

## Κυτταρίτιδα: Υπάρχει θεραπεία;

Ροζάκου Α.  
Ποτούριδου Ε.

Β' Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

### Περίληψη

Η κυτταρίτιδα είναι μια κοινή αισθητική δυσμορφία που παρουσιάζεται στους γλυτούς και στους μηρούς των γυναικών μετά την εφηβεία. Είναι εξαιρετικά κοινή αφού εμφανίζεται σχεδόν στο 98% των γυναικών. Λόγω απουσίας νοσολογικής συσχέτισης τείνει να θεωρείται αποκλειστικά αισθητικό πρόβλημα. Η έλλειψη επιστημονικής έρευνας στον τομέα αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ελλιπή κατανόηση της αιτιοπαθογένειας, με επιπτώσεις στην θεραπεία. Η επιθυμία εκατομμυρίων γυναικών να απαλλαγούν από την κυτταρίτιδα έχει ωθήσει στην εφαρμογή πληθώρας γενικά αναποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων. Μέχρι πρόσφατα στις σχετικές μελέτες δεν εφαρμοζόταν συγκεκριμένη μέθοδος αξιολόγησης του αποτελέσματος της θεραπείας. Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας και του υπέρηχου για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα δώσει πιο σαφείς κατευθύνσεις ως προς την αξία της κάθε μεθόδου. Επίσης μεγαλύτερες περίοδοι παρακολούθησης των ασθενών είναι απαραίτητες. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιστημονικά αποδεδειγμένη θεραπεία για την κυτταρίτιδα.

### Cellulite: Is There a Treatment?

Rozakou A., Potouridou E.

### Summary

Cellulite is a common aesthetic alteration presenting commonly on the thighs and buttocks of post-pubertal females. It is very common, affecting up to 98% of women. Due to lack of nosologic associations, it is considered a purely aesthetic concern. So far, we have an insufficient understanding of the pathophysiology of cellulite with obvious implications regarding treatment. The invariable preoccupation of women with cellulite and their continuous quest for alleviating this persistent dysmorphism has led to the development and application of numerous, generally ineffective therapeutic measures. Until recently, no objective scientific standards were used for appreciating the results of each therapeutic measure. The use of MRI and U/S will help direct us to the most promising therapeutic direction. Also, a longer follow-up period is needed if we are to properly validate each therapeutic measure. Up to date, there is no scientific evidence that any of the existing treatments really work.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΟΥ** • Κυτταρίτιδα, θεραπευτικές επιλογές

**KEY WORDS** • Cellulite, treatment options

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** κυτταρίτιδα είναι ένα συχνό αισθητικό πρόβλημα που παρουσιάζεται στο 84- 98% των γυναικών μετά την εφηβεία.<sup>1</sup> Η κλινική εικό-

να είναι το γνωστό σε όλους δέρμα με υφή "φλοιού πορτοκαλιού" που παρατηρείται συνήθως στους μηρούς και στους γλυτούς αν και θεωρητικά μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε υπάρχει λιπώδης ιστός. Αντιπροσωπεύει περίπου το 25% του γυναικείου βά-

ρους.<sup>2</sup> Είναι εντονότερη και συχνότερη στην καυκάσια φυλή σε σύγκριση με γυναίκες ασιατικής ή μαύρης φυλής.<sup>3</sup> Στις γυναίκες λατινικής καταγωγής εμφανίζεται κυρίως στους γλουτούς ενώ σε αγγλο-σαξωνικής και σκανδιναβικής καταγωγής γυναίκες στην κοιλιακή χώρα.<sup>3</sup> Εμφανίζεται στα σημεία εναπόθεσης λίπους, αλλά δεν σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία<sup>4</sup>, καθώς παρατηρείται και σε ισχνά άτομα. Η κυτταρίτιδα εμφανίζεται σπάνια στους άνδρες, συνήθως σε συνδυασμό με υποανδρογοναιμία (σύνδρομο Klinefelter, υπογοναδισμό ή οιστρογονοθεραπεία για καρκίνο προστάτου).<sup>1</sup> Ο παθογενετικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος. Φαίνεται πάντως ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση και ορμονικό υπόβαθρο στην εκδήλωση της δυσμορφίας, αφού εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες μετά την εφηβεία, χειροτερεύει με την εγκυμοσύνη, το θηλασμό και τη λήψη οιστρογόνων.<sup>3</sup>

Σύμφωνα με την άποψή μας, τρία είναι τα βασικά προβλήματα στην θεραπεία της κυτταρίτιδας. Πρώτον, λόγω της άγνωστης αιτιοπαθογένειας, δεν είναι δυνατό να υπάρξει τεκμηριωμένη θεραπευτική πρόταση. Δεύτερον, οι σχετικές μελέτες μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούσαν μη αντικειμενικά κριτήρια αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος και όχι μια τυποποιημένη μέθοδο αξιολόγησης. Τρίτον, η μικρή περίοδος παρακολούθησης των ασθενών που αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες, δεν επιτρέπει τη σωστή αξιολόγηση του όποιου αποτελέσματος. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τρόπος αξιολόγησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία ήταν μέχρι πρόσφατα το υποκειμενικό κριτήριο ικανοποίησης του ασθενούς, η φωτογράφιση ή η μέτρηση της περιμέτρου του μηρού. Από πρόσφατες μελέτες προκύπτει ότι ο καλύτερος τρόπος αξιολόγησης του βαθμού της κυτταρίτιδας και της κλινικής βελτίωσης είναι η χρήση υψηλής συχνότητας υπερήχων και μαγνητικής τομογραφίας.<sup>5,6,7,8,9</sup> Ο τρισδιάστατος υπέρηχος εστιάζει στην απεικόνιση του χορίου και του υποδορίου ιστού. Η μαγνητική τομογραφία αναλύει τοπογραφικά τη ζώνη χορίου-υποδορίου και την τρισδιάστατη δομή των ινωδών διαφραγμάτων του υποδορίου ιστού. Σε μελέτη του 2007 για την αξιολόγηση διαλύματος με 7% καφέινη, χρησιμοποιήθηκε το orthogonal polarization spectral imaging, μια μικροσκοπική τεχνική που επιτρέπει την αναλυτική απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας, που μέχρι σήμερα είχε χρησιμοποιηθεί για καρδιολογικά νοσήματα, εξέταση της νεοαγγειογένεσης σε κακοήθειες και σήψη.<sup>10</sup> Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί, είναι η ανθρωπομετρι-

κή εξέταση, η ξενογραφία, η θερμογραφία και η ιστοπαθολογική εξέταση.

