



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Hydrocortison-Wagner

10 mg/g kenőcs

(hidokortizon-acetát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Wagner-Pharma Gyógyszerfejlesztő, Gyártó és Forgalmazó Kft.

Kelt: 2015. december 8.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	9
II.2 Hatóanyag.....	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	12
III.2 Farmakológia.....	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV.2 Farmakokinetika	14
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság.....	15
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	16
IV.6.2 Kockázatkezelési terv.....	16
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	18
V.2 Osztályozás.....	18
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	18
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Wagner-Pharma Gyógyszerfejlesztő, Gyártó és Forgalmazó Kft.

A készítmény hatóanyaga a hidrokortizon-acetát, 10 mg grammonként.

Egyéb összetevők: folyékony paraffin és sárga vazelin.

Sárgásfehér színű, csaknem szagtalan, homogén kenőcs.

Kb. 15 g kenőcs alumínium membránnal és fehér, kiszűrőbetéttel ellátott csavaros, műanyag (PE) kupakkal lezárt, epoxi/fenol gyanta bevonattal ellátott alumínium tubusba töltve. Egy tubus dobozonként.

A Hydrocortison-Wagner kenőcs hatóanyaga a gyulladáscsökkentő kortikoszteroidok csoportjába tartozik.

A Hydrocortison-Wagner kenőcs bőrgyulladások (atópiás dermatitisz és kontakt dermatitisz) kezelésére alkalmazható.

Tudnivalók a Hydrocortison-Wagner kenőcs alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Hydrocortison-Wagner kenőcs

- annál, aki allergiás a hidrokortizon-acetátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- bőrfolytonossági hiányos területen (pl. fekély esetén);
- száj és szem körüli bőrterületen (pl. a szemhéj területén);
- vírusos eredetű bőrfertőzések (pl. akut herpesz, bárányhimlő) esetén;
- bakteriális eredetű bőrfertőzések (pl. ótvar, bőrtuberkulózis) esetén;
- gombás eredetű bőrfertőzések esetén;
- élősködők okozta bőrfertőzések (pl. rühesség) esetén;
- rosacea nevű betegségben (értágulatokkal járó gyulladással járó bőrbetegség);
- pattanások (akne) esetén.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kerülendő az elhúzó, tartós alkalmazás azonos bőrfelületen és/vagy olyan bőrfelületeken, melyek területéről jelentős mértékű felszívódás várható (pl. bőrhajlatok területén, arcon, herezacskón, pelenka és zárt kötések alatti területeken), mert a készítmény a bőr sorvadását, vagy

mellékvesekéreg elégtelenséget és egyéb mellékhatások megjelenését okozhatja. Különös óvatosság ajánlott gyermekek és idősek esetén.

Minden esetben, aki korábban ismeretlen tünetet észlel a készítmény alkalmazása során (lásd az alábbiakban leírt „Lehetséges mellékhatások” leírásban), értesítse kezelőorvosát, mert ilyenkor előfordulhat, hogy a kezelést fel kell függeszteni.

Egyéb gyógyszerek és a Hydrocortison-Wagner kenőcs

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert a gyógyszerek hatása módosulhat az egyidejű alkalmazás esetén.

A Hydrocortison-Wagner kenőcs és más szteroid tartalmú készítmény (tabletta, csepp, injekció) egy időben történő alkalmazása esetén a hatás és a mellékhatások felerősödhetnek.

Terhesség és szoptatás

Közölje orvosával, aki gyermeket vár, úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez, mivel hidrokortizon-acetát hatóanyagú készítmények alkalmazása általában nem javasolt a fent említett esetekben.

A terhesség első harmadában a Hydrocortison-Wagner kenőcs csak az anyára gyakorolt előnyök és a magzat lehetséges kockázatainak kezelőorvos általi gondos mérlegelése után alkalmazható.

Terhesség alatt kerülni kell a nagy bőrfelületen történő, vagy fedőkötés alatt alkalmazott kezelést.

Aki szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fogja csecsemőjét, feltétlenül tájékoztassa erről orvosát. A szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni a mellen és olyan bőrfelületen, mellyel a csecsemő érintkezésbe kerülhet. Szoptatás alatt kerülni kell a nagy bőrfelületen történő, vagy fedőkötés alatt alkalmazott kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre nem ismertek.

Hogyan kell alkalmazni a Hydrocortison-Wagner kenőcsöt?

