

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Advantan 1 mg/g krema
Advantan 1 mg/g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 1 mg metilprednizolonaceponata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

cetil in stearylalkohol (2,5 g/100 g), butilhidroksitoluen E321 (0,006 g/100 g)

1 g mazila vsebuje 1 mg metilprednizolonaceponata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema
emulzija olje v vodi (O/V), bela do rahlo rumena krema

mazilo
emulzija voda v olju (V/O), belo do rahlo rumeno mazilo

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

endogeni ekcem (atopični dermatitis, neurodermitis), kontaktni alergijski dermatitis (kontaktni ekcem), degenerativni ekcem, dishidroza, numularni ekcem, neopredeljen ekcem, ekcem pri otrocih

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Advantan je za lokalno uporabo. Na prizadete predele ga je treba nanesti v tanki plasti enkrat na dan in ga rahlo vtreti.

Pri odraslih zdravljenje ne sme trajati dlje kot 12 tednov.

Če se koža med dolgotrajno uporabo zdravila Advantan krema preveč izsuši, je treba preiti na eno od oblik, ki vsebujejo več maščob (Advantan mazilo).

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Advantan krema/mazilo pri dojenčkih mlajših od 4 mesecev ni dokazana. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, če se zdravilo Advantan uporablja pri dojenčkih, starih 4 mesece ali več, otrocih in mladostnikih. **Pri otrocih** zdravljenje ne sme trajati dlje kot **štiri tedne**.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Advantan se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, imajo tuberkulozne ali sifilitične spremembe, virusne okužbe (npr. herpes, norice), rozaceo, perioralni dermatitis, razjede, acne vulgaris, atrofične bolezni kože in kožne reakcije po cepljenju v predelu potrebnem zdravljenju.

Bakterijske in glivične kožne bolezni (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glukokortikoidi se smejo, predvsem pri otrocih, uporabljati v najmanjših možnih odmerkih, in samo tako dolgo kot je nujno potrebno, da se doseže in vzdržuje želeni terapevtski učinek.

Pri bakterijskih okužbah kože in/ali glivičnih okužbah je potrebno dodatno specifično zdravljenje.

Lokalne okužbe kože se pri uporabi glukokortikoidov za lokalno uporabo lahko poslabšajo.

Kot pri vseh drugih glukokortikoidih lahko nestrokovna uporaba zabiše klinično sliko.

Med uporabo zdravila Advantan je treba paziti, da ne pride v stik z očmi, globokimi odprtimi ranami in sluznicami.

Zdravilo Advantan se ne sme nanašati na velike površine kože (več kot 40 % telesne površine).

Po 22-urni uporabi zdravila Advantan mazilo na 60 % kožne površine pod okluzijo, so pri odraslih zdravih prostovoljcih opazili zmanjšanje vrednosti plazemskega kortizola in vpliv na cirkadiani ritem. Uporaba velikih odmerkov kortikosteroidov za lokalno uporabo na velikih površinah telesa ali dolgotrajna uporaba, še posebej pod okluzijskim povojem, pomembno poveča tveganje za pojav neželenih učinkov. Zdravljenju v pogojih okluzije se je treba izogibati, če ni indicirano. Upoštevati je treba, da plenice in tudi uporaba na intertriginoznih predelih lahko delujejo kot okluzijski povoj.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Kadar se zdravi velike površine kože, mora biti zdravljenje čim krajše, ker se možnosti absorpcije ali sistema delovanja ne da popolnoma izključiti.

Kot je znano za sistemske kortikoide, se lahko tudi pri uporabi kortikoidov za lokalno uporabo razvije glavkom (npr. po uporabi velikih odmerkov ali pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov, pri uporabi pod okluzijo ali na koži okrog oči).

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Advantan krema vsebuje cetil in stearylalkohol ter butilhidroksitoluen (E321), zato lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

Sestavina (trda mast) v zdravilu Advantan krema lahko zmanjša učinkovitost izdelkov iz lateksa, kot so npr. kondomi in diafragme.

To zdravilo vsebuje 1,00 g benzilalkohola na 100 g. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije in/ali blago lokalno draženje.

