

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Karbamid Evolan 50 mg/g emulsiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emulsiovoidetta sisältää karbamidia (ureaa) 50 mg.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etyyliparahydroksibentsoaatti, metyyli parahydroksibentsoaatti, setostearyylialkoholi, propyleeniglykoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkoinen, emulsiovoide.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvan kuivan ihon kosteuttamiseen ja atooppisen ihottuman uusiutumisen estämiseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Eri syistä johtuvan kuivan ihon kosteuttamiseen: Emulsiovoidetta sivellään iholle tarpeen mukaan, mielellään useita kertoja päivässä ja aina sen jälkeen kun iho on ollut veden kanssa kosketuksissa.

Atooppisen ihottuman uusiutumisen estämiseen: Emulsiovoidetta sivellään iholle ainakin kaksi kertaa päivässä ja mielellään sen jälkeen, kun iho on ollut veden kanssa kosketuksissa.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vältä tuotteen joutumista silmiin, sieraimiin, korviin, avohaavoihin tai limakalvoille. Karbamid Evolan emulsiovoide sisältää etyyli- ja metyyli parahydroksibentsoattia joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Karbamid Evolan emulsiovoide sisältää setostearyylialkoholia joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Karbamid Evolan emulsiovoide sisältää propyleeniglykolia joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Karbamid Evolan-emulsiovoidetta voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Karbamid Evolan ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Emulsiovoide voi aiheuttaa paikallista ohimenevää kirvelyä ja lämmön tunnetta. Kasvot ovat erityisen herkäät.

Yleisiä *Iho ja ihonalainen kudos:* Ohimenevää kirvelyä, lämmön tunnetta  
(>1/100)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Ei merkityksellinen, koska lääkevalmiste on tarkoitettu vain ulkoiseen käyttöön.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynaamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suojaavat ja pehmentävät valmisteet. ATC-koodi: D02AE01

#### Vaikutusmekanismi

Karbamid Evolan-emulsiovoiteen ihoa pehmentävä voidepohja sisältää 5 % karbamidia.

Karbamid Evolanin vettä sitova ja ihon läpäisyestettä vahvistava ominaisuus edistää kuivan

ihon normalisoitumista ja estää ekseeman uudelleenpuhkeamista. Karbamid Evolanin voidepohjan koostumus auttaa viemään ureaa ihoon ja parantaa emulsiovoiteen hoitotehoa eli kosteuttavaa, kutinaa lievittävää ja suojaavaa vaikutusta.

### Kliininen teho

Karbamid voidetta 5% karbamidipitoisuudella vaikutusta uusiutuvan atooppisen ekseeman on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun kontrolloituun prospektiiviseen vertailevaan monikeskustutkimukseen osallistui 198 atooppista ihottumaa sairastavaa vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli näkyvää atooppista ekseemaa yhteensä ainakin kämmenen kokoisella alueella koko kehon pinta-alasta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla ekseemaa oli vain käsissä.

Tutkittavien ekseema-alueet määritettiin tutkimuksen aloituskäynnillä, ja niitä hoidettiin vahvalla glukokortikoidivoiteella (mometasonifuroaatti 0,1 % emulsiovoide) kolme viikkoa kestäneen stabilisaatiovaiheen ajan. Yhteensä 172 potilasta, joilta ihottuma hävisi kokonaan, satunnaistettiin käyttämään ylläpitohoitona joko karbamidi-emulsiovoidetta tai vertailuvoidetta (joka ei sisältänyt karbamidia ja jolla ei ollut vaikutusta ihon läpäisyesteeseen). Ylläpitovaihe kesti  $180 \pm 14$  vuorokautta tai ekseeman uudelleenpuhkeamiseen asti.

Lähtötilanteessa sairauden vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän mediaani oli 6,0, joka luokitellaan Rajkan ja Langelandin mukaan keskivaikeaksi atooppiseksi ihottumaksi, ja uusiutumisten lukumäärä edeltävän vuoden aikana oli 4,0.

Ensisijaisena päätapahtumana selvitettiin satunnaistamisesta ihottuman uudelleenpuhkeamiseen kulunutta aikaa riskisuhteena mitattuna. Tutkimuksen tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1. Vaste karbamidi-emulsiovoiteelle

	<b>Karbamid-emulsiovoide</b>	<b>Vertailuvoide</b>	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) vertailuvoiteeseen verrattuna	0,634 (0,446, 0,901) (p=0,0110)		
Mediaaniaika atooppisen ekseeman uudelleenpuhkeamiseen (vrk) (Kaplan-Meier) Ero vertailuvalmisteseen Verrattuna	22,0 (p=0,0129)  46,7 %	15,0	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut ekseemaa 180 vuorokauden kohdalla (Kaplan-Meier)	26,4%	9,9%	
Absoluuttinen riskin pieneneminen			14,0%
Suhteellinen riskin pieneneminen			15,6%

	<b>Karbamid-emulsiovoide</b>	<b>Vertailuvoide</b>	
Suhteellinen riski			1,18

Toinen satunnaistettu kontrolloitu prospektiivinen monikeskustutkimus tehtiin 55 potilaalle, joilla oli atooppinen ekseema ja joiden näkyviä atooppisia ihottumakohtia hoidettiin vahvalla steroidivoiteella (beetametasonivaleraatti 0,1 % emulsiovoide) kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen 44 potilasta, joiden ekseema oli parantunut, satunnaistettiin joko käyttämään karbamidi-emulsiovoidetta ylläpitohoitona tai ilman hoitoa olevaan ryhmään. Ekseeman uudelleenpuhkeamisen ajankohtaa seurattiin 26 viikkoa.

Tutkimus osoitti, että karbamidi viivästytti merkittävästi ihottuman uudelleenpuhkeamista ( $p < 0,01$ ) verrattuna ilman hoitoa olleisiin potilaisiin. 26 viikkoa kestäneen ylläpitohoidon aikana karbamidilla hoidetuista potilasta 68 %:lle ei tullut ekseemaa (mediaaniaika ekseeman uudelleenpuhkeamiseen  $> 180$  vuorokautta). Hoitamattomien ryhmässä 32 % ei saanut ekseemaa vastaavana ajanjaksona (mediaaniaika ekseeman uudelleenpuhkeamiseen 30 vuorokautta). Absoluuttinen riskin pieneneminen oli 36 % ja suhteellinen riskin pieneneminen oli 53 %. Karbamidi vaikutusta käsiekseeman uusiutumiseen arvioitiin pienessä kliinisessä tutkimuksessa. Mediaaniaika ekseeman uusiutumiseen oli karbamidi ryhmässä 20 vrk ja ei mitään hoitoa käyttäneiden ryhmässä 2 vrk ( $p = 0,0401$ ).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Karbamidin systeemistä imeytymistä ei ole tutkittu mutta sillä ei arvella olevan merkitystä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinistä tietoa ei ole.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset triglyseridit  
 Polysorbaatti 60  
 Setostearyylialkoholi  
 Hydrattu rapsiöljy  
 Propyleeniglykoli (E 1520)  
 Karbomeeri  
 Dimetikoni  
 Kiinteä paraffiini  
 Glyseroli - glyserolipolymetakrylaatti  
 Etyyliparahydroksibentsoaatti (E 214)  
 Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)  
 Natriumlaktaattiliuos  
 Sitruunahappo  
 Stearoyylimakrogoliglyseridit  
 Vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Muovipurkki (polypropeeni) jossa on pumppumeکانismi (polypropeeni, polyeteeni, lasi), 500 g

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei oleellinen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Evolan Pharma AB  
Box 120  
182 12 Danderyd  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37224

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.02.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Karbamid Evolan 50 mg/g kräm

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g kräm innehåller karbamid (urea) 50 mg.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Etylparahydroxibensoat, metylparahydroxibensoat, cetostearylalkohol, propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit kräm.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fuktighetsbevarande behandling av torr hud av olika genes och förebyggande av återfall av atopiskt eksem.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Fuktighetsbevarande behandling av torr hud av olika genes: Krämen smörjes in vid behov, gärna flera gånger dagligen samt alltid efter kontakt med vatten.

Förebyggande behandling av återfall av atopiskt eksem: Applicera krämen minst två gånger dagligen samt helst efter kontakt med vatten.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Undvik att smörja kräm i ögon, näsa, öron, öppna sår eller på slemhinnor.

Karbamid Evolan innehåller etyl- och metylparahydroxibensoat som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Karbamid Evolan innehåller cetostearylalkohol som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem).

Karbamid Evolan innehåller propylenglykol som kan ge hudirritation.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Karbamid Evolan kan användas under graviditet och amning.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Karbamid Evolan har ingen eller försumbar på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Krämen kan ge lokal övergående sveda och värmekänsla. Ansiktet är särskilt känsligt.

Vanliga ( $>1/100$ ) *Hud och subkutan vävnad:* Övergående sveda, värmekänsla

#### 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### 4.9 Överdoser

Ej relevant eftersom läkemedlet endast är avsett för utvärtes bruk.