A kezelőorvosa pontosan előírja, hogy hányszor kell használni a készítményt naponta.

Amennyiben orvosa másképpen nem rendeli, a szokásos adagolás: a tiszta és száraz kezelendő bőrfelületet naponta egyszer vagy kétszer vékonyan be kell kenni.

A kezelés időtartama: a Hydrocortison-Wagner kenőcs adagját és a kezelés idejét a betegség súlyossága szabja meg. Az alkalmazás idejére és módjára vonatkozóan követni kell a kezelőorvos előírásait és utasításait.

Kerülendő az elhúzódó, tartós alkalmazás azonos bőrfelületen és/vagy olyan bőrfelületeken, melyek területéről jelentős mértékű felszívódás várható (pl. bőrhajlatok területén, arcon, herezacskón, pelenka és zárt kötések alatti területeken), mert a készítmény a bőr sorvadását, vagy mellékvesekéreg elégtelenséget és egyéb mellékhatások megjelenését okozhatja. Különös óvatosság ajánlott gyermekek és idősek esetén.

A kezelés javasolt maximális időtartama: legfeljebb 10 nap, majd orvosi felülvizsgálat szükséges.

Mi történik, ha valaki az előírtnál több Hydrocortison-Wagner kenőcsöt alkalmazott?

A túladagolás tünetei nagy adagok hosszú ideig történő alkalmazása esetén léphetnek fel. Helyi és a szervezet egészére kiterjedő általános tünetekben is megnyilvánulhat a szervezetbe jutó szteroid mennyiségétől függően.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a Hydrocortison-Wagner kenőcsöt?

Aki valamely időpontban nem tudta vagy elfelejtette gyógyszerét alkalmazni, folytassa az alkalmazást az előírt módon, amint lehetséges. Soha ne alkalmazza a készítményt naponta többször, mint az előírt adagolás!

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Hydrocortison-Wagner kenőcs is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lokális szteroidok alkalmazásánál elsősorban helyi mellékhatások léphetnek fel.

A mellékhatások gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

A hidrokortizon-acetát hosszú időn keresztül és/vagy nagy felületen alkalmazva felszívódhat és az egész szervezetre kiterjedő, általános hatást fejthet ki, mely mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásához vezethet, melynek tünete lehet az étvágytalanság, hányinger, hányás, levertség, fejfájás, láz, izom- és ízületi fájdalom, hámlás, testtömeg-csökkenés és/vagy alacsony vérnyomás.

Olyan bőrfelületeken, melyek területéről jelentős mértékű felszívódás várható (pl. bőrhajlatok területén, arcon, herezacskón, pelenka és zártkötések alatti területeken), hosszú ideig történő

alkalmazás esetén bőrelvékonyodás, telangiectázia (hajszálerékből álló foltok a bőrön) és bőr-
csíkok (striák) alakulhatnak ki.

Hogyan kell a Hydrocortison-Wagner kenőcsöt tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. október 16-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10a. cikke és I. melléklet II. rész 1. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendeletben foglaltaknak megfelelő, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Hydrocortison-Wagner 10mg/g kenőcs 15g készítmény forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Wagner Pharma Kft.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése és 1. számú melléklete 2. rész 1. pontjában foglaltaknak (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) megfelelően került kiadásra. A Hydrocortison-Wagner 10mg/g kenőcs 15g készítmény hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a hidrokortizon-acetát, amely hatóanyagok legalább 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkeznek az Európai Gazdasági Térség területén.

A Hydrocortison-Wagner 10mg/g kenőcs 15g készítmény javallata: atopiás és kontakt dermatitisek.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs gyógyszerkészítmény hidrokortizon-acetátot tartalmaz hatóanyagként.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelme „jól megalapozott gyógyászati felhasználáson” alapuló beadvány.

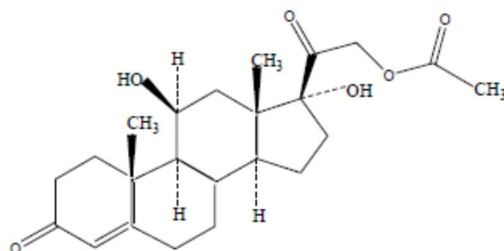
II.2 Hatóanyag

A hidrokortizon-acetát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): hidrokortizon-acetát

Kémiai név: 11 β ,17-dihidroxi-3,20-dioxopregna-4-én-21-il acetát

Szerkezet:



A hidrokortizon-acetát fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, vízmentes etanolban és diklórmetánban kevésbé oldódik. A molekula hét kiralitás-centrumot tartalmaz. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig a megfelelő izomer és azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz egy specifikált szennyezőre, gyártás-specifikus oldószer-és katalizátormaradékokra, az újravizsgálati időre és a tárolási utasításra.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a készítmény gyártás reprodukálhatóságának érdekében a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei és a CEP melléklete alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja egy forgalomba hozatali engedéllyel már rendelkező saját készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: folyékony paraffin és sárga vazelin.

