

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXENATE % 0.1 krem

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her 1 g EXENATE, 1 mg metilprednisolon aseponat (% 0.1) içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Her 1 g EXENATE’ta;

Gliserol monostearat	91.7 mg
Setostearil alkol	108.3 mg
Gliserol (% 85)	45.7 mg
Bütihidroksitoluen	1.7 mg
Benzil alkol	10.0 mg
Disodyum edetat	1.7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz renkte, homojen kremdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Endojen ekzema (atopik dermatit, nörodermatit), kontakt ekzeması, dejeneratif ekzema, dishidrotik ekzema, nummüler ekzema, sınıflandırılmayan ekzema, pediyatrik ekzema.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

EXENATE genel olarak günde bir kez ince bir tabaka halinde hastalıklı deriye sürülür.

Kullanım süresi genel olarak yetişkinlerde 12 haftayı aşmamalıdır.

##### Uygulama şekli:

Haricen hastalıklı deriye sürülerek kullanılır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Metilprednisolon aseponatın böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı araştırılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

EXENATE, infantlarda, çocuklarda veya adolesanlarda kullanıldığında doz ayarlaması gerekli değildir.

Çocuklarda kullanım süresi genellikle 4 haftayı aşmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Metilprednisolon aseponatın yaşlı hastalarda kullanımı araştırılmamıştır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Tedavi alanında tüberküloz veya sfiliz lezyonu bulunduğu; tedavi edilecek bölgede viral hastalıklar (örn: varicella, herpes zoster), rozasea, perioral dermatit, deride ülser, akne vulgaris, atrofik deri hastalıkları bulunduğu veya aşı sonrası deri reaksiyonları gözlemlenmişse kontrendikedir.

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bakteriyel enfekte olmuş deri hastalıkları ve/veya mantar enfeksiyonlarında, ayrıca spesifik ek bir tedavi gereklidir.

EXENATE'ın uzun süreli kullanımına bağlı olarak deride aşırı kuruma olursa, tercih daha yüksek yağ içeriğine sahip bir formülasyondan yana kullanılmalıdır (EXENATE pomat).

EXENATE kullanılırken, gözlerle, açık derin yaralarla ve mukoza ile temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Metilprednisolon aseponat yağlı pomat ile geniş alanların oklüzif olmayan tedavisinden (deri yüzeyinin % 40-90'ı kadar) sonra bile; çocuklarda adrenokortikal fonksiyon bozukluğu gözlenmemiştir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde % 60 deri yüzeyine, oklüzif koşullar altında 22 saat boyunca metilprednisolon aseponat pomat uygulamasının ardından plazma kortizol seviyesinde supresyon ve sirkadiyen ritimler üzerinde etki gözlenmiştir.

Topikal kortikosteroidlerin özellikle kapalı pansuman koşullarında, uzun süreli veya geniş bir alana yoğun olarak uygulanmaları yan etki riskini belirgin bir şekilde artırır. Çocuk bezlerinin oklüzif olabileceğine dikkat edilmelidir.

Sistemik kortikoidlerde olduğu gibi, lokal kortikoidlerin kullanılması ile de (örn. uzun süre yüksek doz veya geniş bir alana tatbik edilmeleri, kapalı pansuman veya göz çevresindeki deriye uygulanmaları sonucu) glökom gelişebilir.

EXENATE'ın içerisindeki iki yardımcı madde (setostearil alkol ve bütihidroksitoluen) lokal deri reaksiyonlarına (ör. kontakt dermatit) sebep olabilir. Bütihidroksitoluen gözlerde ve mukus membranlarında da iritasyona sebep olabilir.

EXENATE krem gliserol içermektedir. Dozu ve uygulama yolu nedeniyle herhangi bir yan etki beklenmez.

EXENATE krem her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir. Dozu ve uygulama yolu nedeniyle herhangi bir yan etki beklenmez.

EXENATE krem benzil alkol içermektedir. Dozu ve uygulama yolu nedeniyle herhangi bir yan etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Metilprednisolon aseponatın doğum kontrol yöntemlerine etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Metilprednisolon aseponatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Metilprednisolon aseponat, hayvanlarla yapılmış deneysel çalışmalarda embriyotoksik ve/veya teratojenik etki göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). Genellikle kortikoid içeren topikal preparatlar gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır. Özellikle gebelikte geniş alanların tedavisinden, uzun süreli kullanımdan veya kapalı pansumandan kaçınılmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, gebeliklerinin ilk trimestrinde sistemik glukokortikoidler ile tedavi edilen kadınların çocuklarında yarı damak görülmeye riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir.

EXENATE ile tedavinin klinik endikasyonu gebelerde dikkatle gözden geçirilip, yarar ve riskleri bakımından özenle tartılmalıdır. Özellikle geniş alanların tedavisinden ya da uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Sıçanlarda metilprednisolon aseponatın süt yoluyla yenidoğanlara geçtiği pratikte görülmemiştir. Metilprednisolon aseponatın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, sistemik olarak uygulanan kortikosteroidlerin insan sütünde saptandığı bildirilmiştir. Topikal uygulanan metilprednisolon aseponat formülasyonlarıyla, metilprednisolon aseponatın insan sütünde saptanabilir miktarlarda bulunmasına yetecek oranda sistemik emilime neden olup olmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, emziren kadınlarda EXENATE uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Emziren kadınların memelerine tatbik edilmemelidir. Laktasyon döneminde geniş alanlara tedavi uygulamasından, uzun süreli kullanımdan ve kapalı pansumandan kaçınılmalıdır.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EXENATE'ın araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren hiçbir veri yoktur.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, metilprednisolon aseponat ile en sık gözlemlenen yan etkiler uygulama bölgesinde yanma hissi ve kaşıntıdır.

Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Uygulama bölgesinde yanma hissi, kaşıntı

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde kuruluk, eritem, veziküller, folikülit, kızarıklık, döküntü parestezi

Seyrek: Uygulama bölgesinde selülit, ödem, iritasyon

##### İmmün sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

##### Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Piyoderma, deride çatlaklar, fissürler, telanjyektaziler, deride atrofi, deride mantar enfeksiyonu, akne

Topikal uygulama için olan diğer kortikoidlerle olabileceği gibi, aşağıdaki lokal yan etkiler oluşabilir: Deride atrofi, deride stria, uygulama bölgesinde folikülit, hipertrikoz, telanjyektazi, perioral dermatit, deride renk değişikliği ve formülasyondaki bileşenlere karşı alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Kortikoid içeren topikal preparatlar uygulandığında emilime bağlı olarak sistemik etkiler ortaya çıkabilir.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, kremin deriye bir defalık fazla doz uygulamasını (emilime elverişli şartlarda geniş bir yüzeye uygulama) veya yanlışlıkla ağızdan alınmasını takiben akut bir intoksikasyon riskini göstermemektedir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler, potent (grup III)

ATC kodu: D07AC14

Topikal uygulamayı takiben, EXENATE iltihabi ve alerjik deri reaksiyonların yanısıra hiperproliferasyon ile seyir eden süreçleri de baskılayarak, objektif semptomları (eritem, ödem, sulanma) ve subjektif şikayetleri (kaşıntı, yanma, ağrı) geriletir.

Metilprednisolon aseponat'ın intraselüler glukokortikoid reseptörlerine bağlandığı ve özellikle bunun ciltteki esterinin parçalanma reaksiyonundan sonra oluşan ana metabolit 6α-metilprednisolon-17-propionat için de geçerli olduğu bilinmektedir.

DNA'nın bazı bölgelerine bağlanan steroid reseptör kompleksi, bir seri biyolojik etki oluşumunu tetikler.

Steroid reseptör kompleksinin bağlanması, makrokortin sentezinin indüklenmesi ile sonuçlanır. Makrokortin, araşidonik asit serbestlenmesini ve böylece prostaglandinler, lökotrienler gibi enflamasyon medyatörlerinin oluşumunu inhibe eder.

Glukokortikoidlerin immünoşüpresif etkisi, şimdiye kadar tam olarak anlaşılmamış olan sitokin sentezi inhibisyonu ve antimitotik etki ile açıklanabilir.

Vazodilatasyon yapan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu ve adrenalinin vazokonstriktif etkisinin potansiyalize edilmesi, glukokortikoidlerin vazokonstriktif etkisi ile sonuçlanır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Emilim: Metilprednisolon aseponat tüm formülasyonlardan cilde geçebilir.

Topikal kortikoidin perkutan absorpsiyon oranı ve derecesi; bileşiğin kimyasal yapısı, ilacın bileşimi, ilaç içerisinde bileşiğin konsantrasyonu, maruz kalma koşulları (tedavi bölgesi, maruz kalma süresi, açık veya oklüzif) ve derinin durumu (deri hastalığının türü ve şiddeti, anatomik bölge vs.) gibi faktörlere bağlıdır.