Advantan mazilo

Nekatere sestavine v zdravilu Advantan mazilo (npr. tekoči parafin, beli vazelin, beli vosek) lahko zmanjšajo učinkovitost izdelkov iz lateksa, kot so npr. kondomi in diafragme.

Pediatrična populacija

Zdravilo Advantan se ne sme uporabljati pod okluzijskim povojem. Upoštevati je treba, da lahko plenice delujejo kot okluzijski povoj. To je posebno pomembno, ker se zdravila Advantan ne priporoča za uporabo pri dojenčkih mlajših od 4 mesecev.

Pri otrocih starih od 4 mesecev do 3 let je potrebna skrbna presoja razmerja med koristjo in tveganjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doslej niso znane.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov o vplivu metilprednizolonaceponata na plodnost ni na voljo.

Nosečnost

O uporabi metilprednizolonaceponata pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Eksperimentalne študije z metilprednizolonaceponatom na živalih so pokazale embriotoksične in/ali teratogene učinke v odmerkih, ki so bili večji od terapevtskih odmerkov (glejte poglavje 5.3).

Številne epidemiološke študije nakazujejo možnost povečanega tveganja za pojav volčjega žrela pri novorojencih žensk, ki so bile zdravljene s sistemskimi glukokortikoidi v prvem trimesečju nosečnosti. Pri nosečnicah je treba skrbno oceniti klinične indikacije za zdravljenje z zdravilom Advantan ter pretehtati koristi in tveganja.

Na splošno se je treba v prvem trimesečju nosečnosti izogibati uporabi zdravil za lokalno uporabo, ki vsebujejo kortikoide. Med nosečnostjo in dojenjem se je treba predvsem izogibati zdravljenju na velikih površinah kože, dolgotrajni uporabi ali uporabi pod okluzijo.

Dojenje

Pri podganah metilprednizolonaceponat ni prehajal na novorojenčka preko mleka. Ni znano ali se metilprednizolonaceponat izloča v materino mleko pri človeku. Pri sistemski uporabi kortikosteroidov so poročali, da se pojavijo v humanem mleku. Ni znano ali je pri lokalni uporabi zdravila Advantan sistemska absorpcija metilprednizolonaceponata zadosti velika, da se zaznavne količine pojavijo tudi v humanem mleku. Pri uporabi zdravila Advantan pri doječih ženskah je potrebna previdnost.

Doječe matere si zdravila ne smejo nanašati na dojke. Med dojenjem se je treba predvsem izogibati zdravljenju na velikih površinah kože, dolgotrajni uporabi in uporabi pod okluzijo (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Advantan nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah z zdravili Advantan krema in mazilo sta bila najpogostejša neželena učinka pekoč občutek na mestu aplikacije in srbenje na mestu aplikacije.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so v spodnjih preglednicah razvrščeni po pogostnosti po klasifikaciji MedDRA: zelo pogosti (>1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Za opis določenega neželenega učinka, sinonima ali sorodnega stanja je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

- Advantan 1 mg/g krema

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana*
Očesne bolezni				zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Infekcijske in parazitske bolezni			glivične okužbe kože	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost na zdravilo		
Bolezni kože in podkožja	akne		kožne fisure, pioderma, teleangiektazije, atrofija kože,	kožne strije dermatitis okrog ust, sprememba barve kože, alergijske kožne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pekoč občutek na mestu aplikacije, srbenje na mestu aplikacije	vezikli na mestu aplikacije, suha koža na mestu aplikacije, eritem na mestu aplikacije, folikulitis na mestu aplikacije, izpuščaj na mestu aplikacije, parestezija na mestu aplikacije	celulitis na mestu aplikacije, edem na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije	hipertrichoza

- Advantan 1 mg/g mazilo

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana*
Očesne bolezni				zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost na zdravilo
Bolezni kože in podkožja	akne	atrofija kože, ekhimoza, impetigo,		teleangiektazije, kožne strije dermatitis okrog

		mastna koža		ust, sprememba barve kože, alergijske kožne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pekoč občutek na mestu aplikacije, srbenje na mestu aplikacije	vezikli na mestu aplikacije, suha koža na mestu aplikacije, eritem na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije, ekcem na mestu aplikacije, periferni edem		folikulitis na mestu aplikacije, hipertrihoza