Ένα επιπλέον πρόβλημα είναι ότι αφού παράλληλα με την οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση προτείνονται και γενικά μέτρα όπως συγκεκριμένη διατροφή, φυσική άσκηση, διακοπή καπνίσματος και άλλα, είναι δύσκολο να γνωρίζουμε με βεβαιότητα αν η οποιαδήποτε βελτίωση οφείλεται στα γενικά μέτρα ή στην ιατρική θεραπευτική πράξη.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

### Γενικά μέτρα

Το στρες, η αύξηση βάρους, η καθιστική ζωή και η χρήση αντισυλληπτικών αναφέρονται ως επιβαρυντικοί παράγοντες.<sup>3</sup> Συχνά, η αύξηση βάρους και η παχυσαρκία ταυτίζονται με την κυτταρίτιδα παρότι δεν είναι η αύξηση βάρους που προκαλεί την εμφάνιση κυτταρίτιδας.<sup>4</sup> Άλλωστε αυτή είναι συχνή και σε αδύνατες γυναίκες, ενώ είναι σπάνια ακόμα και σε παχύσαρκους άνδρες. Η απώλεια βάρους δεν μπορεί να εξαλείψει την κυτταρίτιδα καθώς δεν απαλείφει το παθοφυσιολογικό της υπόβαθρο. Σε μελέτη του 2006, η δίαιτα φάνηκε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην περίπτωση ασθενών με μεγάλη απώλεια βάρους, μείωση ποσοστού λιπώδους ιστού των μηρών, μεγαλύτερο BMI κατά την έναρξη της δίαιτας και έντονη δυσμορφία.<sup>11</sup> Στην ίδια μελέτη, η απώλεια βάρους οδήγησε σε επιδείνωση της κλινικής εικόνας της κυτταρίτιδας, σε ασθενείς με σημαντικά μικρότερο BMI, κατά την έναρξη της δίαιτας, μικρότερη μείωση βάρους χωρίς ανάλογη μείωση στο ποσοστό λιπώδους ιστού των μηρών και σημαντική αύξηση ιστικής διατασιμότητας. Σε γενικές γραμμές, η δίαιτα και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν στην βελτίωση της εικόνας της κυτταρίτιδας και προτείνονται σε συγκεκριμένους ασθενείς σαν αρχικό βήμα της θεραπείας.<sup>1,3,12</sup>

### Φυσικά μέσα

Η **θερμοθεραπεία** χρησιμοποιεί τη ζέστη ή το κρύο για να προκαλέσει αγγειοδιαστολή<sup>3</sup> και θεωρητικά προάγει την ενίσχυση της αιματικής ροής μέσω της τριχοειδικής κυκλοφορίας. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου για την κυτταρίτιδα. Αντίθετα, υπάρχουν αναφορές ότι μπορεί να επιδεινώσει την κυτταρίτιδα μέσω της αγγειοδιαστολής και αποδόμισης πρωτεϊνών.<sup>12</sup>

Η **ιοντοφόρηση** είναι μέθοδος στην οποία ηλεκτρικό ρεύμα (4-16 mA) διοχετεύεται στην επιδερμίδα με σκοπό τη δημιουργία ηλεκτρομαγνητικού πεδίου. Το μεσοκυττάριο υγρό περιέχει ηλεκτρολύτες και λειτουργεί ως καλός αγωγός ρεύματος. Αντίθετα, η κερατίνη σιβάδα είναι κακός αγωγός. Η μέθοδος έχει δύο θεωρητικά πλεονεκτήματα. Πρώτον ενισχύει τη δράση τοπικών εφαρμοζόμενων ουσιών και δεύτερον έχει αγγειοκινητική δράση, αφού το ρεύμα προκαλεί αγγειοσύσπαση ακολουθούμενη από αγγειοδιαστολή.<sup>3</sup> Ο μηχανισμός, μέσω του οποίου προκαλείται η αγγειοδιαστολή, δεν είναι κατανοητός και αποτελεί θέμα διαφωνίας.<sup>3,12</sup> Έχει προταθεί και ως μονοθεραπεία λόγω της τοπικής αύξησης μικροκυκλοφορίας και των πιθανών μεταβολικών μεταβολών, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από επιστημονικές εργασίες.<sup>12</sup> Η ιοντοφόρηση δεν συστήνεται προς το παρόν ως θεραπεία για την κυτταρίδα.<sup>12</sup>

## Επεμβατικά μέσα

Μια πληθώρα από επεμβατικές τεχνικές περιγράφονται στην βιβλιογραφία, μερικές από τις οποίες είναι: λιποαναρρόφηση (liposuction), υπερηχογραφική λιπογλυπτική (ultrasonic liposculpturing), επιφανειακή λιποαναρρόφηση (superficial liposuction), λιπογλυπτική με σύριγγα (syringe liposculpture), χειρουργική καταστροφή των ινώδων διαφραγματιών (subcision). Θα αναφερθούμε κυρίως στις βασικές μεθόδους και όχι στις διάφορες παραλλαγές τους, καθώς η πλήρης ανάλυση χειρουργικών τεχνικών, ξεφεύγει από το σκοπό αυτής της ανασκόπησης.