Metilprednisolon aseponatın stratum korneum çıkarılarak hasar verilmiş olan deriye uygulanması sonucunda perkutan absorpsiyon belirgin oranda daha yüksek olmuştur (dozun % 13-27'si). Yetişkin psöriyatik ve atopik hastalarda metilprednisolon aseponat'ın yağlı pomat formundan perkutan absorpsiyonu yaklaşık % 2.5 bulunmuştur.

Dağılım: Stratum korneum ve canlı derideki konsantrasyon, dıştan içe doğru azalmaktadır.

Bivotransformasyon: Metilprednisolon aseponat, epidermis ve dermiste ana metaboliti olan ve kortikoid reseptörüne daha sıkı bağlanan, 6α-metilprednisolon-17-propionat'a hidroliz edilir. Bu hidroliz derideki "biyoaktivasyona" işaret eder.

Sistemik dolaşıma ulaştıktan sonra metilprednisolon ana metaboliti 6α-metilprednisolon-17-propionat hızla glukuronik aside bağlanır ve sonuçta inaktive olur.

Eliminasyon: Metilprednisolon aseponatın metabolitleri (ana metabolit: 6α-metilprednisolon-17-propionat-21-glukuronid) 16 saatlik bir yarılanma ömrü ile başlıca böbrek yoluyla elimine edilmektedir. İntravenöz uygulamayı takiben, <sup>14</sup>C-işaretli maddenin itrahi, 7 gün içinde idrar ve

dışkı yoluyla tamamlanmaktadır. Vücutta herhangi bir etken madde ya da metabolit birikimi oluşmamaktadır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sistemik toleransı değerlendirmek için, tekrarlanan subkutan ve dermal uygulamalarla yapılan çalışmalarda, metilprednisolon aseponat tipik bir glukokortikoid etki profili göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak, metilprednisolon aseponatın terapötik kullanımını takiben, tipik glukokortikoid yan etkileri dışında başka bir etki, geniş alanlara uygulama ve/veya oklüzif tedavi gibi uç koşullarda dahi beklenmez.

Metilprednisolon aseponat ile gerçekleştirilen embriyotoksisite çalışmaları, diğer glukokortikoidler için tipik olan sonuçları vermiştir; yani uygun test sisteminde embriyoletal ve/veya teratojenik etkileri oluşmuştur. Bu bulgular ışığında, EXENATE gebelik esnasında reçetelenirken özel dikkat gerektirmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, "4.6. Gebelik ve laktasyon" bölümünde özetlenmiştir.

Gerek bakteri ve memeli hücrelerinin gen mutasyonu taramasına ilişkin *in vitro* çalışmalar, gerekse kromozom ve gen mutasyonu taramasına ilişkin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, metilprednisolon aseponatın herhangi bir genotoksik potansiyeli olduğunu göstermemiştir.

Metilprednisolon aseponat kullanılarak spesifik tümör oluşumu çalışması yürütülmemiştir. Yapı, farmakolojik etki mekanizması ile ilgili bilgiler ve uzun süre uygulama ile sistemik tolerans çalışmalarından elde edilen sonuçlar, tümör oluşum riskinde bir artış olabileceğine dair bir bulgu vermemektedir. EXENATE'in tavsiye edilen kullanım şartlarına uyulduğu takdirde dermal uygulaması sonucunda sistemik immünosupresif etkiye ulaşılmadığından, tümör oluşumuna yönelik bir etkisinin olması beklenmemektedir.

Metilprednisolon aseponat formülasyonlarının cilt ve mukoza üzerindeki lokal tolerans çalışmalarında, glukokortikoidlerin bilinen lokal yan etkilerinden başka bir bulgu kaydedilmemiştir.

Kobaylarda yapılan çalışmalarda metilprednisolon aseponatın ciltte duyarlılığı artırıcı bir etki potansiyeli görülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Desil oleat  
Gliserol monostearat  
Setostearil alkol  
Kıatı yağ (Hard fat)  
Kaprilik-kaprik-miristik-stearik trigliseridler (Softisan 378)  
Makrogol stearat  
Gliserol (% 85) (E422)  
Bütihidroksitoluen (E321)  
Benzil alkol  
Disodyum edetat  
Saf su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25  C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

30 g'lık alüminyum tp ve plastik (HDPE) kapak, karton kutu

## **6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamığ olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ő.  
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3  
Bağcılar-İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/156

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**