

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advantan 0,1% w/v δερματικό διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml δερματικού διαλύματος Advantan περιέχει 1 mg (0,1% w/v) ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δερματικό διάλυμα
Άχρωμο, διαυγές διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία φλεγμαινουσών και κνησμωδών δερματοπαθειών του τριχωτού της κεφαλής, όπως ατοπική δερματίτιδα, νευροδερματίτιδα, σμηग्ματορροϊκό έκζεμα, έκζεμα εξ επαφής, νομισματοειδές έκζεμα, κοινό έκζεμα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του δερματικού διαλύματος Advantan σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών 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 διάλυμα Advantan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε φυματιώδεις ή συφιλικές 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 γλυκοκορτικοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στη χαμηλότερη δυνατή δοσολογία 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 διαλύματος Advantan πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, τις βαθιές ανοικτές πληγές και τους βλεννογόνους.

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 δεν μπορεί να αποκλεισθεί η απορρόφηση ή η συστηματική επίδραση.

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

Το δερματικό διάλυμα Advantan είναι εύφλεκτο, γι' αυτό δεν πρέπει να εφαρμόζεται κοντά σε φωτιά.

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.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση, απαιτείται προσοχή, όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος ή σε παρατεταμένη χορήγηση, 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

Το δερματικό διάλυμα Advantan δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά, καθώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του δερματικού διαλύματος Advantan στα παιδιά.

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 διαλύματος Advantan σε έγκυες γυναίκες. Τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα έχει προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Μελέτες με ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη σε ζώα έχουν δείξει εμβρυοτοξικές και/ή τερατογόνες 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 λάμβαναν 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 ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη πρακτικά δεν έδειξε μεταφορά στα νεογνά μέσω του γάλακτος. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, καθότι έχει αναφερθεί ότι τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται συστηματικά εμφανίζονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η τοπική χρήση του δερματικού διαλύματος Advantan θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μια επαρκή συστηματική απορρόφηση της ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης, ώστε να παράξει ανιχνεύσιμες ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα.

Επομένως, χρειάζεται προσοχή, όταν το δερματικό διάλυμα Advantan χρησιμοποιείται από γυναίκες που θηλάζουν.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη του δερματικού διαλύματος 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 ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το δερματικό διάλυμα 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 διάλυμα 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*
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 Πόνος στη θέση εφαρμογής Θυλακίτιδα στη θέση εφαρμογής Θερμότητα στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής Έκζεμα στη θέση εφαρμογής	Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής Ερύθημα στη θέση εφαρμογής Υπερτρίχωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα του τριχωτού της κεφαλής Τριχόπτωση	Τηλεαγγειεκτασία Ακμή Ατροφία δέρματος Ραβδώσεις δέρματος Περιστοματική δερματίτιδα Δυσχρωματισμός δέρματος Αλλεργικές αντιδράσεις 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 φλοιοεπινεφριδικού 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 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, βλατιδοφουσαλιδώδη 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

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα μελετών οξείας τοξικότητας με την ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη 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).

Μετά από ακούσια από του στόματος λήψη δερματικού διαλύματος Advantan πρέπει να αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις από την περιεχόμενη ισοπροπανόλη. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να εμφανιστούν ως συμπτώματα καταστολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μετά τη λήψη ποσότητας έστω και λίγων ml.

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 διάλυμα 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 ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη 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 αυτόν 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 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 μεταβάλει 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.

Δραστηκότητα

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

Προπιονική κλομπεταζόλη 0,05%
Βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη 0,3%
Ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,2%
Χαλκινονίδη 0,1%

Ισχυρά – II

Αμκινονίδη 0,1%
Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη 0,025%
Βενζοϊκή βηταμεθαζόνη 0,025%
Διπροπιονική βηταμεθαζόνη 0,05%
Βαλεριανική βηταμεθαζόνη 0,1%
Βουδεσονίδη 0,025%
Δεσονίδη 0,05%
Δεσοξυμεθαζόνη 0,25%
Διοξική διφλοραζόνη 0,05%
Βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη 0,1%
Ακετονίδιο φθοριοχλωρολόνης 0,025%
Ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,025%
Φθοριοκινονίδη 0,05%
Οξική φλουπρεδνιδίνη 0,1%
Φλουρανδρενολόνη 0,05%
Προπιονική φλουτικασόνη 0,05%
Χαλκινονίδη 0,01%
Ακεπονική υδροκορτιζόνη 0,127%
Βουτυρική υδροκορτιζόνη 0,1%
Ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη 0,1%
Φουροϊκή μομεταζόνη 0,1%
Ακετονίδιο τριαμσινολόνης 0,1%