Η **λιποαναρρόφηση** ως μέθοδος θεραπείας της κυτταρίδας, προκαλεί έντονες διαφωνίες.<sup>1,12,13</sup> Παρότι η κλασική λιποαναρρόφηση αναφέρεται ως άριστη μέθοδος από κάποιους,<sup>14</sup> υπάρχουν αναφορές από άλλους για επιδείνωση της κλινικής εικόνας μετά την επέμβαση.<sup>12</sup> Μια παραλλαγή της, η υπερηχογραφική λιπογλυπτική αναφέρεται ως πιο αποτελεσματική, λόγω της επιλεκτικής καταστροφής λιπώδους ιστού.<sup>12,13</sup> Ο τρόπος όμως με τον οποίον επιδρά ο υπέρηχος με συμπαγή ζώντα ιστό δεν είναι κατανοητός<sup>13</sup> και έτσι οι υπέρμαχοι της κλασικής λιποαναρρόφησης είναι κατά του να εκθέτουν τους ασθενείς σε ένα φτωχά μελετημένο φυσικό μέσο.<sup>12</sup> Σε γενικές γραμμές, η λιποαναρρόφηση δεν προτείνεται για την θεραπεία της κυτταρίδας λόγω του δυνητικά φτωχού αισθητικού αποτελέσματος.<sup>12</sup>

Η **χειρουργική καταστροφή των ινώδων διαφραγματιών (subcision)** είναι άλλη μια επεμβατική τεχνική κατά την οποία σύριγγα 16 ή 18- gauge (ή λεπί-

δα) εισάγεται στο υποδόριο λίπος και στην συνέχεια κατευθύνεται παράλληλα προς την επιδερμίδα καταστρέφοντάς τα ινώδη διαφραγμάτια του υποδόριου ιστού.<sup>15</sup> Το αίμα που γεμίζει τα κενά θεωρείται ότι προωθεί την ανάπτυξη κολλαγόνου. Μετά την εξομάλυνση του δέρματος, άλλες μέθοδοι όπως χημικά peeling και η μικροδερμοαπόξεση τελειοποιούν το αποτέλεσμα. Σε μελέτη του Hexsel, η μέθοδος είχε υψηλό βαθμό ικανοποίησης των ασθενών,<sup>15</sup> καθώς όμως δεν χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικά κριτήρια αξιολόγησης του αποτελέσματος, η αξία της μελέτης αυτής μειώνεται.<sup>12</sup> Στην ίδια μελέτη αναφέρονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων εκχυμώσεων (3-6 μήνες), υπερμελάγχρωσης (2-10 μήνες) και χαλάρωσης (ζάρωμα) του δέρματος.<sup>15</sup>

## Ενέσιμα μέσα

Αναφερόμαστε στην μεσοθεραπεία και στις ενέσεις φωσφατιτυλοχολίνης και δεοξυχολινάσης. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία γίνεται διαχωρισμός μεταξύ των δύο καθώς η παραδοσιακή μεσοθεραπεία δεν περιλαμβάνει τις ουσίες αυτές.<sup>17,18</sup>

Η **μεσοθεραπεία** είναι σαν μέθοδος τόσο αμφιλεγόμενη όσο και δημοφιλής.<sup>18</sup> Πρωτοχρησιμοποιήθηκε στην Ευρώπη σαν μέθοδος καταπολέμησης τοπικών παθήσεων (μυοσκελετικός πόνος, λεμφοίδημα, οδοντικός πόνος) και αισθητικών προβλημάτων χρησιμοποιώντας δερματικές ενέσεις με συγκεκριμένες για την κάθε πάθηση ουσίες.<sup>18</sup> Η μεσοθεραπεία για την κυτταρίδα γίνεται με πολυάριθμες, εντοπισμένες στην περιοχή του προβλήματος, ενδοδερμικές ή υποδόριες ενέσεις με συνδυασμούς αγγειοδιασταλτικών, αντιφλεγμονωδών, βοτάνων, ορμονών, αντιβιοτικών, ενζύμων ή συνενζύμων.<sup>18</sup> Μερικές από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες ουσίες για την θεραπεία της κυτταρίδας είναι η πεντοξυφυλλίνη, η υαλουρονιδική ή κολλαγενάση, η καρνιτίνη, η αμινοφυλλίνη, η θεοφυλλίνη, το melilotus officianalis, το απόσταγμα μελιντζάνας, η καφεΐνη, η κουμαρίνη και το ginko biloba.<sup>17,18</sup> Οι αναφερόμενες δράσεις των ουσιών είναι ότι προάγουν την λιπόλυση (θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη, καφεΐνη κα), διαλύουν τα ινώδη διαφραγμάτια (υαλουρονιδική, κολλαγενάση) και ότι προάγουν την κυκλοφορία (πεντοξυφυλλίνη, κουμαρίνη, απόσταγμα μελιντζάνας, ginko biloba, melilotus officianalis κα). Σε ανασκόπηση του 2005, οι Rotunda και Avram καταλήγουν ότι παρότι κάποιες από τις χρησιμοποιούμενες ουσίες μπορούν θεωρητικά να ενισχύσουν την κυκλοφορία, να προκαλέ-