*možen neželeni učinek, ki ga niso opazili v kliničnih preskušanjih

Pri uporabi zdravil za lokalno uporabo, ki vsebujejo kortikoide, se zaradi absorpcije lahko pojavijo sistemski učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izsledki študij akutne toksičnosti z metilprednizolonaceponatom ne kažejo, da bi po enkratni dermalni uporabi prevelikega odmerka (tj. uporabi na veliki površini kože v pogojih primernih za absorpcijo) ali nenamernem zaužitju, lahko prišlo do akutne zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi z močnim učinkom (skupina III), oznaka ATC: D07AC14.

Mehanizem delovanja

Po lokalni uporabi zdravilo Advantan zavre vnetne in alergijske reakcije v koži, pa tudi reakcije povezane s hiperproliferacijo, kar povzroči zmanjšanje objektivnih simptomov (eritem, edem, vlaženje) in subjektivnih težav (srbenje, pekoč občutek, bolečina).

Pri lokalno učinkovitih odmerkih je sistemski učinek metilprednizolonaceponata izredno majhen tako pri živalih kot pri ljudeh. Celo pri zdravljenju obsežnih prizadetih kožnih predelov ostaja plazemska koncentracija kortizola v normalnem območju, njen dnevni ritem je ohranjen, ne upade pa niti količina kortizola v 24-urnem urinu.

Farmakodinamični učinki

Znano je, da se metilprednizolonaceponat, še posebej pa njegov glavni presnovek 6α -metilprednizolon-17-propionat, ki nastane po razcepu estra v koži, veže na znotrajcelične glukokortikoidne receptorje.

Kompleks steroid-receptor se veže na določene predele DNA in povzroči vrsto bioloških učinkov.

Vezava kompleksa steroid-receptor inducira sintezo makrokortina, le-ta pa zavre sproščanje arahidonske kisline in s tem nastajanje vnetnih mediatorjev, npr. prostaglandinov in levkotrienov.

Imunosupresivno delovanje glukokortikoidov je verjetno posledica zavrtja sinteze citokinov in antimitotičnega učinka, ki pa še ni dobro pojasnjen.

Vazokonstriksijsko delovanje glukokortikoidov je posledica zavrtja sinteze vazodilatacijskih prostaglandinov ali povečanja vazokonstriksijskega učinka adrenalina.

Podlaga zdravila Advantan pomembno prispeva k učinku zdravila.

Advantan krema

Kot malo mastna oblika z visoko vsebnostjo vode je zdravilo Advantan krema še posebno primerna za akutna in za roseča stanja ekcema, za zelo mastno kožo in za uporabo na izpostavljenih ali dlakavih predelih telesa.

Advantan mazilo

Kadar se koža niti ne rosi niti ni zelo suha, zahteva podlago z uravnoteženim razmerjem med maščobo in vodo. Zdravilo Advantan mazilo naredi kožo malce mastno, ne da bi ob tem zadrževalo toploto in tekočino. Od vseh treh oblik zdravila Advantan ima mazilo najširše področje uporabe.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po nanosu zdravila Advantan krema ali Advantan mazilo je metilprednizolonaceponat prisoten v koži. Koncentracija v roženi plasti in živi koži upada z oddaljenostjo od površine.

Metilprednizolonaceponat v epidermisu in dermisu hidrolizira v glavni presnovek 6α -metilprednizolon-17-propionat, ki se na kortikoidne receptorje veže močneje kot samo zdravilo, kar pomeni, da se zdravilo biološko aktivira v koži.

Absorpcija

Hitrost in obseg perkutane absorpcije kortikoidov za lokalno uporabo sta odvisna od več dejavnikov: njegove kemijske sestave, sestave podlage, koncentracije učinkovine v podlagi, pogojev izpostavljenosti (mesta zdravljenja, trajanja izpostavljenosti, odprt nanos ali nanos pod okluzijo) in stanja kože (vrste in resnosti bolezni kože, predela telesa itd.).

