

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advantan 0,1% w/w δερματικό γαλάκτωμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δερματικό γαλάκτωμα

Γαλάκτωμα ελαίου σε ύδωρ (o/w), λευκό αδιαφανές γαλάκτωμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ήπιας έως μέτριας βαρύτητας οξύ εξωγενές (αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, σμηγματορροϊκό έκζεμα, δισκοειδές έκζεμα, δυσιδρωτικό έκζεμα, κοινό έκζεμα) και ενδογενές (ατοπική δερματίτιδα, νευροδερματίτιδα) έκζεμα.

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά από την ηλικία των 4 μηνών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan χρησιμοποιείται τοπικά και εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα, μία φορά ημερησίως, στην πάσχουσα περιοχή και επαλείφεται απαλά.

Γενικά, η διάρκεια της χρήσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2 εβδομάδες στους ενήλικες. Σε έντονα φλεγμαίον σμηγματορροϊκό έκζεμα, η θεραπεία της πάσχουσας περιοχής του προσώπου δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μια βδομάδα.

Εάν το δέρμα στεγνώσει υπερβολικά κατά τη χρήση του δερματικού γαλακτώματος Advantan, ανάλογα με τον ατομικό τύπο του δέρματος, συνιστάται μια επικουρική ουδέτερη θεραπεία (γαλάκτωμα ύδατος σε έλαιο (w/o) ή μονοφασική λιπαρή αλοιφή) ως μαλακτική του δέρματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το δερματικό γαλάκτωμα Advantan χορηγείται σε βρέφη ηλικίας 4 μηνών ή μεγαλύτερα, παιδιά και εφήβους.

Ως βασική αρχή, η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο στα παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του δερματικού γαλακτώματος Advantan σε βρέφη ηλικίας κάτω των 4 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

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.

Το δερματικό γαλάκτωμα 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 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 μυκητιασικές λοιμώξεις.

Η τοπική χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επιδεινώσει τοπικές δερματικές λοιμώξεις.

Κατά τη χρήση του δερματικού γαλακτώματος Advantan πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, τις βαθιές ανοιχτές πληγές και τους βλεννογόνους.

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες (περισσότερο από 40% της επιφάνειας του δέρματος).

Εκτεταμένη εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα σε στεγανή επίδεση, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από στεγανή επίδεση. Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε παρατριμματικές περιοχές.

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

Όπως με όλα τα γλυκοκορτικοειδή, η μη ενδεδειγμένη χρήση του δερματικού γαλακτώματος 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 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.

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.

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Να αποφεύγεται η μακρόχρονη 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.

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε στεγανές συνθήκες. Να σημειωθεί ότι οι πάνες μπορεί να δράσουν ως στεγανή επίδεση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σχετικό με το ότι η χρήση του δερματικού γαλακτώματος Advantan δε συνιστάται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 4 μηνών.

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

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 του δερματικού γαλακτώματος 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.

Θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η κλινική ένδειξη για τη θεραπεία με το δερματικό γαλάκτωμα Advantan και να αξιολογούνται τα οφέλη έναντι των κινδύνων σε έγκυες γυναίκες.

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 εφαρμογή υπό 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, καθότι έχει αναφερθεί ότι τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται συστηματικά εμφανίζονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η τοπική χορήγηση δερματικού γαλακτώματος 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 το δερματικό γαλάκτωμα Advantan χρησιμοποιείται από γυναίκες που θηλάζουν.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη του δερματικού γαλακτώματος 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

Το δερματικό γαλάκτωμα Advantan δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε με το δερματικό γαλάκτωμα Advantan ήταν αίσθημα καύσου 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).

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	Πόνος στη θέση εφαρμογής Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής Κνησμός στη θέση εφαρμογής Φλύκταινες στη θέση εφαρμογής Διάβρωση στη θέση εφαρμογής	Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής Ερύθημα στη θέση εφαρμογής Θυλακίτιδα στη θέση εφαρμογής Υπερτρίχωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Έκζεμα Αποφολίδωση δέρματος Ραγάδες δέρματος	Ακμή Τηλεαγγειεκτασία Ραβδώσεις δέρματος Περιστοματική δερματίτιδα Δυσχρωματισμός δέρματος Ατροφία δέρματος

* 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 φλοιού-επινεφριδιακού άξονα), λόγω της απορρόφησης, μπορεί να προκύψουν, όταν εφαρμόζονται μακροχρόνια 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 οζυτενών 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-φυσαλιδώδη 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 οποιεσδήποτε 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

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, το δερματικό γαλάκτωμα Advantan καταστέλλει εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντίδρασης και των αλλεργικών αντιδράσεων του δέρματος όπως το οίδημα, η εναπόθεση ινών, 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 κίνησης, 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 στον 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 μακροκορτινής. Η μακροκορτινή 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 πτυχώσεις.

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

Δραστηριότητα

Η δραστηριότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα, την ενδογενή δραστηριότητα του φαρμάκου, και το ρυθμό της απομάκρυνσής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών ειθίστα να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα

επίπεδα δραστηριότητας: 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 δραστηριότητας. Επιπροσθέτως, η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστηριότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστηριότητας (βλ. ακόλουθο πίνακα).

ΠΙΝΑΚΑΣ

Δραστηριότητα 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%
Flucortin 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%

Ηπια – 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%

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ένα σύνολο από 716 ασθενείς, ηλικίας από 4 μηνών έως 95 ετών, θεραπεύτηκαν με δερματικό γαλάκτωμα Advantan, σε 5 κλινικές μελέτες. Η βασική παράμετρος αποτελεσματικότητας σε κλινικές μελέτες ήταν η μείωση του τελικού αποτελέσματος όλων των συμπτωμάτων των επιλεγμένων αντικειμενικών συμπτωμάτων ερύθημα, οίδημα, κυστίδια, βλατίδες, έκκριση και κνησμός σε όλη την περιοχή της μελέτης. Η συνολική επιτυχία της θεραπείας (ολοκλήρωση θεραπείας και σημαντική βελτίωση), σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με δερματικό γαλάκτωμα Advantan σε ημερήσια θεραπεία σε ασθενείς με ποικίλους τύπους εκζέματος, κυμαίνεται από 82,5% έως 88,9% (85% μέσος όρος).

Ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν σε 5% των ασθενών που έλαβαν ημερήσια θεραπεία με methylprednisolone aceponate. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σε ισχύ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ημερήσια θεραπεία για το δερματικό γαλάκτωμα Advantan μελετήθηκε σε διάρκεια 2 εβδομάδων, σε 73 παιδιά ηλικίας από 4 μήνες έως 14 χρόνια. Το συνολικό θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν 88,9%. Η ασφάλεια στα παιδιά ήταν η ίδια όπως στους ενήλικες, σχετικά με το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη συχνότητά τους, όπως συνάγεται από πολύ μικρότερους πληθυσμούς που ερευνήθηκαν σε παιδιά.

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 επίλειψης (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.

Για τη μελέτη της διαδερμικής απορρόφησης της methylprednisolone aceponate από τη φαρμακοτεχνική μορφή του δερματικού γαλακτώματος, μεταβλήθηκε τεχνητά η κατάσταση του δέρματος. Το υγιές δέρμα συγκρίθηκε με δέρμα που είχε υποστεί τεχνητή φλεγμονή (ερύθημα οφειλόμενο σε ακτίνες UV-B) και με τεχνητά κατεστραμμένο δέρμα (αφαίρεση της κεράτινης στιβάδας). Η έκταση της απορρόφησης μέσω του τεχνητά φλεγμαίνοντος δέρματος ήταν πολύ χαμηλή (0,27% της δόσης) και ήταν μόνο οριακά υψηλότερη από την απορρόφηση μέσω του υγιούς δέρματος (0,17% της δόσης). Η διαδερμική απορρόφηση της methylprednisolone aceponate μέσω του "απογυμνωμένου" δέρματος έδειξε σαφώς υψηλότερες τιμές (15% της δόσης).

Για τη φλεγμονή του δέρματος, το συστηματικό φορτίο μετά τη θεραπεία όλου του σώματος με δυο φορές 20 g methylprednisolone aceponate ανά ημέρα δερματικού γαλακτώματος Advantan μπορεί να ισοδυναμεί με ένα φορτίο απορρόφησης περίπου 2 μg ανά κιλό βάρους σώματος και ημέρας.

Μετά την απορρόφησή 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 τους μεταβολίτες τους απεκκρίνονται επίσης από τη χολή.

Η methylprednisolone aceponate στην επιδερμίδα και στο χόριο υδρολύεται στον κύριο μεταβολίτη 6α-methylprednisolone-17-propionate, ο οποίος προσδένεται πιο σταθερά στους υποδοχείς των κορτικοειδών από 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-propionate, συζεύγνυται ταχέως με το γλυκουρονικό οξύ με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή του.

Οι μεταβολίτες της methylprednisolone aceponate (βασικός μεταβολίτης: 6α-methylprednisolone-17-propionate-21-glucuronide), αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς με χρόνο ημιζωής περίπου 16 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η απέκκριση των ¹⁴C-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 του δερματικού γαλακτώματος 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 το δερματικό γαλάκτωμα 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 του δερματικού γαλακτώματος Advantan κατά την περίοδο της κήσης. 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 σε χρωμοσώματα και μεταλλάξεις των γονιδίων δεν έδωσαν ενδείξεις ότι η methylprednisolone aceponate είναι δυνητικά γονοτοξική.

Ογκογένεση

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

Εφόσον με την τοπική χρήση δερματικού γαλακτώματος 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 των φαρμακευτικών μορφών Advantan στο δέρμα και το βλεννογόνο δεν έδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από τις γνωστές τοπικές των γλυκοκορτικοειδών.

Ευαισθητοποίηση

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Miglyol 812, καπρυλικό-καπρικό-μυριστικό-στεαρικό τριγλυκερίδιο, Brij 72, Brij 721, βενζυλική αλκοόλη, εδετικό δινάτριο, γλυκερόλη 85%, κεκαθαρωμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του σωληναρίου, το προϊόν φυλάσσεται για τρεις (3) μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ελασματοποιημένο σωληνάριο αργιλίου, εξωτερικά λακαρισμένο, με εσωτερική κάλυψη από πολυαιθυλένιο. Το άσπρο βιδωτό καπάκι είναι φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο.

Συσκευασίες: σωληνάρια των 20 g και των 50 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

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 3887/01-02-2002

Αριθμός Ειδικής Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο: S00412

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Για την Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2007

Για την Κύπρο

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Μαΐου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 15 Νοεμβρίου 2018