σουν λιπόλυση ή να διαταράξουν την δομή του υποδόριου ιστού, δεν είναι γνωστό αν επιφέρουν κλινικά ορατές βελτιώσεις, ενώ οποιοδήποτε λιπόλυση παράγεται, είναι παροδική.<sup>18</sup> Ουσίες που χρησιμοποιούνται στην μεσοθεραπεία στοχεύοντας στην αποδυνάμωση των ινωδών διαφραγματιών, όπως η κολλαγενάση και η υαλουρονιδάση έχουν θεωρητικά λογική βάση,<sup>5</sup> αν και δεν υπάρχουν επιστημονικές μελέτες που να αξιολογούν τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα.<sup>18</sup> Ουσίες που προκαλούν λιπόλυση επίσης έχουν θεωρητική βάση, αν και αξίζει να σημειωθεί ότι η λιποαναρρόφηση, που είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την αφαίρεση λιπώδους ιστού και την ρύξη των ινωδών διαφραγματιών, δεν βελτιώνει την εμφάνιση της κυτταρίτιδας, ενώ μπορεί και να την επιδεινώσει.<sup>12</sup> Ουσίες όπως η πεντοξυφυλλίνη, η κουμαρίνη και άλλα βότανα που ενισχύουν την μικροκυκλοφορία και προάγουν την λεμφική κυκλοφορία, δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη αξία, ειδικά αν λάβουμε υπόψη μας ότι η θεωρία πρόκλησης της κυτταρίτιδας από κακή λεμφική κυκλοφορία αμφισβητείται.<sup>18</sup> Πρέπει να επισημάνουμε ότι μέχρι να αξιολογηθούν διεξοδικά οι χρησιμοποιούμενες ουσίες, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ίσως είναι δυσανάλογες με το αρχικό αισθητικό πρόβλημα. Παρά το ότι το FDA έχει εγκρίνει τις περισσότερες από τις ουσίες αυτές, οι ενδείξεις και ο τρόπος χορήγησης στην μεσοθεραπεία διαφέρει, έτσι ώστε η αποτελεσματικότητά τους, η ασφάλεια και οι φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες να είναι άγνωστες.<sup>18</sup> Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια,<sup>17,19</sup> υποδόρια οζίδια,<sup>20,21</sup> μελαγχρωματική κνίδωση,<sup>22</sup> φαινόμενο Koebner σε ψωρίαση,<sup>23</sup> συστηματικός ερυθηματώδης λύκος,<sup>24</sup> αιμάτωμα,<sup>25</sup> λειχνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα<sup>18,17</sup> και υπερμελάγχρωση.<sup>18</sup>

Οι υποδόριες ενέσεις με φωσφατιλχολίνη και δεοξυχολινάση είναι σύμφωνα με αρκετές μελέτες, αποτελεσματικές στην απομάκρυνση εντοπισμένων συλλογών λίπους.<sup>17</sup> Η φωσφατιλχολίνη είναι συστατικό της βασικής μεμβράνης και πρόδρομη ουσία της ασετυλχολίνης. Η δεοξυχολινάση είναι χολικό άλας, που χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με ενδοφλέβια φάρμακα (αμφοτερικίνη Β), αλλά δεν έχει εγκριθεί από το FDA για υποδόρια χορήγηση.<sup>17</sup> Το αποτέλεσμα της υποδόριας χορήγησης των συστατικών αυτών είναι μη-ειδικό, έτσι ώστε να προκαλείται νέκρωση και σε ιστούς που γειτνιάζουν με το τοπικό λίπος.<sup>17</sup> Οι ουσίες αυτές είχαν επιτυχή αποτελέσματα σε λιπώματα, ξανθώματα και υποφθαλμικό

λίπος.<sup>17</sup> Ο τρόπος που δρουν είναι μέσω πρόκλησης φλεγμονής, νέκρωσης και επακόλουθης απορρόφησης του λιπώδους ιστού τοπικά.<sup>26</sup> Χορήγηση της δεοξυχολινάσης απευθείας σε λιπώματα έχει δείξει τοπική και ιστολογική εικόνα νέκρωσης με αποτέλεσμα τη μείωση μεγέθους του λιπώματος. Παρότι τα τελευταία χρόνια αυτή χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την φωσφατιλχολίνη ως διαλυτικό,<sup>17</sup> τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί τελικά να είναι ενεργό συστατικό.<sup>17</sup> Οι ενέσεις φωσφατιλχολίνης συνοδεύονται από άμεσο καύσο (διάρκειας περίπου 30 λεπτών), ερύθημα, οίδημα, (διάρκειας περίπου δύο ημερών), παροδική κνίδωση, ποικίλης βαρύτητας κνησμό, εκχυμώσεις έως και αιματώματα.<sup>17</sup> Η τοπική ευαισθησία και το ήπιο οίδημα μπορεί να επιμείνουν για εβδομάδες.<sup>17</sup> Μικρά υποδόρια οζίδια δημιουργούνται στα σημεία των ενέσεων, τα οποία υποχωρούν μέσα σε ένα περίπου μήνα. Επιφανειακή έγχυση του υλικού μπορεί να οδηγήσει σε έλκωση ενώ έγχυση ενδομυϊκά συνοδεύεται από άλγος που επιμένει για κάποιες ημέρες.<sup>17</sup> Οι τυχόν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αξιολογηθεί διεξοδικά σε ανθρώπους.<sup>17</sup> Περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την εξακρίβωση της ασφάλειάς τους, ενώ η αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία της κυτταρίτιδας, δεν έχει επιβεβαιωθεί.<sup>1,12,17</sup> Κλινικές μελέτες χορήγησης των δύο ουσιών σε συνδυασμό και μεμονωμένα αναμένονται.<sup>17</sup> Καθώς έχουν χρησιμοποιηθεί για γλυπτική σώματος με σκοπό την αφαίρεση εντοπισμένων συλλογών λίπους, πρέπει να διαφοροποιηθούν από θεραπείες, που στοχεύουν στην απομάκρυνση της κυτταρίτιδας.<sup>19</sup>

Η αλλαντική τοξίνη Α, σε μελέτη του 2006 με τον εύλογο τίτλο "Botulinum toxin injections to reduce adiposity: possibility or fat chance",<sup>27</sup> χρησιμοποιήθηκε με βάση την παρατήρηση ότι η απονεύρωση του λιπώδους ιστού προκαλεί λιποατροφία. Η χρήση της για την θεραπεία της κυτταρίτιδας δεν συστήνεται.