Perkutano absorpcijo metilprednizolonaceponata iz kreme in mazila so preučevali pri zdravih prostovoljcih. Po odprtem nanosu zdravila Advantan mazila (2 x 20 g na dan) osem dni je bila absorpcija 0,65 % ali obremenitev 4 mikrograme/kg/dan. Pod okluzijo pri dnevnom nanosu 2 x 20 g zdravila Advantan krema osem dni se je v povprečju perkutano absorbiralo 3 % odmerka, kar ustreza sistemski obremenitvi s kortikoidi približno 20 mikrogramom/kg/dan. Perkutana absorpcija metilprednizolonaceponata skozi predhodno poškodovano, odrgnjeno kožo, je bila opazno večja (13 – 27 % odmerka).

Biotransformacija

Ko primarni produkt hidrolize metilprednizolonaceponata, 6 α -metilprednizolon-17-propionat, doseže sistemski obtok, se hitro konjugira z glukuronsko kislino in tako inaktivira.

Izločanje

Presnovki metilprednizolonaceponata (glavni presnovek je 6 α -metilprednizolon-17-propionat-21-glukuronid) se izločijo predvsem skozi ledvice z razpolovnim časom približno 16 ur. Po intravenski uporabi so se izločili s sečem in blatom v sedmih dneh. Učinkovina in presnovki se ne kopičijo v telesu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toleranca: Študije sistemske tolerance po ponavljajoči subkutani in dermalni uporabi metilprednizolonaceponata so pokazale profil delovanja, ki je značilen za glukokortikoide. Iz teh izsledkov se lahko zaključi, da po terapevtski uporabi zdravila Advantan ni pričakovati drugih neželenih učinkov razen tistih značilnih za glukokortikoide celo v ekstremnih pogojih kot so uporaba na velikih površinah in/ali pod okluzijo.

Izsledki embriotoksičnih študij z zdravilom Advantan so bili značilni za glukokortikoide, tj. v ustreznih testnih sistemih je povzročil embrioletalne in/ali teratogene učinke. Glede na te izsledke je potrebna posebna previdnost, če se zdravilo Advantan predpiše nosečnici.

Genotoksičnost: Niti *in vitro* študije za ugotavljanje genskih mutacij v bakterijah in celicah sesalcev, niti *in vitro* in *in vivo* študije za ugotavljanje kromosomskih in genskih mutacij niso pokazale genotoksičnega potenciala metilprednizolonaceponata.

Tumorigenost: Specifičnih študij tumorogenosti metilprednizolonaceponata niso izvedli. Sestava, mehanizem farmakološkega delovanja in izsledki študij sistemske tolerance med dolgotrajno uporabo terapevtskih odmerkov, ne kažejo na kakršno koli povečano tveganje za nastanek tumorjev. Ker med dermalno uporabo zdravila Advantan pri priporočeni uporabi ne pride do sistemsko učinkovitega imunosupresivnega delovanja, ni pričakovati vpliva na nastanek tumorjev.

Lokalna toleranca: V študijah lokalne tolerance metilprednizolonaceponata in zdravil Advantan na kožo in sluznice so ugotovili le lokalne neželene učinke, znane za glukokortikoide.

Senzibilizacija: Na koži morskih prašičkov niso ugotovili povečane občutljivosti za metilprednizolonaceponat.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- krema
deciloleat
glicerilmonostearat 40 – 55
cetil in steirilalkohol
trda mast
trigliceril kaprilat kaprinat miristat stearat
makrogol stearat
85 odstotni glicerol
dinatrijev edetat
benzilalkohol
butilhidroksitoluen (E321)
prečiščena voda

- mazilo
- beli vosek
tekoči parafin
dikokoil pentaeritritil distearil citrat
sorbitan seskviolateat
beli vazelin
aluminijev stearat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tube so izdelane iz čistega aluminija, notranja plast je prevlečena z epoksidno smolo, zunaj pa s prevleko na osnovi poliestra. Na vrhu tube je tesnilni pečat, navojna zaporka je izdelana iz polietilena velike gostote.

Škatla s tubo s 25 g ali 50 g kreme ali mazila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00126/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 6. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 1. 2020