toxicita pravděpodobně souvisela se zvýšenou absorpcí v případě tukových nosičů). Poměr cis/transizomerů také ovlivňuje toxicitu, přičemž cis-izomer je toxičtější než trans-izomer, což může být částečně způsobeno pomalejším metabolismem cis-izomeru. Toxicita pozorovaná v neklinických studiích po perorálním podání byla především neurotoxicita – v případě permethrinu jako T syndrom (třes), v některých studiích byl však pozorován i parciální CS syndrom (např. slinění). Jiná toxicita ve studiích akutní toxicity (kardiotoxicita) byla méně výrazná a mohla být ve většině případů sekundární k celkové neurotoxicitě. Klinické známky akutní otravy se projevíly do 2 hodin po expozici. Po topickém podání byla pozorována velmi nízká akutní toxicita, která je v souladu s farmakokinetikou permethrinu. Když byl permethrin technické kvality aplikován na kůži potkanů v dávce 2 g/kg, nebyla pozorována žádná úmrtí.

Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) pro permethrin u potkanů v krmných studiích trvajících 3 a 6 měsíců se pohybovala od 20 do 1 500 mg/kg. Potkani a myši přežily expozici permethrinu až 10 000 mg/kg (v krmivu) po dobu 2–26 týdnů, ačkoli klinické známky toxicity byly jasně evidentní. NOEL u psů, kterým byl permethrin podáván perorálně v želatinových kapslích, se pohybovaly od 5 mg/kg ve 3měsíční studii do 250 mg/kg v 6měsíční studii. Primárním cílovým orgánem ve studiích subchronické a chronické toxicity na hlodavcích jsou játra. Projevuje se zvýšením absolutní i relativní hmotnosti jater. Aby se zvýšení hmotnosti projevilo, je třeba několikrát opakovat expozici vysokým dávkám. K významnému zvýšení hmotnosti jater došlo u potkanů po požití permethrinu v dávce 100 mg/kg denně po dobu 26 týdnů, což je nejnižší dávka, o které bylo hlášeno, že způsobuje takový účinek. Zvýšení hmotnosti jater u potkanů vystavených vysokým dávkám permethrinu je způsobeno hepatocelulární hypertrofií. Nejnižší hodnota NOEL ze studií subchronické toxicity permethrinu byla u psů odhadnuta na 5 mg/kg denně. Studie systémové toxicity permethrinu ukazují, že systémová toxicita po topickém podání prakticky neexistovala. Jedinou toxicitou v takovém případě bylo podráždění a lokální hypersenzitivní reakce. Ve 21denní studii dermální toxicity bylo také pozorováno dermální podráždění (odumřelé vrstvy pokožky, edém a strupy). LOEL pro tento koncový bod byla 50 mg/kg/den.

Ve studiích chronické toxicity u potkanů a myši byla hypertrofie jater nejčastějším neonkogenním pozorovaným účinkem. Nejnižší LOEL pro jaterní hypertrofii s chronickou expozicí byla 50 mg/kg/den, která

byla pozorována u myší. Byly pozorovány další účinky na játra včetně proliferace peroxizomů a eozinofilie, které byly pozorovány u myší při dávce 150 mg/kg/den. Kromě účinků na játra bylo při chronické expozici permethrinu pozorováno několik dalších účinků, včetně hypoplazie varlat u myších samců při dávce 300 mg/kg/den, proliferace alveolárních buněk u samic myší při dávce 375 mg/kg/den, fokální poruchy v růstu folikulárních buněk štítné žlázy samců potkanů při dávce 250 mg/kg/den a léze nadledvin a snížený přírůstek tělesné hmotnosti u psů při dávce 100 mg/kg/den. Nejnižší NOEL pro různé chronické účinky byla 3-5 mg/kg/den u potkanů a psů (v závislosti na poměru cis/trans-izomerů), LOEL 5 mg/kg u psů při poměru 40:60.

Permethrin byl shledán jako negenotoxický. Existují určité důkazy o slabé karcinogenitě u hlodavců, ale permethrin není klasifikován jako karcinogenní pro lidi nebo zvířata.

Dostupné neklinické údaje naznačují malý nebo žádný účinek permethrinu na vývojové nebo reprodukční ukazatele, s výjimkou expozice při velmi vysokých dávkách, které nejsou u tohoto léčivého přípravku možné.

Údaje o ekotoxicitě naznačují vysokou toxicitu pro bezobratlé, vodní organismy včetně ryb, organismy žijící v sedimentech a půdě. Díky vysoce lipofilním vlastnostem se permethrin v prostředí přesouvá do sedimentů, půdy a organické hmoty. Po zamýšleném použití této léčivé látky se po průchodu čistírnou odpadních vod očekává závažný škodlivý účinek na vodní organismy (dafnie a ryby) a suchozemské organismy (rostliny) (viz bod 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ethanol (96%), karbomer 980, trolamin, čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníková tuba s epoxidovým fenolickým vnitřním potahem a polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, obsahující 30 g a 60 g gelu, krabička.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Protože je známo, že permethrin je vysoce toxický pro vodní organismy, organismy žijící v sedimentech a půdě, je důležité nevyhazovat nepoužitý léčivý přípravek do domovního odpadu, ale nepoužitý přípravek odevzdat místním zdravotnickým pracovníkům, kteří jsou zodpovědní za odstranění odpadu léčivých přípravků, např. lékárny na ochranu životního prostředí. Je také důležité zabránit jakémukoli znečištění akvárií, terárií nebo jakémukoli kontaktu přípravku včetně aplikovaného přípravku na kůži s jakýmkoli bezobratlými, zejména hmyzem (viz bod 5.3).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Axonia, a.s.  
Bydžovská 185/2  
Praha 9  
190 14  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

25/340/22-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

13. 6. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 6. 2023