## Τοπικά σκευάσματα

Πολυάριθμα είναι τα τοπικά σκευάσματα που προτείνονται για την τοπική θεραπεία της κυτταρίτιδας<sup>3</sup> χωρίς να υπάρχουν μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητά τους με αντικειμενικά κριτήρια. Ανάμεσα σε αυτά, συχνότερα αναφέρονται οι ξανθίνες (αμινοφυλλίνη, καφεΐνη, θεοφυλλίνη), τα ρετινοειδή, το γαλακτικό οξύ και βότανα. Πολλά από τα συστατικά σκευασμάτων κατά της κυτταρίτιδας που βρίσκουμε στο εμπόριο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.



Σε μελέτη του 2000 από τον Sainio,<sup>28</sup> εξετάστηκαν 32 προϊόντα που περιείχαν 263 συστατικά. Η καφεΐνη ήταν ανάμεσα στα πιο κοινά συστατικά και αναφερόταν ως δραστική ουσία. Όλα τα προϊόντα περιείχαν άρωμα. Περίπου το ένα τέταρτο από τα συστατικά αυτά είναι γνωστά αλλεργιογόνα.<sup>28</sup> Σε μελέτη του 2007 από τον Luri, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της καφεΐνης στην μικροκυκλοφορία και στο οίδημα μπρών και γλουτών με τη χρήση orthogonal polarization spectral imaging.<sup>10</sup> Μετά από ένα μήνα χρήσης του τοπικού προϊόντος που περιείχε 7% καφεΐνη, η μικροκυκλοφορία δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά αν και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της περιμέτρου των μπρών στην πλειοψηφία των ασθενών. Η καφεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί και στην μεσοθεραπεία κατά της κυτταρίτιδας όπου αναφέρεται ότι αυξάνει την λιπόλυση.<sup>18</sup> Από τις άλλες ξανθίνες η μόνη που έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες είναι η αμινοφυλλίνη, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, που έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία του άσθματος και σαν διουρητικό με δράση στους υποδοχείς των β<sub>2</sub> αναστολέων.<sup>1</sup> Η χρήση της στη μεσοθεραπεία στηρίζεται στο ότι προκαλεί λιπόλυση.<sup>12</sup> Σαν τοπική θεραπεία έχει βρεθεί αναποτελεσματική<sup>1,29,30</sup> όπως και η θεοφυλλίνη.<sup>12</sup>

Άλλη μια ουσία που έχει αξιολογηθεί σε επιστημονικές μελέτες είναι η ρετινόλη. Η χρήση της βασίζεται στη υπόθεση αποδυναμωμένου χορίου που επιτρέπει στον υπερτροφικό λιπώδη ιστό να προβάλλει προς την επιδερμίδα. Σε σχετική μελέτη από τον Kligman,<sup>31</sup> η τοπική χρήση ρετινόλης δύο φορές την ημέρα βρέθηκε ότι βελτιώνει την εμφάνιση της κυτταρίτιδας. Σε αυτή την μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικά μέσα αξιολόγησης. Σε άλλη μελέτη του 2000 από τον Pierard,<sup>32</sup> η τοπική ρετινόλη χρησιμοποιήθηκε σε γυναίκες με ήπια δυσμορφία. Βρέθηκε βελτίωση στις γυναίκες με λανθάνουσα κυτταρίτιδα, ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση σε αυτές με κλινικά έκδηλη κυτταρίτιδα. Η κύρια αλλαγή που αποδόθηκε στην ρετινόλη, ήταν η αύξηση 2-5 φορές στον αριθμό των XIIIa+ δενδροκυττάρων του χορίου και των ινωδών διαφραγματίων του υποδόριου ιστού. Παρότι η χρήση της είναι εύλογη, είναι δύσκολο να προτείνουμε την ρετινόλη σαν αποτελεσματική θεραπεία κατά της κυτταρίτιδας χωρίς μελέτες με αντικειμενικά μέσα αξιολόγησης του αποτελέσματος.<sup>12</sup>

Το φυτικό προϊόν Cellasene, περιέχει πολλά συστατικά βοτάνων. Σε μελέτη του 1999,<sup>33</sup> η χρήση του βρέθηκε αναποτελεσματική ενώ 7 από τις 9 γυναίκες που το χρησιμοποιούσαν κέρδισαν βάρος.

Το γαλακτικό οξύ θεωρείται ότι δρα βελτιώνοντας

την κεράτινη στιβάδα και μειώνοντας έτσι την εικόνα της κυτταρίτιδας. Δεν αποδεικνύεται ευεργετική του δράση σε επιστημονική μελέτη.<sup>12</sup>

Ο Hexsel σε εργασία του 2005, τονίζει ότι η όποια δράση των βοτανικών σκευασμάτων κατά της κυτταρίτιδας, εξαρτάται από την διαθεσιμότητα του πιθανολογούμενου ως ενεργού συστατικού τοπικά, την συγκέντρωση του δραστικού συστατικού στο σκεύασμα και τα ιδιαίτερα βιοχημικά χαρακτηριστικά της κάθε δραστικής ουσίας.<sup>34</sup> Έτσι καταλήγουν ότι οι μέθοδοι εκχύλισης των βοτάνων και η τυποποίηση των σκευασμάτων είναι απαραίτητη για να υπάρχει σταθερή ποιότητα και η όποια υποσχόμενη δράση. Επίσης τονίζουν ότι επιστημονική έρευνα είναι απαραίτητη για να καθοριστούν οι ιδανικές συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών σε κάθε παρασκευάσμα.<sup>34</sup>

## Μηχανικά μέσα

Αναφερόμαστε κυρίως στην endermologie, μια από τις εγκεκριμένες από το FDA μεθόδους αντιμετώπισης της κυτταρίτιδας.<sup>12</sup> Η μέθοδος βασίζεται στην υπόθεση της βλάβης μικροκυκλοφορίας και της ιδιαίτερης αρχιτεκτονικής του υποδόριου ιστού.<sup>1</sup> Η endermologie ES1 (LPG Systems, Valence, France) χρησιμοποιεί πλεκτρικό μηχανήμα χειρός. Καθώς αυτό κινείται στις περιοχές κυτταρίτιδας, πτυχές του δέρματος και του υποκείμενου λίπους αναρροφώνται από το μηχανήμα και μαλάζονται μεταξύ δύο περιστρεφόμενων ρολλών. Η δράση αυτή αναφέρεται ότι βοηθά στην βελτίωση της λεμφατικής κυκλοφορίας και στην λύση των ινωδών διαφραγματίων του υποδόριου ιστού.<sup>1,12</sup> Η θεραπεία προτείνεται δύο φορές την εβδομάδα με διάρκεια θεραπείας από 10- 45 λεπτά σε κάθε επίσκεψη και είναι δημοφιλής παρά το υψηλό της κόστος, χωρίς όμως να υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της.<sup>1,2,30</sup> Σε σχετική μελέτη, παρά την υποκειμενική αίσθηση βελτίωσης κάποιων ασθενών, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση από παραμέτρους όπως η μέτρηση περιμέτρου μπρού, ενώ θεωρήθηκε ότι η απώλεια βάρους και η δίαιτα ήταν οι βασικοί λόγοι βελτίωσης. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η θεραπεία αυτή δεν είναι αποτελεσματική αν και δέχτηκαν κριτική λόγω της μικρής χρονικής διάρκειας της θεραπείας (10 λεπτά). Σύμφωνα με τους οπαδούς της μεθόδου, η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 15- 20 λεπτά.<sup>1,12</sup>

## Οπτικά μέσα

Τα lasers είναι η νέα τάση για την θεραπεία της

κυτταρίτιδας. Δύο είναι τα εγκεκριμένα από το FDA μηχανήματα. Το VelaSmooth (Syneron Medical Ltd, Yokneam, Israel) και το TriActive (Cynosure, Inc, Chelmsford, MA).

Το **VelaSmooth** συνδυάζει μηχανική αναρρόφηση (μασάζ), ραδιοσυχνότητα (radiofrequency- RF) και 700 nm υπέρυθρη ακτινοβολία (infrared radiofrequency- IR) για την θεραπεία της κυτταρίτιδας.<sup>35,36,37</sup> Αρκετές μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της υφής του δέρματος και της κυτταρίτιδας με χρήση φωτογραφικής συγκριτικής απεικόνισης, μετά από μια σειρά από συνεδρίες, δύο φορές την εβδομάδα, για 4-6 εβδομάδες.<sup>35,36</sup> Φαίνεται πως το μηχανικό μασάζ επιδρά στην κυκλοφορία προκαλώντας αγγειοδιαστολή και βελτίωση της λεμφατικής κυκλοφορίας, ενώ οι RF και IR, προκαλούν νεοκολλαγένωση, σύσπαση του κολλαγόνου και ελεγχόμενη φλεγμονή των υπό θεραπεία περιοχών. Ήπια έκπτωση του αποτελέσματος παρατηρήθηκε 6 μήνες μετά την θεραπεία.<sup>36</sup> Από πρακτική άποψη, 8 ή περισσότερες συνεδρίες είναι απαραίτητες και μετά μία ανά μήνα για να διατηρηθεί και να βελτιωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.<sup>36</sup>

Το **TriActive** χρησιμοποιεί μασάζ με 810 nm διοδικό laser και έχει δείξει θετικά αποτελέσματα μετά από 12 συνεδρίες (δύο την εβδομάδα).<sup>36,37</sup> Σε άλλη αναφορά προτείνεται τρεις φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα για 5 εβδομάδες.<sup>1</sup>

Έρευνα έχει δείξει ότι χαμηλής ενέργειας laser έχουν ικανότητες επούλωσης πληγών (wound healing) καθώς επηρεάζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ερυθροκύτταρα και το κολλαγόνο.<sup>37</sup> Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητά τους, παρά μόνο σημειώνεται ως συχνότερη παρενέργεια του VelaSmooth η εμφάνιση εκχυμώσεων.<sup>37</sup>

Δυστυχώς, στην βιβλιογραφία λείπουν μελέτες αξιολόγησης των μεθόδων αυτών με αντικειμενικά κριτήρια. Οι άμεσες παρενέργειές τους είναι ελάχιστες και αποτελούνται από ήπιο παροδικό ερύθημα και οίδημα.<sup>36,37</sup> Δεν αναφέρονται μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ουλές, δυσχρωμίες ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας.<sup>36,37</sup> Όπως πάντα αναφέρεται ως σημαντική η επιλογή των ασθενών σε σχέση με τις προσδοκίες του αποτελέσματος. Ενώ τα συστήματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανεξάρτητα από το χρώμα δέρματος, αποκλείονται ασθενείς με διαβήτη, θρομβοεμβολική νόσο, στην κύηση και τη γαλουχία.<sup>36,37</sup> Πρέπει να λαμβάνεται ιστορικό προηγούμενης θεραπείας για την κυτταρίτιδα.<sup>36,37</sup> Η θε-

ραπεία στην περίπτωση δέρματος που φλεγμαίνει, νοσεί ή είναι μαυρισμένο θα πρέπει να αποφεύγεται για τον κίνδυνο μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης.<sup>36</sup>