### 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hudskyddande och uppmjukande medel. ATC-kod: D02AE01

#### Verkningsmekanism

Karbamid Evolan innehåller 5 % karbamid i en mjukgörande krämbas. Karbamid Evolans vattenbindande och barriärstärkande egenskaper bidrar till normalisering av torr hud och förebygger återfall av eksem. Sammansättningen av Karbamid Evolan krämbas levererar urea till huden och förstärker dess terapeutiska effekt, dvs den fuktighetsbevarande, klädstillande och skyddande effekten.

#### Klinisk effekt

Effekten av kräm innehållande 5 % karbamid vid recidiverande atopiskt eksem har undersökts i kliniska studier.

I en randomiserad, dubbelblind kontrollerad prospektiv jämförande multicenterstudie, inkluderades 198 patienter  $\geq 18$  år, med diagnosen atopiskt eksem, med synliga atopiska eksem motsvarande storleken på minst en handflata. Patienter med eksem endast på händerna exkluderades.

Vid screeningbesöket, definierades studieområden med eksem och patienterna behandlade sina atopiska eksem med en stark glukokortikoid kräm (mometasonfuroat kräm 0,1 %) under en 3 veckors stabiliseringsfas. Totalt 172 patienter, som blev eksemfria, randomiserades till underhållsbehandling med antingen karbamidkräm eller referenskräm (innehöll ingen karbamid och med en neutral effekt på hudbarriären). Underhållsfasen varade i  $180 \pm 14$  dagar eller tills första eksemåterfallet.

Vid baslinjen var medianvärdet av sjukdomens svårighetsgrad 6,00, klassificerad som måttligt atopiskt eksem enligt Rajka och Langeland och antalet eksemåterfall under det senaste året var 4,0.

Det primära effektmåttet var att undersöka tiden mellan randomisering och eksemåterfall, mätt som hazard ratio. Resultaten från studien framgår av tabellen nedan.

Tabell 1. Behandlingsvar för Karbamidkräm

	<b>Karbamidkräm</b>	<b>Referenskräm</b>	
Hazard ratio (95% CI) jämfört med referenskrämen	0,634 (0,446, 0,901) (p=0,0110)		
Mediantid till eksemåterfall (dagar) (Kaplan-Meier) Skillnad mot referenskräm	22,0 (p=0,0129) 46,7 %	15,0	
Andel eksemfria vid dag 180 (Kaplan-Meier)	26,4%	9,9%	
Absolut riskreduktion			14,0%
Relativ riskreduktion			15,6%
Relativ risk			1,18

I en annan randomiserad kontrollerad prospektiv multicenterstudie, inkluderades 55 patienter med atopiskt eksem och behandlade definierade atopiska lesioner med en stark steroidkräm (betametasonvalerat 0,1% kräm) under 3 veckor. Därefter randomiserades 44 patienter som blivit eksemfria till antingen underhållsbehandling med karbamidkräm eller till ingen behandling. Tiden till recidiv av eksemet mättes under 26 veckor. Studien visade att karbamidkrämen signifikant förlängde tiden till eksemåterfall ( $p < 0,01$ ) jämfört med ingen behandling. Av patienterna som fick underhållsbehandlingen var 68 % av patienterna som behandlades med karbamidkräm eksemfria efter 26 veckor (mediantiden till recidiv var >180 dagar). I den obehandlade gruppen var 32 % eksemfria under motsvarande tid (mediantid till recidiv 30 dagar). Den absoluta riskreduktionen var 36 % och den relativa riskreduktionen var 53 %.

Effekten av karbamidkräm på återkommande handeksem har studerats i en liten klinisk prövning. Mediantiden till återfall av eksem var 20 dagar i karbamidkrämsgruppen jämfört med 2 dagar i gruppen utan behandling ( $p = 0,0401$ ).



## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Den systemiska absorptionen av karbamid har inte undersökts men bedöms vara försumbar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data saknas.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Medellängkedjiga triglycerider  
Polysorbat 60  
Cetostearylalkohol  
Hydrerad rapsolja  
Propylenglykol (E 1520)  
Karbomer  
Dimetikon  
Fast paraffin  
Glycerol - glycerolpolymetakrylat  
Etylparahydroxibensoat (E 214)  
Metylparahydroxibensoat (E 218)  
Natriumlaktatlösning  
Citronsyra  
Stearoylmakrogolglycerider  
Vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastburk (polypropen) med pump (polypropen, polyeten, glas) 500 g.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej relevant.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Evolan Pharma AB  
Box 120  
182 12 Danderyd

**8**        **NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37224

**9**        **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10**       **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.02.2020