

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advantan 0,1% w/w κρέμα  
Advantan 0,1% w/w αλοιφή

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε g κρέμας Advantan περιέχει 1 mg (0,1% w/w) methylprednisolone aceponate.  
Κάθε g αλοιφής Advantan περιέχει 1 mg (0,1% w/w) methylprednisolone aceponate.

Έκδοχα με γνωστή δράση: κητοστεατυλική αλκοόλη και βουτυλιωμένο υδροξυ-τολουόλιο.

Κάθε g κρέμας περιέχει 25 mg κητοστεατυλικής αλκοόλης και 0,06 mg βουτυλιωμένου υδροξυ-τολουόλιου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα  
Γαλάκτωμα ελαίου σε ύδωρ (o/w), αδιαφανής λευκή προς κιτρινωπή κρέμα.  
Αλοιφή  
Γαλάκτωμα ύδατος σε έλαιο (w/o), αδιαφανής λευκή προς κιτρινωπή αλοιφή.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Δερματίτιδα, ιδιαίτερα αλλεργικά εκζέματα εξ επαφής, καθώς και ψωρίαση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η κρέμα/αλοιφή Advantan χρησιμοποιείται τοπικά, εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα, μία φορά ημερησίως, στην πάσχουσα περιοχή και επαλείφεται απαλά.

Γενικά, η διάρκεια χρήσης δεν πρέπει να υπερβαίνει στους ενήλικες τις 12 εβδομάδες.

Εάν το δέρμα στεγνώσει υπερβολικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χρήσης της κρέμας Advantan, πρέπει να γίνει μετάβαση σε κάποια μορφή με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπαρά συστατικά (αλοιφή Advantan).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια της κρέμας/αλοιφής Advantan σε βρέφη ηλικίας κάτω των 4 μηνών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, όταν η κρέμα/αλοιφή Advantan χορηγείται σε βρέφη ηλικίας άνω των 4 μηνών, παιδιά και εφήβους.

Γενικά, η διάρκεια της χρήσης δεν πρέπει να υπερβαίνει στα παιδιά τις 4 εβδομάδες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Τα τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση αδιάγνωστης δερματοπάθειας.

Η κρέμα/αλοιφή Advantan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε φυματιώδεις ή συφιλιδικές εξεργασίες στην περιοχή θεραπείας, ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. έρπητα, ανεμοβλογιά-έρπητα ζωστήρα), κοινή ακμή, ροδόχρου ακμή, περιστοματική δερματίτιδα, έλκη, παθήσεις με ατροφία του δέρματος και δερματικές αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής μετά από εμβολιασμό.

Βακτηριακές και μυκητιασικές δερματικές παθήσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίσης, τα τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εγκαύματα, επειδή παρεμποδίζουν την επούλωση.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Τα γλυκοκορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στη χαμηλότερη δυνατή δοσολογία, ιδιαίτερα στα παιδιά, και μόνο για το χρονικό διάστημα που είναι απολύτως απαραίτητο για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Επιπρόσθετα, απαιτείται ειδική θεραπεία σε βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις και/ή σε μυκητιασικές λοιμώξεις.

Η τοπική χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επιδεινώσει τοπικές δερματικές λοιμώξεις.

Κατά τη χρήση της κρέμας/αλοιφής Advantan πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, τις βαθιές ανοιχτές πληγές και τους βλεννογόνους.

Μετά την εφαρμογή αλοιφής Advantan 0,1% w/w στο 60% της επιφάνειας του δέρματος, σε συνθήκες στεγανής επίδεσης για 22 ώρες, έχει παρατηρηθεί καταστολή των επιπέδων κορτιζόλης στο πλάσμα και επίδραση στον κερκάρδιο ρυθμό σε υγιείς ενήλικες.

Εκτεταμένη εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα σε στεγανή επίδεση, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία σε στεγανές συνθήκες πρέπει να αποφεύγεται, εκτός κι εάν ενδείκνυται. Σημειώνεται ότι οι πάνες, όπως και οι παρατριμματικές περιοχές, μπορεί να παρουσιάζουν στεγανές συνθήκες.

Κατά τη θεραπεία μεγάλων επιφανειών του δέρματος, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό συντομότερη, καθότι δε μπορεί να αποκλεισθεί η δυνητική απορρόφηση ή η συστηματική επίδραση.

Όπως με όλα τα γλυκοκορτικοειδή, η μη ενδεδειγμένη χρήση κρέμας/αλοιφής Advantan μπορεί να καλύψει άλλες κλινικές οντότητες.

Όπως είναι γνωστό από τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, ενδέχεται να αναπτυχθεί καταρράκτης και γλαύκωμα από τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών (π.χ. μετά από μεγάλη δόση ή εκτεταμένη εφαρμογή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, στεγανή επίδεση ή εφαρμογή περιοφθαλμικά).

#### Οπτική διαταραχή:

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Η περιοχή εφαρμογής πρέπει να καθαρίζεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη επιμόλυνση. Να μη γίνεται χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών πέραν των τριών εβδομάδων, χωρίς επανεξέταση από δερματολόγο.

Μετά από επανειλημμένη εφαρμογή, τουλάχιστον 10-15 ημερών, μπορεί να παρατηρηθεί προσωρινή μείωση ή απώλεια της δραστηριότητας των κορτικοστεροειδών (ιδίως των φθοριωμένων), λόγω ταχυφύλαξης. Το φαινόμενο αυτό αποκαθίσταται μετά από διακοπή χρήσης λίγων ημερών ή εβδομάδων.

Στην ψωρίαση, τα τοπικά κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται με φειδώ και με επίβλεψη ειδικού, διότι πέραν της προσωρινής ωφέλειας, μακροχρονίως και μετά τη διακοπή της θεραπείας υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση, απαιτείται προσοχή όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος ή σε παρατεταμένη χορήγηση, ιδιαίτερα στα παιδιά, καθώς και σε ασθενείς με βαριές νεφροπάθειες, αιμορραγική διάθεση και σε επικείμενους εμβολιασμούς.

Γενικά, πρέπει να επιλέγεται το λιγότερο ισχυρό κορτικοστεροειδές που θεωρείται αποτελεσματικό για την ένδειξη που προορίζεται και σε περίπτωση μη ανταπόκρισης να χορηγείται άλλο, ίδιας ισχύος ή μεγαλύτερης.

Η κρέμα Advantan περιέχει κητοστεατυλική αλκοόλη και βουτυλιωμένο υδροξυ-τολουόλιο, έκδοχα που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής). Το βουτυλιωμένο υδροξυ-τολουόλιο μπορεί επίσης να προκαλέσει ερεθισμό στα μάτια και τους βλεννογόνους.

Κατά τη θεραπεία με αλοιφή Advantan στη γεννητική και περιπρωκτική περιοχή μπορεί, λόγω της περιεχόμενης παραφίνης, σε ταυτόχρονη χρήση προϊόντων latex (π.χ. προφυλακτικά) να μειωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των προϊόντων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κρέμα/αλοιφή Advantan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε στεγανές συνθήκες. Να σημειωθεί ότι οι πάνες μπορεί να δράσουν ως στεγανή επίδεση.

Μια προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις παιδιών από 4 μηνών έως και 3 ετών.

Να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση στα παιδιά. Τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή σε συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, διότι μπορεί να απορροφήσουν

μεγαλύτερες ποσότητες φαρμάκου, λόγω μεγαλύτερης επιφάνειας δέρματος σε σχέση με το βάρος σώματος.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Καμία γνωστή μέχρι σήμερα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση κρέμας/αλοιφής Advantan σε έγκυες γυναίκες. Τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα έχει προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες με methylprednisolone aceponate σε ζώα έχουν δείξει εμβρυοτοξικές και/ή τερατογόνους επιδράσεις, σε δόσεις που υπερβαίνουν τη θεραπευτική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να υπάρξει αυξημένος αριθμός νεογνών με στοματικές σχιστίες από γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Γενικά, η χρήση τοπικών σκευασμάτων που περιέχουν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης πρέπει να αποφεύγεται. Ειδικότερα, η θεραπεία μεγάλων επιφανειών, η παρατεταμένη χρήση ή η στεγανή επίδεση πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

##### Θηλασμός

Σε αρουραίους η methylprednisolone aceponate πρακτικά δεν έδειξε μεταφορά στα νεογνά μέσω του γάλακτος. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η methylprednisolone aceponate απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, καθώς έχει αναφερθεί ότι τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται συστηματικά εμφανίζονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η τοπική χορήγηση κρέμας/αλοιφής Advantan θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μια επαρκή συστηματική απορρόφηση της methylprednisolone aceponate, ώστε να παράξει ανιχνεύσιμες ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα.

Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν η κρέμα/αλοιφή Advantan χρησιμοποιείται από γυναίκες που θηλάζουν.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη της κρέμας/αλοιφής Advantan πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των κινδύνων στις γυναίκες που θηλάζουν. Όταν η χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια του θηλασμού κρίνεται απαραίτητη, η ποσότητα του φαρμάκου και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο.

Οι θηλάζουσες γυναίκες δεν πρέπει να κάνουν θεραπεία στην περιοχή των μαστών. Η θεραπεία μεγάλων επιφανειών, η παρατεταμένη χρήση ή η στεγανή επίδεση πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της methylprednisolone aceponate στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η κρέμα/αλοιφή Advantan δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με κρέμα/αλοιφή Advantan ήταν αίσθημα καύσου και κνησμός στη θέση εφαρμογής.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα ορίζονται σύμφωνα με τη συχνότητα MedDRA:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστής συχνότητας (δε μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

#### Κρέμα Advantan

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Μυκητιασικές δερματικές λοιμώξεις	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία στο φάρμακο		
Οφθαλμικές διαταραχές				Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Ραγάδες δέρματος Ακμή Πυόδερμα Τηλεαγγειεκτασία Ατροφία δέρματος	Ραβδώσεις δέρματος Περιστοματική δερματίτιδα Δυσχρωματισμός δέρματος Αλλεργικές αντιδράσεις δέρματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσου στη θέση εφαρμογής Κνησμός στη θέση εφαρμογής	Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής Ερύθημα στη θέση εφαρμογής Θυλακίτιδα στη θέση εφαρμογής Εξάνθημα στη θέση εφαρμογής	Κυτταρίτιδα στη θέση εφαρμογής Οίδημα στη θέση εφαρμογής Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής	Υπερτρίχωση

		Παραισθησία στη θέση εφαρμογής		
--	--	--------------------------------	--	--

\*Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

### Αλοιφή Advantan

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία στο φάρμακο
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσου στη θέση εφαρμογής Κνησμός στη θέση εφαρμογής	Ερύθημα στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής Έκζεμα στη θέση εφαρμογής Περιφερικό οίδημα	Θυλακίτιδα στη θέση εφαρμογής Υπερτρίχωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ατροφία δέρματος Εκχύμωση Μολυσματικό κηρίο Λιπαρότητα δέρματος	Ακμή Τηλεαγγειεκτασία Ραβδώσεις δέρματος Περιστοματική δερματίτιδα Δυσχρωματισμός δέρματος Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις

\* Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Έχει γίνει χρήση της πιο κατάλληλης κατά MedDRA ορολογίας (MedDRA έκδοση 11.1) για την περιγραφή συγκεκριμένων αντιδράσεων και των συνωνύμων τους, καθώς και των σχετιζόμενων καταστάσεων.

Συστηματικές επιδράσεις (καταστολή της λειτουργίας του φλοιο–επινεφριδικού άξονα), λόγω της απορρόφησης, μπορεί να προκύψουν, όταν εφαρμόζονται μακροχρονίως τοπικά σκευάσματα που περιέχουν κορτικοστεροειδή. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συνήθεις, αλλά μπορεί να εμφανισθούν συχνότερα με τη χρήση στεγανής επίδεσης ή μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση.

Τροποποίηση της κλινικής εικόνας επί λανθασμένης χρήσης (μυκητιάσεις, ψώρα). Δευτεροπαθής λοίμωξη, τοπικές μικροβιακές λοιμώξεις (έναρξη λανθάνουσας λοίμωξης ή επιδείνωση εξελισσόμενης), μυκητιασικές λοιμώξεις, διευκόλυνση της έναρξης μολυσματικής τερμίνθου και οξυτενών κονδυλωμάτων.

Αναστολή της επούλωσης τραυμάτων, θερινή ιδρώα, εξάνθημα υπό μορφή ροδόχρου ακμής, υποτροπή φλυκταινώδους ψωρίασης επί διακοπής της θεραπείας (rebound φαινόμενο), ευρυαγγείες, πορφυρικά εξανθήματα, ερύθημα διάχυτο, βλατιδο-φουσαλιδώδη άτυπα εξανθήματα, αλλεργική υπερευαισθησία.

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας πρέπει η χρήση να σταματήσει αμέσως.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Για την Κύπρο: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +35722608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα αποτελέσματα μελετών οξείας τοξικότητας με τη methylprednisolone aceponate δεν υποδηλώνουν ότι πρέπει να αναμένεται κίνδυνος οξείας τοξικότητας μετά από εφάπαξ δερματική εφαρμογή υπερδοσολογίας (εφαρμογή σε μεγάλη επιφάνεια υπό συνθήκες που ευνοούν την απορρόφηση) ή μετά από ακούσια από του στόματος κατάποση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κορτικοστεροειδές, ισχυρό (κατηγορία II)

Κωδικός ATC: D07AC14

#### Μηχανισμός δράσης

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Μετά από τοπική εφαρμογή, η κρέμα/αλοιφή Advantan καταστέλλει εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντίδρασης και των αλλεργικών αντιδράσεων του δέρματος, όπως το οίδημα, η εναπόθεση ινώδους, η διαστολή των τριχοειδών, η μετανάστευση των λευκοκυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των τριχοειδών, η εναπόθεση κολλαγόνου, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός ουλής. Τα στεροειδή αναστέλλουν τη φλεγμονώδη δράση έναντι των μηχανικών, χημικών ή ανοσολογικών παραγόντων.

Ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης θεωρείται ότι λειτουργεί μέσω επίτασης της αγγειοσυσπαστικής δράσης της αδρεναλίνης, σταθεροποίησης της μεμβράνης των λυσοσωμάτων, επιβράδυνσης της κινητικότητας των μακροφάγων, αναστολής της απελευθέρωσης κινίνης, αναστολής της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφίλων καθώς και της σύνθεσης των προσταγλανδινών και, επί παρατεταμένης χρήσης, μείωσης της παραγωγής αντισωμάτων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Είναι γνωστό ότι η methylprednisolone aceponate προσδένεται στον ενδοκυτταρικό υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, αυτό δε αφορά κυρίως στο βασικό μεταβολίτη 6α-methylprednisolone-17-propionate, ο οποίος σχηματίζεται μετά από λύση του εστέρα στο δέρμα.

Το σύμπλεγμα των στεροειδικών υποδοχέων προσδένεται σε ορισμένες περιοχές του DNA και πυροδοτεί με αυτό τον τρόπο μία σειρά βιολογικών αντιδράσεων. Η πρόσδεση του συμπλέγματος των στεροειδικών υποδοχέων καταλήγει σε αυξημένη σύνθεση μακροκορτινης. Η μακροκορτίνη αναστέλλει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος και, επομένως, το σχηματισμό των μεσαζόντων της φλεγμονής, όπως είναι οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια.

Η ανοσοκατασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να εξηγηθεί από την αναστολή της σύνθεσης των κυτοκινών και μίας αντιμιτωτικής δράσης, επιδράσεις οι οποίες μέχρι τώρα δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητές.

Η αναστολή της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών ή η ενεργοποίηση της αγγειοσυσταλτικής δράσης της αδρεναλίνης τελικώς καταλήγουν στην αγγειοσυσταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών.

### Γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών

#### **Διείσδυση και τοπική δράση**

Προκειμένου να δράσουν τοπικά, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διεισδύσουν στο δέρμα. Η έκταση της απορρόφησης και ως εκ τούτου η κλινική δράση, καθώς και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαρτώνται, όπως έχει αποδειχτεί, τόσο από την ίδια την ουσία και για ένα ορισμένο κορτικοστεροειδές όσο και από αρκετούς παράγοντες.

#### **α) Συγκέντρωση του φαρμάκου**

Περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης μετά από μία ορισμένη συγκέντρωση του φαρμάκου σε δεδομένη αδρανή βάση, δεν έχει ως αποτέλεσμα αναλογικά μεγαλύτερη δραστηριότητα, αλλά αντίθετα αυξάνει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### **β) Φαρμακοτεχνική μορφή**

Η διείσδυση του δραστικού συστατικού εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της βάσης. Η παρουσία άλλων συστατικών ή εκδόχων μπορεί να μεταβάλλει τη διείσδυση δια μέσου της κεράτινης στιβάδας ή και το αποτέλεσμα (π.χ. σαλικυλικό οξύ, ουρία, προπυλενογλυκόλη, αντιβιοτικά και αντισηπτικά, πίσσα).