Ένα νέο μηχανήμα υπό ιατρική δοκιμή είναι το Accent; Orion Lasers Inc, Israel. Αυτό χρησιμοποιεί μονοπολική ραδιοσυχνότητα και αναμένεται να έχει τα ίδια αποτελέσματα με τα προαναφερθέντα συστήματα.<sup>36</sup>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κυτταρίτιδα είναι ένα ορμονοεξαρτώμενο φυλετικό χαρακτηριστικό.<sup>38,39</sup> Παρουσιάζεται σε διάφορους βαθμούς στην συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών μετά την εφηβεία. Μια ενδιαφέρουσα αναλογία είναι η ανδρογενετική αλωπεκία με τη διαφορά ότι στην περίπτωση της τελευταίας υπάρχουν δοκιμες θεραπευτικές προτάσεις που στηρίζονται σε γόνιμες ιατρικές έρευνες. Αντίθετα, στην περίπτωση της κυτταρίτιδας, η έλλειψη επιστημονικής ενασχόλησης έχει σαν αποτέλεσμα την ελλιπή κατανόηση της αιτιοπαθογένειας με επίπτωση στην θεραπευτική προσέγγιση. Τελευταία, εντείνονται οι έρευνες που αφορούν στον λιπώδη ιστό και το ενδοθήλιο. Νέες ειδικότητες όπως η αισθητική ενδοκρινολογία<sup>40</sup> αναπτύσσονται με σκοπό να αντιμετωπίσουν με ενδοκρινολογικές μεθόδους ορμονοεξαρτώμενες παθήσεις όπως η παχυσαρκία, η ακμή και η κυτταρίτιδα. Παράλληλα, καινούργιες ελπιδοφόρες τεχνολογίες όπως τα οπτικά μέσα, παλιότερες θεραπευτικές προτάσεις, αλλά και οι συνδυασμοί παλιών και νέων μεθόδων θα πρέπει να αξιολογηθούν για την αποτελεσματικότητά τους με τυποποιημένες μεθόδους αντικειμενικής αξιολόγησης, όπως ο υπέρηχος υψηλής συχνότητας και η μαγνητική τομογραφία. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την διασφάλιση της ασφάλειας και της εξακρίβωσης της αποτελεσματικότητας πολυσυζητημένων ουσιών, όπως η φωσφατιλχολίνη και η δεοξυχοληνάση. Επίσης χρήσιμες θα είναι μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών, τόσο για την καλύτερη αξιολόγηση του αποτελέσματος, όσο και για την δημιουργία αποτελεσματικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mathew M Avram. Cellulite: a review of its physiology and treatment. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6:181-185.

2. Franchi J, Pellicier F, Andre P, et al. The adipocyte in the history of slimming agents. *Pathol Biol (Paris)*. 2003; 51:244-7.
3. Rossi ABR, Verganini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:251-62.
4. NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol*. 2004; 22:303-9.
5. Rosenbaum M, Prieto V, Hellmer J, et al. An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:1934-9.
6. Querleux B, Cornillon C, Jolivet O, et al. Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy: Relationships with sex and presence of cellulite. *Skin Res Technol* 2002; 8:118-124.
7. Mole B, Blanchemaison P, Elia D et al. High frequency ultrasonography and celluscore: an improvement in the objective evaluation of cellulite phenomenon. *Ann Chir Plast Esthet*. 2004; 49:387-95.
8. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V et al. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 2004; 10(3):161-8.
9. Smalls LK, Lee CY, Whitestone J et al. Quantitative model of cellulite: three-dimensional skin surface topography, biophysical characterization, and relationship to human perception. *J Cosmet Sci* 2005; 56(2):105-20.
10. Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C et al. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(2):102-7.
11. Smalls LK, Hicks M, Passeretti D, et al. Effect of weight loss on cellulite: gynoid lypodystrophy. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118(2):510-6.
12. Van Vliet M, Ortiz A, Avram MM et al. An assessment of traditional and novel therapies for cellulite. *J Cosmet Laser Ther*. 2005; 7:7-10.
13. Adamo C, Mazzocchi M, Rossi A et al. Ultrasonic liposculpturing: extrapolations from the analysis of in vivo sonicated adipose tissue. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(1): 220-6.
14. Gasparotti M. Superficial liposuction: a new application of the technique for aged and flaccid skin. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16(2):141-53.
15. Hexsel DM, Mazzuco R. Subcision: a treatment for cellulite. *Int J Dermatol* 2000; 39(7):539-44.
16. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *International Journal of Cosmetic Science*. 2006; 28:157-167.
17. Rotunda AM, Kolodney M. Mesotherapy and Phosphatidylcholine Injections: Historical Clarification and Review. *Dermatol Surg* 2006; 32(4):465-480.
18. Rotunda AM, Avram MM, Avram AS. Cellulite: is there a role for injectables? *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7:147-154.
19. Marco-Bonnet J, Beylot-Barry M, Texier-Maugein J et al. *Mycobacterium bovis* BCG cutaneous infections following mesotherapy: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129(5 Pt 1):728-31.
20. Tan J, Rao B. Mesotherapy-induced panniculitis treated with dapsone: case report and review of reported adverse effects of mesotherapy. *J Cutan Med Surg* 2006; 10(2):92-5.
21. Lee DP, Chang SE. Subcutaneous nodules showing fat necrosis owing to mesotherapy. *Dermatol Surg* 2005; 31(2):250-1.
22. Bessis D, Guillhou JJ, Guillot B. Localized urticaria pigmentosa triggered by mesotherapy. *Dermatology* 2004; 209(4):343-4.
23. Rosina P, Chierigato C, Miccolis D et al. Psoriasis and side-effects of mesotherapy. *Int J Dermatol* 2001; 40(9):581-3.
24. Colon-Soto M, Peredo RA, Vila LM. Systemic lupus erythematosus after mesotherapy with acetyl-L-carnitine. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(5):261-2.
25. Brandao C, Fernandes N, Mesquita N et al. Abdominal haematoma- a mesotherapy complication. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(5):446.
26. Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7(1):17-9.
27. Lim EC, Seet RC. Botulinum toxin injections to reduce adiposity: possibility or fat chance? *Med Hypotheses* 2006; 67(5):1086-9. Epub 2006 May 22.
28. Sainio EL, Rantanen T, Kanerva L. Ingredients and safety of cellulite creams. *Eur J Dermatol*. 2000; 10(8):596-603.
29. Dickinson BI, Gora-Harper ML. Aminophylline for cellulite removal. *Ann Pharmacother* 1996; 30(3):292-3.
30. Collis N, Elliot LA, Sharpe C et al. Cellulite treatment: a myth or a reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophylline. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(4):1110-4.
31. Kligman AM, Pagnoni A, Stoudemeyer. Topical retinol improves cellulite. *J Dermatol Treat*. 1999; 10:119-25.
32. Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Henry F et al. Arandomized, placebo-controlled trial of topical retinol in the treatment of cellulite. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(6):369-74.
33. Lis-Balchin M. Parallel placebo-controlled clinical study of a mixture of herbs sold as a remedy for cellulite. *Phytother Res*. 1999; 13(7):627-9.
34. Hexsel D, Orlandi C, Zechmeister do Prado D. Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *Dermatol Surg* 2005; 31(7 Pt 2):866-72.
35. Sadick N, Magro C. A study evaluating the safety and efficacy of the VelaSmooth system in the treatment of cellulite. *J Cosmet Laser Ther* 2007; 9(1):15-20.
36. Alster TS, Tehrani M. Treatment of cellulite with optical devices: An overview with Practical Considerations. *Lasers Surg Med* 2006; 38:727-730.
37. Nootheti PK, Magpantay A, Yosowitz G et al. A single center, randomized, comparative, prospective clinical study to determine the efficacy of the velasmooth system versus the TriActive system for the treatment of cellulite. *Lasers in surgery and medicine* 2006; 38:908-912.

38. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A- adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1869-78.
39. Dieudonne MN, Leneuve MC, Giudicelli Y et al. Evidence for functional estrogen receptor alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *Am J Cell Physiol.* 2004; 286(3):C655-61.
40. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM et al. Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(6):431-41.

---

**Αλληλογραφία: Α. Ροζάκου**

*Β' Κλινική Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας*

*Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"*

*e-mail: rozakou@gmail.com*





ΕΛΒΕΤΙΚΟ ΠΡΟ

Προστασία all... Daylong

spirig

**Daylong actinica**



**Daylong extreme 50+**



 **Daylong**

**Daylong Kids 30**



**Daylong 25 Ultra**



**Daylong 16**



Καρτσιβάνη 6, Τ.Κ. 175 64 Π. Φάληρο,  
Τηλ.: 2130 175064, Fax.: 210 92 38 675





# Το Protopic® ελέγχει τον κνησμό και δαμάζει το έκζεμα

Σε συσκευασίες  
των 30gr και 60gr  
**NEO**



### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Protopic 0,03% αλοιφή, Protopic 0,1% αλοιφή. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1g αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,03%). 1g αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,1%).

**ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κίτρινη. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ Θεραπευτικές ενδείξεις.** Protopic 0,03% αλοιφή: Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) τα οποία δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθητο στις μακρολίδες γενικώς, στην tacrolimus ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν συστασιογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένιο (PUVA). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθειες ή προκακοήθειες. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να είναι κενές. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [επιθητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλίδος έρση], ανεμειλογοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάπνωσης ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήθειες). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus, έναν αναστολέα καλκινερινής. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλκινερινής έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής tacrolimus. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με tacrolimus) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λεμφώματα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοσυρρίνωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να αποκοπασθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίθεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίθεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στο χέρι. Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρακτική ανεπάρκεια. Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της tacrolimus. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενικευμένη ερυθροδερμία δεν έχει εξετασθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιο τύπου ερεθισμού του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακακτίδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότερες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) ή σπάνιες (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής. Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [επιθητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλίδος έρση], ανεμειλογοειδές εξάνθημα Kaposi). **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Συχνές: Θυλακίτιδα, κνησμός. Όχι συχνές: Ακμή. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Συχνές: Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραίσθησία, αίσθημα καύσου). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου δερματικού και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002. Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61€ 0,03% 30g αλοιφή, 42,82€ 0,1% 30g αλοιφή, 70,81€ 0,03% 60g αλοιφή, 79,23€ 0,1% 60g αλοιφή.

μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) τα οποία δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθητο στις μακρολίδες γενικώς, στην tacrolimus ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν συστασιογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένιο (PUVA). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθειες ή προκακοήθειες. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να είναι κενές. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [επιθητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλίδος έρση], ανεμειλογοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάπνωσης ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήθειες). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus, έναν αναστολέα καλκινερινής. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλκινερινής έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής tacrolimus. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με tacrolimus) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λεμφώματα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοσυρρίνωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να αποκοπασθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίθεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίθεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στο χέρι. Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρακτική ανεπάρκεια. Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της tacrolimus. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενικευμένη ερυθροδερμία δεν έχει εξετασθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιο τύπου ερεθισμού του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακακτίδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότερες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) ή σπάνιες (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής. Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [επιθητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλίδος έρση], ανεμειλογοειδές εξάνθημα Kaposi). **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Συχνές: Θυλακίτιδα, κνησμός. Όχι συχνές: Ακμή. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Συχνές: Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραίσθησία, αίσθημα καύσου). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου δερματικού και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002. Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61€ 0,03% 30g αλοιφή, 42,82€ 0,1% 30g αλοιφή, 70,81€ 0,03% 60g αλοιφή, 79,23€ 0,1% 60g αλοιφή.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα Astellas Pharmaceuticals AEBE



Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.  
Θουκυλίδου 1  
14565 Αγ. Στέφανος  
Τηλ. 210 818 9900 Φαξ 210 818 9960  
www.astellas.com