A készítmény külleme: sárgásfehér színű, csaknem szagtalan, homogén kenőcs.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tétel mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylataikat benyújtották.

Csomagolás: kb. 15 g kenőcs alumínium membránnal és fehér, csavaros, lyukasztóval ellátott műanyag (PE) kupakkal lezárt, epoxi/fenol gyanta bevonattal ellátott alumínium tubusba töltve. Egy tubus dobozban.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják az 1 év lejárati időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A hidrokortizon-acetát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek következtében a készítmény terápiás haszon/kockázat arányának megítéléséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai kísérletek elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány kizárólag szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A hidrokortizon a mellékvesekéreg által termelt glükokortikoid. Antiinflammatorikus hatását úgy fejt ki, hogy csökkenti a kapillárisok permeabilitását, gátolja a leukociták és a makrofágok endothelhez tapadását, befolyásolja a makrofágok antigén-feldolgozó tevékenységét, és stabilizálja a lysosoma membránokat.

Korai vizsgálatokban nyulak és patkányok esetén, sebhen alkalmazott hidrokortizon-acetát hatására szétvált a sarjadzás (granuláció) és a hámképződés (epitelizáció) folyamata, valamint a sarjszövetképződés csökkenését figyelték meg. A szteroid-kezelés a sarjszövetben ezen felül jelentősen csökkentette a kollagén, az összfehérje, a hialuronsav, a kondroitin-szulfát a DNS és az RNS abszolút mennyiségét és koncentrációját.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyag farmakokinetikájának vizsgálatára már az 50-es években is voltak kísérletek. *Ex vivo* kísérletekben diffúziós membránon keresztül vizsgáltak hidrokortizon-acetát tartalmú hidrofíli és hidrofób helyi hatású készítmények hatóanyag-leadását és a hatóanyag permeabilitását. Az oldhatóság és a flux a hidrofób mikroemulzió esetében volt a legnagyobb, a legalacsonyabb oldékonyságot és flux értéket a kenőcs, ezt követően pedig a gél esetében mérték.

A kenőcs (és a gél) mutatkozott a legmegfelelőbbnek arra az esetre, ha a hidrokortizon-acetát hatását lokálisan, a szisztémás hatások kockázatának lehető legnagyobb mértékű kizárásával szeretnénk hasznosítani.

III.4 Toxikológia

A hidrokortizon-acetát topikális alkalmazásának toxikus hatásairól igen kevés adat áll rendelkezésre. Az egyéb alkalmazási módokkal kapcsolatban szakirodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a hidrokortizon a többi kortikoszteroidhoz képest akut szisztémás toxicitását tekintve relatíve kevésbé toxikus.

Nagyon régen felismerték, hogy a *sub cutan* adott hidrokortizon-acetát állatkísérletekben helyi (bördystrophia) és szisztémás mellékhatásokat (eosinopenia) is okozott.

Szubkrónikus, krónikus toxicitás: korai vizsgálatokban patkányok esetén 0,25%-os, 0,5%-os, illetve 1,0%-os hidrokortizon-acetát kenőccsel kezelt állatok thymusa mind abszolút módon, mind a testtömeghez viszonyítva kevesebb, mint 30%-ára csökkent a kontroll állatokéhoz képest. A különbség statisztikailag szignifikáns volt. Jelentős dózis-hatás összefüggést is igazoltak. Krónikus toxicitási vizsgálatokról a szakirodalomban nincs adat.