Μετρίως ισχυρά – III

Διπροπιονική ακλομεταζόνη 0,05%
Σαλικυλική βεκλομεθαζόνη 0,025%
Βαλεριανική βηταμεθαζόνη 0,025% και 0,05%
Βουτυρική κλομπεταζόνη 0,05%
Πρεδνικαρβαμικό 0,1%
Δεσοξυμεθαζόνη 0,05%
Πιβαλική φλουμεθαζόνη 0,02%
Ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,00625% και 0,01%
Φθοριοκορτινικό βουτύλιο 0,75%
Φθοριοκορτολόνη
Εξανοϊκή με πιβαλικό, έκαστο 0,1%
Εξανοϊκή με ελεύθερη αλκοόλη ή πιβαλικό, έκαστο 0,25%
Φλουπαμεραζόνη 0,3%
Φλουανδρενολόνη 0,0125%
Αλομεταζόνη 0,05%
Ακεπονική υδροκορτιζόνη 0,1%
Βαλεριανική υδροκορτιζόνη 0,2%

Πρεδνικαρβαμικό 0,25%
 Ακετονίδιο τριαμκινολόνης 0,04%

Ήπια – IV

Δεξαμεθαζόνη 0,1-0,2%
 Ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,0025%
 Φθοριοκορτινικό βουτύλιο 0,75%
 Υδροκορτιζόνη 0,5% και 1%
 Οξική υδροκορτιζόνη 1%
 Οξική μεθυλπρεδνιζολόνη 0,25%

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη 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.

Η διαδερμική απορρόφηση της ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης από ≤ 5 ml του δερματικού διαλύματος Advantan 0,1% w/v, ερευνήθηκε μετά από εφάπαξ χορήγηση σε εθελοντές και μετά από χορήγηση 4 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση της κεφαλής. Και στις δυο μελέτες δεν εντοπίστηκε καμία συστηματική έκθεση στο φάρμακο. Με βάση τα όρια προσδιορισμού, η διαδερμική απορρόφηση της ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης από το δερματικό διάλυμα Advantan 0,1% w/v στο τριχωτό της κεφαλής υπολογίστηκε να είναι μικρότερη από 10%, που αντιστοιχεί σε συστηματικό φορτίο μικρότερο από 4-7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ημερησίως}$.

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

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 ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη 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 ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης, το 6α-methylprednisolone-17-propionate, συζεύγνυται ταχέως με το γλυκουρονικό οξύ με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή του.

Οι μεταβολίτες της ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης (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 ^{14}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 ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη έδειξε το προφίλ δράσης ενός τυπικού γλυκοκορτικοειδούς. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι κατά τη χρήση του δερματικού διαλύματος 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 διάλυμα 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 διαλύματος Advantan κατά την 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 ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη είναι δυνητικά γονοτοξική.

Ογκογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες ογκογένεσης με την ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη. 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 του δερματικού διαλύματος 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 ακεπονικής μεθυλπρεδνιζολόνης και του δερματικού διαλύματος Advantan στο δέρμα και το βλεννογόνο δεν έδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από τις γνωστές τοπικές των γλυκοκορτικοειδών.

Τα εργαστηριακά ευρήματα δε δείχνουν ότι θα πρέπει να αναμένεται ερεθισμός του δέρματος, μετά τη χρήση του δερματικού διαλύματος Advantan.

Η επαφή με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται, λόγω του γνωστού ερεθισμού που μπορεί να προκαλέσει η ισοπροπανόλη στους βλεννογόνους.

Ευαισθητοποίηση

Η ακεπονική μεθυλπρεδνιζολόνη δεν έδειξε δυνατότητα ευαισθητοποίησης στο δέρμα ινδικού χοιριδίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μυριστικός ισοπροπυλεστέρας, ισοπροπυλική αλκοόλη (ισοπροπανόλη).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°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

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων με σταγονόμετρο και βιδωτό πώμα φτιαγμένο από λευκό πολυαιθυλένιο. Συσκευασίες: 20 ml και 50 ml.

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

3888/1-2-2002

Αριθμός Ειδικής Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο

S00413

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: