

## Η συστηματική χορήγηση ρετινοειδών στην παιδική και προεφηβική ηλικία

Πατσαοτή Α. | *Α' Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

**Ε**ίναι αδιαμφισβήτητη πραγματικότητα: τα ρετινοειδή αποτελούν πολύ σημαντικό όπλο στη θεραπευτική φαρέτρα του δερματολόγου. Η αποτελεσματικότητα τους είναι δεδομένη, αλλά, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται πλέον περισσότερο από 25 έτη, εξακολουθούν να υπάρχουν επιφυλάξεις για τη συστηματική χορήγησή τους, ιδιαίτερα σε δερματοπάθειες της παιδικής και εφηβικής ηλικίας.

Τα ρετινοειδή είναι παράγωγα που έχουν τις ιδιότητες της βιταμίνης Α. Τρεις γενιές συνθετικών ρετινοειδών χρησιμοποιούνται σήμερα, σε συστηματική χορήγηση, στη δερματολογική πράξη. Κύριοι εκπρόσωποι αντίστοιχα της πρώτης γενιάς είναι η ισοτρετινοΐνη (1982), της δεύτερης η ετρετινάτη (1986) που αντικαταστάθηκε από την ακιτρετίνη (1998) και της τρίτης γενιάς η μπεξαροτένη (2003). Το 1982 δόθηκε η πρώτη έγκριση για τη χρησιμοποίηση της ισοτρετινοΐνης στη θεραπεία της οζοκυστικής ακμής στις ΗΠΑ. Η εμπειρία από τότε είναι μεγάλη.

Η βιοδιαθεσιμότητα των ρετινοειδών αυξάνεται με τη λήψη τροφής. Η ισοτρετινοΐνη και η ακιτρετίνη είναι υδατοδιαλυτές, ενώ η ετρετινάτη είναι λιπόφιλη και εναποτίθεται στο λιπώδη ιστό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι για την ισοτρετινοΐνη 10-20 ώρες, για την ακιτρετίνη 50 ώρες ενώ για την ετρετινάτη 80-160 μέρες. Βέβαια, με ταυτόχρονη λήψη αλκοόλης, η ακιτρετίνη μετατρέπεται σε ετρετινάτη και συμπεριφέρεται ομοίως.<sup>1</sup> Η γνώση των στοιχείων φαρμακοκινητικής είναι σημαντική, καθώς τα συστηματικά ρετινοειδή έχουν τερατογόνο δράση κατά την κύηση και οι προτεινόμενοι χρόνοι διακοπής τους είναι δύο μήνες για την ισοτρετινοΐνη και δύο έτη για την ετρετινάτη και την ακιτρετίνη.

Τα ρετινοειδή δρουν μέσω ειδικών υποδοχέων (RAR, RXR), οι οποίοι ουσιαστικά είναι μεταγραφικοί τροποποιητές, με άμεση στόχευση στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Για το λόγο αυτό κατέχουν σημαντική θέση

στη θεραπευτική αντιμετώπιση ιδιαίτερα συχνών δερματικών νόσων που χαρακτηρίζονται από διαταραχές της κερατινοποίησης. Έτσι η ισοτρετινοΐνη αποτελεί θεραπεία εκλογής για την οζοκυστική ακμή, η ακιτρετίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ψωρίασης, της ερυθράς ιονθείου πιτυρίασης, της σπογγοειδούς μυκητίασης και γενοδερματοπαθειών όπως η νόσος Darier, οι διάφορες μορφές ιχθύασης, κ. α. Η μπεξαροτένη, το νεώτερο από τα συστηματικά ρετινοειδή, χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σπογγοειδούς μυκητίασης σε ενήλικες.

Η τοξικότητα των ρετινοειδών προκαλεί κοινά κλινικά ευρήματα με τη δηλητηρίαση από υψηλές δόσεις βιταμίνης Α, με μειωμένη όμως βαρύτητα. Οι πρώτες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι οι άμεσες δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις, οι οποίες είναι σχεικά ανεκτές και αναστρέψιμες. Συχνότερα παρατηρούνται απολεπιστική χειλίτιδα, ξηροδερμία, ρινορραγία και επίσης, λιγότερο συχνά, τριχόπτωση, ευθραυστότητα ονύχων, πυογόνα κοκκιώματα, παρωνυχία και απολέπιση παλαμών - πελμάτων (κυρίως με τη λήψη ακιτρετίνης).<sup>2,3,4</sup> Από τις επιπτώσεις στο μυοσκελετικό σύστημα συχνότερα αναφέρονται μυαλγίες, σε ποσοστό περίπου 15% των ασθενών που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη, και ιδιαίτερα όσων υποβάλλονται σε έντονη σωματική άσκηση. Επίσης έχει καταγραφεί η ανάπτυξη υπεροστώσεων, η ασβεστοποίηση τενόντων και συνδέσμων, πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων, πάχυνση του περιοστίου και οστεοπόρωση. Από τους οφθαλμικούς μπορεί να παρατηρηθεί ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, φωτοφοβία, δυσανεξία στους φακούς επαφής και δυσκολία προσαρμογής στα χρώματα και το σκοτάδι.<sup>5</sup> Η αύξηση των τιμών της χοληστερίνης, των τριγλυκεριδίων ή των ηπατικών ενζύμων αποτελούν συχνά και αναστρέψιμα εργαστηριακά ευρήματα.<sup>6</sup> Από τις επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα η εμφάνιση κεφαλαλγίας, ναυτίας, τάσης για εμετό και διαταραχών όρασης, κυρίως σε άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα τετρακυ-

κλίνες, εγείρουν την υποψία συνδρόμου ψευδοόγκου.<sup>7</sup>

Πολύς λόγος γίνεται τα τελευταία χρόνια για τις επιπτώσεις ειδικά της ισοτρετινοΐνης στην ψυχική σφαίρα, με την εμφάνιση κατάθλιψης σε νεαρούς ασθενείς. Ο προβληματισμός ξεκίνησε γύρω στο 2000, όταν διαπιστώθηκε ότι κατά το χρονικό διάστημα 1982-2000 αναφέρθηκαν στο FDA (σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη): 37 αυτοκτονίες, 110 περιπτώσεις νοσηλείας για απόπειρα ή κατάθλιψη και 284 περιπτώσεις κατάθλιψης που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία.<sup>8</sup> Από τότε σε αρκετές συγκριτικές μελέτες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον σχετικό κίνδυνο κατάθλιψης ή τάσης για αυτοκτονία, ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη ή αντιβιοτική αγωγή για ακμή.<sup>9</sup> Επίσης σύμφωνα και με την βασισμένη σε αποδείξεις ιατρική δεν έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη ισοτρετινοΐνης και την εμφάνιση κατάθλιψης.<sup>10</sup> Αυτό που μένει να ερευνηθεί είναι αν πρόκειται τελικά για “ιδιοσυγκρασιακή” απάντηση.

Τι παρατηρείται, όμως, από όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών ρετινοειδών όταν αυτά λαμβάνονται κατά την παιδική και προεφηβική ηλικία;

Αντικρουόμενα δεδομένα υπάρχουν για την ασφάλεια των συστηματικών ρετινοειδών, ιδιαίτερα όσον αφορά στο υπό διαμόρφωση μυοσκελετικό σύστημα. Στα παιδιά και τους εφήβους, οι παρατηρούμενες υπεροστώσεις πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τη διάχυτη ιδιοπαθή υπερόστωση (η οποία μπορεί να παρατηρηθεί φυσιολογικά στο 65% των ατόμων <20 ετών).<sup>11</sup> Στις ηλικίες αυτές επίσης, η ασβεστοποίηση τενόντων και συνδέσμων είναι εξαιρετικά σπάνια. Η πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων, που αποτέλεσε επί δεκαετίες ισχυρό λόγο μη αγωγής με ρετινοειδή, έχει αναφερθεί σε ελάχιστα παιδιά, τα οποία μάλιστα έπαιρναν υψηλές δόσεις επί πολλά έτη.<sup>12,13</sup> Από τη βιβλιογραφία, ήδη από το 1992, υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας των συστηματικών ρετινοειδών στην παιδική ηλικία. Στη μελέτη των Paige DG και συν. σε 42 παιδιά υπό ετρετινάτη (0,4-1 mg/kg/ΒΣ) μετά από 11ετή παρακολούθηση δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στα οστά.<sup>12</sup> Όσον αφορά στις μυαλγίες, που θορυβούν γιατρούς και γονείς, η παρατηρούμενη σχετικά συχνά αύξηση της CPK, κατά τη λήψη ισοτρετινοΐνης, είναι αναστρέψιμη, ακόμη και χωρίς μείωση της δόσης, μέσα σε 2-4 εβδομάδες.<sup>14</sup>

Στην παιδική και προεφηβική ηλικία οι άμεσες δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις είναι πολύ συχνές και μάλιστα η απουσία χειλίτιδας μάλλον εγείρει υ-

ποψία κακής συμμόρφωσης στη θεραπεία. Βέβαια, πρόκειται για ανεπιθύμητες ενέργειες δοσοεξαρτώμενες και απολύτως αναστρέψιμες.<sup>15,16</sup>

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι παρά το γεγονός ότι η **ισοτρετινοΐνη** έχει επίσημα ένδειξη για τη θεραπεία της **οζοκουστικής ακμής** σε παιδιά μεγαλύτερα των 12 ετών, υπάρχουν μελέτες σε παιδιά μικρότερης ηλικίας. Αναφέρεται ότι, αν και υπάρχει εμπειρία από τη χρήση ισοτρετινοΐνης σε μικρές ηλικίες παγκοσμίως, η εμπειρία αυτή δεν είναι καταγεγραμμένη επαρκώς. Τα δημοσιευμένα περιστατικά είναι λιγότερα από δέκα, αλλά οι πληροφορίες που μας παρέχουν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες, καθώς η σοβαρή οζοκουστική ακμή σε μικρά παιδιά δεν είναι και τόσο σπάνια. Ενδεικτικά, οι Torrelo και συν περιέγραψαν την περίπτωση ασθενούς που σε ηλικία 5 μηνών εμφάνισε οζοκουστική ακμή, αντιμετωπίστηκε αρχικά με τοπικά και per os αντιβιοτικά (ερυθρομυκίνη) χωρίς επιτυχία και στη συνέχεια με ισοτρετινοΐνη 1 mg/kg ΒΣ/παρ' ημέρα που σταδιακά αυξήθηκε σε 1 mg/kg ΒΣ/ημερησίως επί 6 μήνες. Το αποτέλεσμα ήταν άριστο. Ο μικρός ασθενής παρουσίασε μόνον μια ήπια απολεπιστική χειλίτιδα κατά τη διάρκεια της αγωγής.<sup>17</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση μικρής ασθενούς που περιέγραψαν πρόσφατα οι Barnes C και συν., η οποία εμφάνισε ακμή σε ηλικία 6 μηνών. Παρά την αγωγή με τοπικό ρετινοειδές και ερυθρομυκίνη per os η νόσος εξελίχθηκε σε σοβαρή οζοκουστική ακμή σε ηλικία 14 μηνών. Η αντιμετώπιση με ισοτρετινοΐνη 0,2 mg/kg ΒΣ/ημερησίως που σταδιακά αυξήθηκε σε 1,5 mg/kg ΒΣ/ημερησίως επί 14 μήνες (συνολική δόση: 314 mg/kg ΒΣ!) είχε άριστα αποτελέσματα και πέρα από μια παροδική και αναστρέψιμη αύξηση των τριγλυκεριδίων, δεν υπήρξε καμία επίπτωση στην ανάπτυξη του παιδιού.<sup>18</sup>

Μια πρακτική πληροφορία που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη: η χορήγηση της κάψουλας ισοτρετινοΐνης είναι δύσκολη στα παιδιά. Θα πρέπει να χορηγείται σε λιπαρή τροφή (γάλα, μαλακό τυρί, γιαούρτι, παγωτό ή βούτυρο). Η δραστική ουσία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο φως και το οξυγόνο και για το λόγο αυτό είναι προτιμότερο να καταψύχεται, να τέμνεται ανάλογα με τη δόση και να τοποθετείται μέσα σε γκοφρέτα για να καταναλώνεται εύκολα.

Καθώς η ημερήσια δόση συνδέεται άμεσα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ανασκοπικά άρθρα που αναφέρονται στη θεραπεία της παιδικής ακμής, οι συγγραφείς προτείνουν χαμηλότερη ημερήσια δόση ισοτρετινοΐνης, δηλαδή 0,3-0,5 mg/kg/ΒΣ επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (6-12 μήνες).<sup>14,19</sup>

Τα ρετινοειδή β' γενιάς (ετρετινάτη, ακιτρετίνη) έχουν επίσης χορηγηθεί, χωρίς επίσημη ένδειξη, σε μικρότερες ηλικίες για την αντιμετώπιση ψωρίασης και γενοδερματοπαθειών. Η αποτελεσματικότητα των συστηματικών ρετινοειδών στην ψωρίαση των ενηλίκων είναι επαρκώς καταγεγραμμένη, ενώ αντίστοιχα, λίγες μελέτες υπάρχουν για τη χορήγηση ετρετινάτης σε παιδική ψωρίαση (κυρίως φλυκταινώδη, αλλά και ερυθροδερμική). Στις μελέτες αυτές οι αναφερόμενες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες.<sup>20,21,22</sup> Σχετικά με τη χρήση ακιτρετίνης στην παιδική ψωρίαση, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες, αλλά μεμονωμένα περιστατικά, όπως στο άρθρο των Κορρ Τ. και συν., όπου περιγράφεται η επιτυχής αντιμετώπιση ενός 3χρονου ασθενούς με σοβαρή φλυκταινώδη ψωρίαση τύπου von Zumbusch με συνδυασμό ακιτρετίνης και στενού φάσματος UVB.<sup>23</sup>

Το 2006 δημοσιεύθηκε η μεγαλύτερη ως τώρα αβασκοπική μελέτη με παρακολούθηση επί 23 έτη μικρών ασθενών με γενοδερματοπάθειες υπό θεραπεία αρχικά με ετρετινάτη και στη συνέχεια με ακιτρετίνη.<sup>24</sup> Οι δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις, δηλαδή η χειλίτιδα, η απολέπιση παλαμών πελμάτων, η λέπυση - πύση των τριχών και η ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά το τόσο μακρύ διάστημα παρακολούθησης. Κεφαλαλγία και μυαλγίες παρατηρήθηκαν σε μόνο σε έναν ασθενή! Είναι εντυπωσιακή η ελάχιστη επίδραση στο μυοσκελετικό σύστημα, καθώς οστεόφυτα παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς, διάχυτη υπερόστωση σε 1 ασθενή και πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων σε κανένα (!).

Παρά το γεγονός ότι η ακιτρετίνη έχει χορηγηθεί και χορηγείται ως θεραπεία εκλογής σε παιδιά με γενοδερματοπάθειες, οι οποίες έχουν κοινό χαρακτηριστικό τις διαταραχές της κερατινοποίησης, δεν υπάρχουν αναφορές σε σύνολο πολλών περιστατικών. Υπάρχουν όμως περιγραφές λίγων περιπτώσεων, όπως π.χ των Zhang X et al, κατά το τρέχον έτος, άρθρο που περιγράφει την ανταπόκριση παιδιών με σοβαρές μορφές ιχθύωσης στην ακιτρετίνη.<sup>25</sup> Η αρχική δόση ακιτρετίνης κυμαινόταν μεταξύ 0,6-0,8 mg/kg ΒΣ και η δόση συντήρησης ήταν 0,2 mg/kg ΒΣ. Το διάστημα παρακολούθησης ήταν 9-28 μήνες και από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ρετινοειδών παρατηρήθηκαν μόνο ήπιες δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις.<sup>25</sup>

Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύθηκε η εμπειρία από τη χορήγηση μπεξαροτένης σε 14χρονο ασθενή με σπογγοειδή μυκητίαση, σε συνδυασμό με PUVA. Το ρετινοειδές χορηγήθηκε σε δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημε-

ρσιώς επί 6 μήνες. Η κλινική ανοχή του φαρμάκου ήταν καλή, με ταυτόχρονη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ατορβαστατίνης και θυροξίνης για έλεγχο της αναμενόμενης υπερλιπιδαιμίας και του υποθυρεοειδισμού αντίστοιχα.<sup>26</sup>

Με βάση επομένως τη δημοσιευμένη εμπειρία, όταν η χορήγηση συστηματικών ρετινοειδών στην παιδική και εφηβική ηλικία ενδείκνυται, οι επιφυλάξεις του ιατρού βαρύνουν τον νεαρό ασθενή. Η χρήση των φαρμάκων αυτών πρέπει να γίνεται σωστά, δηλαδή με τακτικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο (εργαστηριακό, ακτινολογικό) και προσπάθεια ελέγχου της νόσου με τη μικρότερη, αλλά όχι υποθεραπευτική δόση.

Μπροστά στο δίλημμα της χορήγησης αυτών των φαρμάκων σε μικρές ηλικίες, σίγουρα ένας διεθνώς αποδεκτός θεραπευτικός αλγόριθμος, θα ήταν πραγματικά χρήσιμος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate JAAD 1998; 39:S25-33.
2. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg 2000; 4:66-70.
3. Nguyen EH, Wolverson SE. Systemic retinoids. In: Wolverson SE, Wilkin JK. Systemic drugs for skin diseases. WB Saunders eds, Philadelphia 2000: 269-310.
4. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol 1994; 131:360-3.
5. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. JAAD 2001; 45:S150-7.
6. Peck GL, DiGiovanna JJ. The retinoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ et al. Dermatology in general medicine. McGraw-Hill, New York, 1999: 2810-20.
7. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. Cutis 1995; 5:165-8.
8. Wysowski DK Pitts M, Beitz J. An analysis of reports on depression and suicide in patients treated with isotretinoin JAAD 2001; 45:515-519.
9. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. Arch Dermatol 2000; 136:1231-1236.
10. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. Br J Gen Pract 2005; 55:134-138.
11. Jones MD, Pais MJ, Omiya B. Bony overgrowths and abnormal calcifications about the spine. Radiol Clin North Am 1988; 26:1213-34.
12. Paige DG, Judge MR, Shaw DG et al. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long term etretinate therapy. Br J Dermatol 1992; 127:387-91.

13. DiGiovanna J. Isotretinoin effects on bone. *JAAD* 2001; 45:S176-182.
14. Landau M, Mesterman R, Ophir J et al. Clinical significance of markedly elevated creatinine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 350-2.
15. Brecher A, Orlow S. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *JAAD* 2003; 49:171-82.
16. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI, et al. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996; 134:1023-9.
17. Torrelo A, Pastor A, Zambrano A. Severe Acne Infantum Successfully Treated with Isotretinoin. *Fed Dermatol* 2005; 22:357-359.
18. Barnes C, Eichenfield L, Lee J et al. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:166-169.
19. Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sanchez L, Orozco-Covarrubias M et al. The use of retinoids in the pediatric patient. *Dermatol Clin* 1998; 16:553-69.
20. Shelnitz LS, Esterly NB, Homig PJ. Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1987; 123:230-3.
21. Rosinska D, Wolska H, Jablonska S et al. Etretrate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988; 5:266-72.
22. Juangin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:144-6.
23. Kopp T, Karlhofer F, Szepfalusi S et al. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004; 151:912-916.
24. Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single center retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006; 154:267-276.
25. Zhang X, He Y, Zhou H et al. Severe ichthyosis-related disorders in children: response to acitretin. *J Derm Treat* 2007; 18:118-122.
26. Rodriguez-Vasquez M, Garcia -Arpa M, Gonzalez- Garcia J. Juvenile mycosis fungoides treated with bexarotene and PUVA. *Int J Dermatol* 2007; 46:99-102.

---

**Αθήνηλογραφία: Πατσατού Α.**

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης  
Α΄ Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
Δελφών 124, 546 43, Θεσσαλονίκη

# Topiderm<sup>®</sup>

flutrimazole 1%

ΝΕΑ  
ΜΟΡΦΗ

CREAM

SOLUTION

Ολοκληρωμένη Επιλογή  
στις Μυκητιάσεις  
του Δέρματος

Από την Κορυφή

Μέχρι τα Άκρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** TOPI-  
DERM<sup>®</sup> δερματικό διάλυμα 1% w/v. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κρέμα: Κάθε g κρέμας TOPI-  
DERM<sup>®</sup> περιέχει 0,01 g (1% w/w) Flutrimazole. Δερματικό διάλυμα: Κάθε ml διαλύματος TOPI-  
DERM<sup>®</sup> περιέχει 10 mg Flutrimazole (1% w/v). **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** 1. Κρέμα. 2. Δερματικό διάλυμα.  
**ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Σε δερματικές μυκητιάσεις όπως: -Tinea pedis -Tinea cruris -Tinea corporis -Tinea faciei και barbae -Tinea ingui-  
nalis οφειλόμενες στα στελέχη : -Trichophyton species (eg. T. rubrum, T. mentagrophyton, T. tonsurans) -Microsporum species (eg. M. canis, M. gypsum) -Epi-  
dermophyton floccosum. Επιπλέον ενδείκνυται : -σε επιφανειακές καντινιάσεις, που οφείλονται σε μύκητες του γένους Candida (eg. C.albicans, C.parapsilosis,  
C.guillermoidii, C.tropicalis) -σε θεραπεία για Pityriasis versicolor (οφείλεται στο Malassezia furfur γνωστό σαν Pityrosporum ovale). **Δοσολογία και τρόπος χο-  
ρήγησης:** Ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών: Μία φορά την ημέρα. Η κρέμα ή το διάλυμα εφαρμόζεται τοπικά με επάλειψη, αφού προηγουμένως έχει καθαρι-  
σθεί η πάσχουσα και η γύρω από αυτή περιοχή. Η εφαρμογή στην πάσχουσα περιοχή επιτυγχάνεται με μικρές ποσότητες κρέμας ή διαλύματος προς αποφυγή  
λέπτυνσης του δέρματος. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της μόλυνσης, τον μικροοργανισμό και από την περιοχή που έχει μολυνθεί. Βελτίωση  
των κλινικών συμπτωμάτων και ανακούφιση από τον κνησμό εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, εν τούτοις η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπεί-  
ας για την πρόληψη υποτροπής είναι: • 4 εβδομάδες για Tinea pedis ή μεσοδακτύλια μυκητίαση, • 2-3 εβδομάδες για Tinea corporis, • 1-2 εβδομάδες για Pityri-  
asis versicolor, • 2-4 εβδομάδες για δερματολογικές καντινιάσεις. Η διάγνωση επανεκτιμάται εάν δεν έχει επέλθει κλινική βελτίωση μέσα σε 4 εβδομάδες θερα-  
πείας. **Αντενδείξεις:** Αντενδείκνυται σε καταστάσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε αντιμυκητιακά του τύπου της Imidazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του  
προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το συγκεκριμένο προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Εάν παρατηρηθεί ερε-  
θισμός ή ευαισθησία κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος, διακόψτε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπει-  
ρία σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Πρέπει να δίδεται μεγάλη σημασία στην προσωπική υγιεινή για την αποφυγή επιμόλυνσης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα  
και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο  
για το έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη να γίνεται μόνο αν κρίνεται απο-  
λύτως απαραίτητο. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν η flutrimazole απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και γι αυτό να αποφεύγεται η χρήση της στη διάρκεια του θη-  
λασμού. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χρήση TOPI-  
DERM<sup>®</sup> δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχαν-  
ημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κρέμα: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του TOPI-  
DERM<sup>®</sup> έχουν παρατηρηθεί στο 8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες  
με το φάρμακο. Οι συνθέστερες των ενεργειών αυτών ήταν ελαφρό αίσθημα καύσου, ερεθισμός, κνησμός και ερυθρήμα στην περιοχή επάλειψης. Δερματικό διά-  
λυμα: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανάλογη με την ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε για επάλει-  
ψη. Σε ποσοστό 35% των ασθενών με διάγνωση ποικιλόχρου πιτυρίαση και οι οποίοι ακολούθησαν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα εμφανίσθηκαν ερυθρήμα  
της περιοχής επάλειψης και κνησμός τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Αναθέτως μόνο το 5% των ασθενών με διάγνωση δερματοφυτίαση και δερματική καντινιά-  
ση εμφάνισαν ερυθρήμα και κνησμό στην περιοχή εφαρμογής. **Υπερδοσολογία:** Καμία γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Εάν από απροσεξία το  
προϊόν ληφθεί από το στόμα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Μηχανισμός δράσης: Η  
flutrimazole είναι ένα τοπικό αντιμυκητιακό ιμιδαζολικό τύπου. Όπως και άλλα ιμιδαζολικά παράγωγα, η flutrimazole δρα τροποποιώντας την κυτταρική μεμ-  
βράνη του μύκητα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της εργοστερόλης με παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου lanosterol-14a-demethylase. Μικροβιολογία: In  
vitro η flutrimazole εμφανίζει αντιμυκητιακή δράση έναντι των ζυμομυκητίων, δερματοφυτών και των ευρωμυκητίων. Το φάσμα των ζυμομυκητίων που μελετήθη-  
καν περιλαμβάνει τους μύκητες *Candida albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.guillermoidii*, *C.krusei*, και *Torulopsis glabrata*. Προσδιορίστηκε η ελάχιστη  
δραστική συγκέντρωση (ΕΔΣ) του φαρμάκου και για τα περισσότερα από τα μελετηθέντα στελέχη ήταν στην περιοχή από 0.5 έως 5.0 µg/ml. Μελετήθηκε η δρα-  
στικότητα διαφορετικών στελεχών διαφόρων δερματοφυτών συμπεριλαμβανομένων των Trichophyton mentagrophytes, *T.rubrum*, *T.tonsurans*, *T.schoenleinii*,  
*Microsporum canis*, *M.gypseum* και *Epidermophyton floccosum*. Οι τιμές της ΕΔΣ βρέθηκαν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 2.50 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικό-  
τητα στελεχών των ακολούθων ευρωμυκητίων: *Aspergillus niger*, *A.fumigatus*, *A.nidulans*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Οι περισσότερες από τις τιμές ΕΔΣ των ει-  
δών *Aspergillus* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.25 και 2.50 µg/ml. Οι αντίστοιχες τιμές για τα είδη *Scopulariopsis* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 0.60 µg/ml.  
Τα αποτελέσματα in vivo μελετών σε ζώα (κολπική καντινιάση σε αρουραίους και δερματοφυτίαση σε ινδικά χοιρίδια) που προσομοιάζουν με παθολογικές κα-  
ταστάσεις σε ανθρώπους οι οποίες απαιτούν τοπική θεραπεία, επιβεβαιώνουν την αντιμυκητιακή δράση της flutrimazole. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η διαδερ-  
μική απορρόφηση της flutrimazole in vivo είναι πολύ μικρή και μελέτες κατανομής του φαρμάκου στο δέρμα έδειξαν ότι η flutrimazole κατακρατείται κύρια στη  
στυβάδα των ακανθωών κυττάρων (στυβάδα πολυεδρικών κυττάρων της βλαστικής στυβάδας της επιδερμίδας), στην κοκκώδη και στη βασική στυβάδα της επιδερ-  
μίδας η οποία λειτουργεί ως φραγμός και παρεμποδίζει τη διέλευση του φαρμάκου. Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση του φαρμάκου επιβεβαιώνεται α-  
πό τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής μελέτης που έγινε σε ανθρώπους. Στη μελέτη αυτή μετά από την τοπική εφαρμογή κρέμας που περιείχε 1% [<sup>14</sup>C]-fluti-  
mazole, δεν ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο πλάσμα και τα κόπρανα, ενώ η ανάκτηση του φαρμάκου από τα ούρα δεν ήταν μεγαλύτερη του 0.65% της χορηγηθεί-  
σης δόσης. Από τις in vitro μελέτες του μεταβολισμού της flutrimazole φαίνεται ότι το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P<sub>450</sub> των μικροσωμάτων  
των κυττάρων του ανθρώπινου δέρματος, αλλά από τα ηπατικά μικροσώματα τόσο στον άνθρωπο όσο και στο σκύλο. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια:**  
Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole είναι ενδεικτική της ύπαρξης ενός ελάχιστου κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικής δρά-  
σης από το φάρμακο. Παρά ταύτα, μελέτες τοξικότητας μετά από συστηματική χορήγηση flutrimazole έδειξαν πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, και η μόνη δράση  
που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου και σε μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή, σχετίζεται με τη βιοσύνθεση των στε-  
ροειδών, δράση που είναι γνωστή για όλα τα ιμιδαζολικά αντιμυκητιακά. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γενετοξικότητας ή τερατογένεσης, και η φύση της ένωσης κα-  
θώς και η οδός και η διάρκεια χορήγησης στους ανθρώπους δείχνει ότι το φάρμακο δεν έχει καρκινογενετική δράση. Η τοπική εφαρμογή της flutrimazole δεν  
προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αντιδράσεις φωτοτοξικότητας. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κρέμα: Benzyl alcohol, macrogol  
cetostearyl ether 20-22, cetostearyl alcohol, glycerol monostearate 40-50, diisopropyl adipate, disodium phosphate (anhydrous), sodium dihydrogen phosphate  
(dihydrate), macrogol 400, purified water. Δερματικό διάλυμα: Octylododecanol, Macrogol 400, Ethanol, Trolamine. **Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή μέχρι σήμε-  
ρα. **Διάρκεια ζωής:** Κρέμα: 5 (πέντε) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες δια-  
τήρησης. Δερματικό διάλυμα: 2 (δύο) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες δια-  
τήρησης. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό και ξηρό μέρος, θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. **Φύση και συστα-  
κά του περιέκτη:** Κρέμα: Σωληνάριο από αλουμίνιο με βιδωτό πώμα από πολυαιθυλένιο, το οποίο περιέχει 30 g προϊόντος. Δερματικό διάλυμα: Χάρτινο κουτί  
συσκευασίας, το οποίο περιέχει γαλακτοχρόμο φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο με αντλία για τη δημιουργία spray. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 ml προϊόντος. **Οδη-  
γίες για τη χρήση:** Το προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** OLVOS SCIENCE A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα Τηλ. 210  
5281850 Αριθμός άδειας κυκλοφορίας: 3856/21-1-2005. Τιμή: Κρέμα: 8,96 ευρώ. Δερματικό διάλυμα: 7,87 ευρώ