#### **γ) Περιοχή επάλειψης**

Η περιορισμένη διείσδυση του φαρμάκου σε περιοχές όπως τα πέλματα και οι παλάμες οφείλεται στην παχιά κεράτινη στιβάδα τους. Για τους αντίθετους λόγους, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση μέσω, λόγω χάριν, του βλεννογόνου του δέρματος του οσχέου, των βλεφάρων, και, σε κάπως μικρότερο βαθμό, του δέρματος του μετώπου και του τριχωτού της κεφαλής.

#### **δ) Κατάσταση του δέρματος**

Η διείσδυση αυξάνεται σε τραυματισμένο ή προσβεβλημένο δέρμα (π.χ. εκδορές ή παθολογικές καταστάσεις, όπως η παρακεράτωση). Εντούτοις, η προσβληθείσα ή τραυματισμένη κεράτινη στιβάδα αποκαθίσταται μετά από ολιγοήμερη θεραπεία.

#### **ε) Οι συνθήκες επάλειψης**

Η επικάλυψη προάγει τη διείσδυση, μπορεί δε να συμβεί ακούσια όταν χρησιμοποιούνται πάνες βρεφών ή όταν επαλείφονται παρατριμματικές περιοχές ή πτυχωσεις.



Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των διαφόρων αυτών παραγόντων κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

### **Δραστικότητα**

Η δραστικότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα, την ενδογενή δραστικότητα του φαρμάκου και το ρυθμό της απομάκρυνσής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών είθισται να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστικότητας: το ήπιο, το μέτρια ισχυρό, το ισχυρό και το πολύ ισχυρό. Τα όρια μεταξύ των κατηγοριών, ιδιαίτερα μεταξύ των ενδιάμεσων κατηγοριών (μέτρια ισχυρό και ισχυρό) είναι δύσκολο να καθοριστούν. Ορισμένα κορτικοστεροειδή διατίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, με βάση τις οποίες μπορούν να καταταγούν σε διαφορετική κατηγορία δραστικότητας. Επιπροσθέτως, η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστικότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστικότητας (βλ. ακόλουθο πίνακα).

## **ΠΙΝΑΚΑΣ**

### **Δραστικότητα τοπικών κορτικοστεροειδών**

#### **Πολύ ισχυρά - I**

Clobetasol propionate 0.05%

Diflucortolone valerate 0.3%

Fluocinolone acetonide 0.2%

Halcinonide 0.1%

#### **Ισχυρά – II**

Amcinonide 0.1%

Beclomethasone dipropionate 0.025%

Betamethasone benzoate 0.025%

Betamethasone dipropionate 0.05%

Betamethasone valerate 0.1%

Budesonide 0.025%

Desonide 0.05%

Desoximethasone 0.25%

Diflorasone diacetate 0.05%

Diflucortolone valerate 0.1%

Fluclorolone acetonide 0.025%

Fluocinolone acetonide 0.025%

Fluocinonide 0.05%

Fluprednidene acetate 0.1%

Flurandrenolone 0.05%

Fluticasone propionate 0.05%

Halcinonide 0.01%

Hydrocortisone aceponate 0.127%

Hydrocortisone butyrate 0.1%

Methyl prednisolone aceponate 0.1%

Mometasone furoate 0.1%

Triamcinolone acetonide 0.1%

#### **Μετρίως ισχυρά – III**

Aclometasone dipropionate 0.05%

Beclomethasone salicilate 0.025%

Betamethasone valerate 0.025% και 0.05%  
Clobetasone butyrate 0.05%  
Prednicarbate 0.1%  
Desoximethasone 0.05%  
Flumethasone pivalate 0.02%  
Flucinolone acetonide 0.00625% και 0.01%  
Fluocortin butyl 0.75%  
Fluocortolone  
Hexanoate with pivalate, έκαστο 0.1% Hexanoate with either free alcohol or pivalate, έκαστο 0.25%  
Flupamerasone 0.3%  
Flupandrenolone 0.0125%  
Halometasone 0.05%  
Hydrocortisone aceponate 0.1%  
Hydrocortisone valerate 0.2%  
Prednicarbate 0.25%  
Triamcinolone acetonide 0.04%

#### **Ήπια – IV**

Dexamethasone 0.1-0.2%  
Fluocinolone acetonide 0.0025%  
Fluocortin butyl 0.75%  
Hydrocortisone 0.5% και 1%  
Hydrocortisone acetate 1%  
Methyl prednisolone acetate 0.25%

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η methylprednisolone aceponate απελευθερώνεται από τη βάση της φαρμακοτεχνικής μορφής. Η συγκέντρωσή της στην κεράτινη στιβάδα και το υγιές δέρμα μειώνεται από έξω προς τα μέσα.

Ο βαθμός της απορρόφησης των τοπικών κορτικοστεροειδών καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου, η φαρμακοτεχνική του μορφή (έκδοχα), η περιοχή της επάλειψης (δυσχέρεια απορρόφησης σε παχιά κεράτινη στιβάδα), η κατάσταση του δέρματος (αύξηση της απορρόφησης σε δέρμα με λύση της συνέχειάς του) και η χρήση στεγανής επίδεσης (ουσιαστική αύξηση της απορρόφησης). Μελέτες επί νεαρών και ενηλίκων ασθενών με νευροδερματίτιδα και ψωρίαση έδειξαν ότι η διαδερμική απορρόφηση σε ανοιχτή εφαρμογή ήταν ελαφρώς μόνο μεγαλύτερη ( $\leq 2,5\%$ ) από τη διαδερμική απορρόφηση σε εθελοντές με υγιές δέρμα (0,5 - 1,5%). Όταν αφαιρείται η κεράτινη στιβάδα πριν την εφαρμογή, τα επίπεδα των κορτικοειδών στο δέρμα είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερα παρά μετά από εφαρμογή σε άθικτο δέρμα.

Έχει ερευνηθεί η διαδερμική απορρόφηση της methylprednisolone aceponate από τη φαρμακοτεχνική μορφή της κρέμας και της αλοιφής. Η διαδερμική απορρόφηση μετά από ανοιχτή εφαρμογή της αλοιφής Advantan (2×20 g ημερησίως) για 8 ημέρες υπολογίστηκε σε 0,65% (απορρόφηση) ή 4 μg/kg/ημερησίως (βάρος). Κάτω από καταστάσεις στεγανής επίδεσης, η ημερήσια εφαρμογή της κρέμας Advantan (2×20 g) για 8 ημέρες οδήγησε σε μια μέση διαδερμική απορρόφηση περίπου 3%, που αντιστοιχεί σε ένα συστηματικό φορτίο περίπου 20 μg/kg/ημερησίως. Η διαδερμική απορρόφηση της methylprednisolone aceponate μέσω του "απογυμνωμένου" δέρματος έδειξε σαφώς υψηλότερες τιμές (13-27% της δόσης).

Μετά την απορρόφηση τους από το δέρμα, τα τοπικά κορτικοστεροειδή ακολουθούν τη φαρμακοκινητική πορεία των συστηματικά χορηγούμενων.

Δεσμεύονται σε ποικίλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολίζονται κύρια στο ήπαρ και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Μερικά από τα τοπικά κορτικοστεροειδή και μερικοί από τους μεταβολίτες τους απεκκρίνονται επίσης από τη χολή.

Η methylprednisolone aceponate στην επιδερμίδα και το χόριο υδρολύεται στον κύριο μεταβολίτη 6α-methylprednisolone-17-progesterone, ο οποίος προσδένεται πιο σταθερά στους υποδοχείς των κορτικοειδών απ' ό,τι το μητρικό φάρμακο, μία ένδειξη "βιοενεργοποίησης" στο δέρμα.

Όταν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία, το αρχικό προϊόν υδρόλυσης της methylprednisolone aceponate, το 6α-methylprednisolone-17-progesterone, συζεύγνυται ταχέως με το γλυκουρονικό οξύ με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή του.