Reproduktív toxicitás, teratogenitás: vemhes patkányokon végzett vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a prenatális hidrokortizon-acetát expozíciónak a terhesség késői szakaszában olyan hosszú távú hatásai lehetnek a hím állatok fertilitására és szexuális viselkedésére, amelyek hiányos masculinisatióra és a központi idegrendszer hiányos defeminisatiójára utalnak. Vemhes egereken *sub cutan* alkalmazott hidrokortizon-acetát kezelést követően az embriók végtagkezdeményeiben a vénás marginális sinusok tágulata, kiterjedt distalis mesoblast-nekrózis, distalis haemorrhagia és több nekrotikus centrum alakult ki a végtagok csontozatának blastemáiban. Hasonló károsodásokat tapasztaltak a farkok végén. Egyes embrióknál a talpak deformációját észlelték. További vizsgálatokban makroszkopikus malformatiókat figyeltek meg, úgymint micromelia, állkapocs necrosis arc fissurával, szájpadhasadék, továbbá subepidermalis hólyagok a bőrön és a halántéktájon.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A benyújtott összefoglaló állítása szerint a Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs egyetlen összetevője sem tartalmaz, illetve egyetlen összetevő gyártása során sem került alkalmazásra vagy felhasználásra genetikailag módosított organizmus, illetve genetikailag módosított organizmusból származó vagy ilyen organizmus által előállított anyag.

A hidrokortizont hosszú ideje világszerte biztonságosan alkalmazzák. Az új készítmény forgalomba kerülése nem fogja jelentős mértékben terhelni a környezetet, így az EMEA/CHMP/SWP/4447/00 útmutató szerinti környezetterhelési kockázatbecslés jelen beadvány esetében nem releváns.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A legalább 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező hatóanyagok esetében a saját vizsgálatok eredményei megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesíthetőek.

A benyújtott irodalmi összefoglaló ismerteti a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait.

A Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs 15 g készítmény hatóanyaga úgy nevezett enyhe hatású szteroid. A beadvány szakirodalmi adatok feldolgozásán alapult.

A kenőcs egyes bőrbetegségek (atopiás és kontakt dermatitisek) helyi kezelésére szolgál, különleges alkalmazásra.

IV.2 Farmakokinetika

A szakirodalomból az egyéb szteroidok mellett a hidrokortizon-acetáttal kapcsolatban is ismeretes, hogy a félszilárd gyógyszerformák, így a kenőcsök vivőanyag-összetétele jelentős hatást gyakorolhat a hatóanyag bőrön át történő felszívódására. A szteroidok szolubilizálása (pl. propilén-glikollal), továbbá a felületaktív anyagok fokozzák a perkután penetrációt. A kenőcs vivőanyagok okkluzív jellege a stratum corneum hidrációján keresztül szintén növelheti a szteroid penetrációját.

A Hydrocortison Wagner 10 mg/g kenőcsben a hidrokortizon-acetát kristályos szuszpenzió formában van jelen (az irodalom szerint a klinikai vizsgálatok nagy többségében is ilyen készítményeket használtak). Az összetétel szolubilizáló hatású segédanyagot nem tartalmaz.

Az 1950-es évek elején végzett kromatográfiás és kolorimetriás vizsgálatok nem mutattak felszívódást a bőrrel sem a hidrokortizon, sem a hidrokortizon-acetát esetében, az egyértelmű lokális klinikai hatásosság mellett.

Az 1960-as évek végén végzett vizsgálatokban már kimutattak minimális felszívódást a készítmény esetében. A vizsgálatban általában a glükokortikoidok mutatták a legalacsonyabb felszívódást a bőrrel a többi szteroidhoz képest. A hidrokortizon-acetátnak 5 nap alatt mindössze a 2,55%-a szívódott fel, amely valamivel meghaladta a hidrokortizon felszívódásának mértékét (1,87%).

Más vizsgálatokban hidrokortizonnal és más bőrön át alkalmazott szteroidok esetében – felnőtteknél és gyermekeknél – leírták a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely szuppresszióját, amely szisztémás mellékhatás.

A hidrokortizon-acetát minimális mértékben szívódik fel az ép bőrfelületről. Elviekben nem zárható ki, hogy a Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs hidrokortizon-acetát hatóanyag-tartalma adott körülmények között szisztémás mellékhatásokat okozzon, bár ennek gyakorlati valószínűsége nagyon csekély.

IV.3 Farmakodinámia

A hidrokortizon-acetát gyulladásgátló, viszketéscsillapító és érszűkítő hatású. A glükokortikoidok gyulladáscsökkentő hatásukat csoportjellemzőként úgy fejtik ki, hogy csökkentik a gyulladással szövetben a kapillárisok permeabilitását, gátolják a leukociták és a makrofágok endothelhez tapadását, gátolják a prosztaglandin-szintézist, befolyásolják a makrofágok antigén-feldolgozó tevékenységét és megakadályozzák a lizoszómákból történő citotoxikus enzim-felszabadulást.