Οι μεταβολίτες της methylprednisolone aceponate (βασικός μεταβολίτης: 6α-methylprednisolone-17-progesterone-21-glucuronide), αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς, με χρόνο ημιζωής περίπου 16 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η απέκκριση των <sup>14</sup>C-ραδιοεπισημασμένων ουσιών στα ούρα και τα κόπρανα ήταν πλήρης εντός 7 ημερών. Δεν παρατηρείται καμία συσσώρευση φαρμακευτικής ουσίας ή μεταβολιτών στον οργανισμό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Συστηματική ανεκτικότητα

Σε μελέτες συστηματικής ανεκτικότητας, μετά από επανειλημμένη υποδόρια και δερματική χορήγηση, η methylprednisolone aceponate έδειξε το προφίλ δράσης ενός τυπικού γλυκοκορτικοειδούς. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι κατά τη χρήση κρέμας/αλοιφής Advantan σε θεραπευτικές δόσεις, αλλά και κάτω από ακραίες καταστάσεις, όπως η εφαρμογή σε μεγάλη επιφάνεια και/ή κάτω από στεγανή επίδεση, δεν αναμένονται άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από εκείνες που είναι χαρακτηριστικές για τα γλυκοκορτικοειδή.

#### Εμβρυοτοξικότητα

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας με κρέμα/αλοιφή Advantan οδήγησαν σε αποτελέσματα τα οποία είναι χαρακτηριστικά για τα γλυκοκορτικοειδή, δηλαδή εμβρυοθνησιμότητα και/ή τερατογένεση επάγονται στο κατάλληλο σύστημα δοκιμασίας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση κρέμας/αλοιφής Advantan στην περίοδο της κύησης. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών συνοψίζονται στην παράγραφο 4.6.

#### Γονοτοξικότητα

Δοκιμασίες *in vitro* για την ανίχνευση μεταλλάξεων σε βακτήρια και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vitro* και *in vivo* έρευνες για την ανίχνευση μεταλλάξεων, δεν έδωσαν ενδείξεις ότι η methylprednisolone aceponate είναι δυννητικά γονοτοξική.

#### Ογκογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες ογκογένεσης με την methylprednisolone aceponate. Η γνώση σχετικά με τη δομή, το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης και τα αποτελέσματα από τις μελέτες συστηματικής ανεκτικότητας μετά από μακροχρόνια χρήση δε δείχνουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης όγκων.

Εφόσον με την τοπική χρήση κρέμας/αλοιφής Advantan σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες δεν επιτυγχάνεται δραστική ανοσοκατασταλτική έκθεση στην ουσία, δεν αναμένεται επίδραση στην εμφάνιση όγκων.

#### Τοπική ανεκτικότητα

Μελέτες τοπικής ανεκτικότητας της methylprednisolone aceponate και της κρέμας ή της αλοιφής Advantan στο δέρμα και το βλεννογόνο δεν έδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από τις γνωστές τυπικές των γλυκοκορτικοειδών.

#### Ευαισθητοποίηση

Η methylprednisolone aceponate δεν έδειξε δυνατότητα ευαισθητοποίησης στο δέρμα ινδικού χοιριδίου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κρέμα

Ελαϊκός δεκυλεστέρας, μονοστεατικός γλυκερινεστέρας 40-55%, κητοστεατυλική αλκοόλη, σκληρό λίπος, Softisan 378, Myrj 52, γλυκερόλη 85%, εδετικό δινάτριο, βενζυλική αλκοόλη, βουτυλιωμένο υδροξυ-τολουόλιο, κεκαθαρμένο ύδωρ.

#### Αλοιφή

Λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, λευκός κηρός μέλισσας, Dehymuls E, κεκαθαρμένο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κρέμα: 3 χρόνια  
Αλοιφή: 3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Κρέμα: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Αλοιφή: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σωληνάκια από καθαρό αργίλιο, το εσωτερικό τοίχωμα με επικάλυψη εποξυρητίνης, καθώς και εξωτερική κάλυψη βασισμένη σε πολυεστέρα. Ο διπλωμένος δακτύλιος που σφραγίζει αποτελείται από βάση πολυαμιδίου που σφραγίζεται με θερμότητα. Το βιδωτό καπάκι είναι φτιαγμένο από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Συσκευασία: σωληνάκια των 15 g, 30 g ή των 60 g.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα / Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20, 151 25

Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: 0030 210 6187500

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:

Novagem Ltd, Λευκωσία

Τηλ.: 00357 22 483858

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κρέμα

ΕΛΛΑΔΑ: 69049/12/28-01-2013

ΚΥΠΡΟΣ: S00034

Αλοιφή

ΕΛΛΑΔΑ: 4938 / 28-01-2013

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Κρέμα

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 1991

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2007

ΚΥΠΡΟΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουνίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιανουαρίου 2018

Αλοιφή

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 1991

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 15 Νοεμβρίου 2018**