A hidrokortizon-acetát (és a hidrokortizon) más helyi hatású szteroid készítményekkel összehasonlításban a gyenge hatású szteroidok közé tartozik.

IV.4 Klinikai hatásosság

A Hydrocortison-Wagner 10 mg/g kenőcs (hidrokortizon-acetát) atópiás és kontakt dermatitis kezelésére javallott.

Számos korai vizsgálat számolt be 2,5%-os és 1%-os hidrokortizon-acetát kenőcs sikeres alkalmazásáról különböző bőrbetegségekben. A vizsgálatban a készítmény atópiás dermatitis mellett csecsemőkori ekcémában, seborrhoeás dermatitisben, primer irritáns és kontakt dermatitisben és sok más, pontosan nem diagnosztizált ekcémában mutatott eltérő mértékben hatékonyságot. A tünetek számos esetben már 24 órán belül észrevehetően javultak, de a legtöbb beteg szubjektív javulást 72 órán belül észlelt. Az eredmények atópiás dermatitisben, kontakt dermatitisben és csecsemőkori ekcémában bizonyultak a legjobbaknak. A hidrokortizon-kezelés abbahagyása a krónikus esetek többségénél relapsussal járt.

Összességében megállapítható, hogy felnőttek, csecsemők, illetve gyermekek atópiás dermatitisének és a kontakt dermatitisének kezelésében a hidrokortizon-acetát kenőcs már az 1950-es évek közepe táján ismert terápiás készítménynek számított.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hidrokortizon és más topikálisan alkalmazott szteroidok esetében – felnőtteknél és gyermekeknél – a közlemények igazolják a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely szuppresszió kialakulásának lehetőségét. A szisztémás felszívódás számos tényezőtől függhet, így az alkalmazás helyétől, a bőr integritásától, a hatóanyagtól, annak koncentrációjától, a vívígyóanyagoktól, továbbá, hogy okkluzív kötést vagy ehhez hasonló körülményeket (pl. pelenka) alkalmaznak-e vagy sem. Az előzőek alapján hidrokortizon-acetát esetében is feltételezhető, hogy főként nagy felületen és hosszú időtartamon át alkalmazva felszívódhat, és szisztémás hatást fejthet ki.

Lokálisan, főként nagy felszívódást biztosító bőrfelületeken alkalmazva szteroidot tartalmazó kenőcs használata során - beleértve a hidrokortizon tartalmú kenőcsöt is - bőratrophia, teleangiectasia és striák alakulhatnak ki.

Helyi túlérzékenységi reakció, köztük kontakt dermatitis, keresztreakciók előfordulhat a kenőcs alkalmazásának helyén. Gyakran a vivőanyagok, lokális szennyező anyagok oki szerepét mutatták ki a mellékhatások kialakulásának hátterében.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none">• A hidrokortizonnal vagy a termék bármelyik más összetevőjével szembeni túlérzékenység .• Virális, bakteriális vagy gombás fertőzések bőrtüneteinek kezelése (akut herpes simplex, bárányhimlő, acné, bőrtuberkulózis).• Megnövekedett szisztémás felszívódás (sérült bőrön, száj és szem körüli területeken történő alkalmazás).• Elhúzódó, tartós alkalmazás, különösképp gyermekeken, illetve az arcon mellékvese-elégtelenség esetén.• Rosacea.
Fontos lehetséges kockázatok	<ul style="list-style-type: none">• Terhesség első trimesztere.• Szoptatás.
Hiányzó információ	Nincs.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin kockázatcsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A gyógyszer hatóanyaga jelenleg nem szerepel az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista). A forgalomba hozatali engedély jogosultja *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (1) bekezdése értelmében az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a forgalomba hozatal követően 13 évente köteles benyújtani, mindaddig, amíg az EURD lista erről nem rendelkezik.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Tekintettel arra, hogy a beadvány a jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapul, a kérelmezőnek nem kellett saját klinikai vizsgálatokat benyújtania, a klinikai összefoglaló pedig a szakirodalom áttekintésével megfelelő módon tárgyalja a hatóanyag farmakokinetikáját, farmakodinámiáját, klinikai biztonságosságát és hatékonyságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a hidrokortizon-acetát hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásra utaló készítménye. A kért javallat: atópiás és kontakt dermatitisek.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hidrokortizon-acetát hatóanyagra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: