

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Advantan krém
1 mg/g

Advantan masť
1 mg/g

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Advantan krém: 1 g krému obsahuje 1 mg (0,1 %) metylprednizolón-aceponátu.

Advantan masť: 1 g masti obsahuje 1 mg (0,1 %) metylprednizolón-aceponátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Advantan krém: 1 g krému obsahuje 10 mg benzylalkoholu. Ďalej obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol a butylhydroxytoluén.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Advantan krém: krém.

Advantan masť: masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atopická dermatitída (endogénny ekzém, neurodermatitída), kontaktný ekzém, degeneratívny ekzém, dyshidrotický ekzém, eczema vulgaris, ekzém u detí.

Liek sa môže použiť u detí od 4 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Advantan sa používa topicky, pričom sa nanáša zvyčajne raz denne v tenkej vrstve na postihnuté miesto a jemne sa doň votrie.

Vo všeobecnosti liečba nemá presiahnuť 12 týždňov u dospelých.

Ak sa počas dlhodobej liečby krémom Advantan pokožka veľmi vysuší, je potrebné prejsť na liečbu masťou Advantan.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť krému a masti Advantan u detí mladších ako 4 mesiace nebola stanovená.

V prípade použitia Advantanu u detí nie je potrebná úprava dávky. Vo všeobecnosti nemá liečba u detí presiahnuť 4 týždne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tuberkulózný alebo syfilitický proces v liečenej oblasti, vírusové infekcie (napr. herpes alebo ovčie kiahne), rozacea, periorálna dermatitída, vredy, atrofické choroby kože a postvakcinačné kožné reakcie v liečenej oblasti.
- Bakteriálne a mykotické ochorenia kože (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Glukokortikoidy sa musia používať v čo najnižšej možnej dávke, predovšetkým u detí a len počas doby, ktorá je nevyhnutná na dosiahnutie a udržanie požadovaného terapeutického účinku.

Pri kožných ochoreniach s bakteriálnou infekciou a/alebo pri hubových infekciách je navyše nevyhnutná špecifická liečba.

Lokálne kožné infekcie sa po topickom použití glukokortikoidov môžu zhoršiť.

Pri používaní Advantanu sa musí zabrániť kontaktu s očami, hlbokými otvorenými ranami a sliznicami.

Rozsiahla aplikácia topických kortikosteroidov na veľké plochy povrchu tela alebo dlhodobé používanie, najmä pod oklúziou, významne zvyšuje riziko nežiaducich účinkov. Pokiaľ okluzívna liečba nie je indikovaná, treba sa jej vyhnúť. Upozorňujeme, že plienky ako aj intertriginózne oblasti by mohli predstavovať okluzívne podmienky.

Pri ošetrovaní veľkej plochy kože by mala byť dĺžka terapie čo najkratšia, pretože sa nedá úplne vylúčiť možnosť absorpcie alebo systémového účinku.

Tak ako pri všetkých glukokortikoidoch, môže ich neprofesionálne použitie maskovať klinické symptómy.

Ako je známe u systémových kortikoidov, aj pri použití lokálnych kortikoidov sa môže vyvinúť glaukóm (napríklad pri vysokom dávkovaní alebo po dlhodobej rozsiahlej aplikácii, pri použití okluzívnych obvazových techník alebo pri aplikácii na kožu v blízkosti očí).

Niektoré pomocné látky v kréme Advantan (tuhý tuk) a v masti Advantan (napr. tekutý parafín, biela vazelína, hydrogenovaný ricínový olej, mikrokryštalický vosk) môžu znížiť účinnosť latexových výrobkov, ako sú napríklad kondómy a pesary.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavujú symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pomocné látky so známym účinkom

Advantan krém:

- Cetylalkohol, stearylalkohol a butylhydroxytoluén môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).
- Butylhydroxytoluén môže vyvolať podráždenie očí a slizníc.

- Tento liek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v každom grame. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a/alebo mierne miestne podráždenie.

Pediatrická populácia

Advantan sa nesmie používať v okluzívnych podmienkach. Upozorňujeme, že plienky môžu mať okluzívny účinok.

U detí vo veku 4 mesiace až 3 roky je potrebné dôkladné zváženie prínosu a rizika.

4.5 Liekové a iné interakcie

Doteraz nie sú známe žiadne interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne informácie o vplyve metylprednizolón-aceponátu na fertilitu.

Gravidita

Nie sú adekvátne údaje o použití Advantanu u gravidných žien. Štúdie s metylprednizolón-aceponátom na zvieratách preukázali embryotoxické a/alebo teratogénne účinky v dávkach, prevyšujúcich terapeutickú dávku (pozri časť 5.3).

Niekoľko epidemiologických štúdií naznačuje možnosť zvýšeného rizika orálneho rázštetu u novorodencov matiek, ktoré sa počas prvého trimestra gravidity liečili systémovými glukokortikoidmi.

Všeobecne je pravidlom, že topické lieky s obsahom kortikoidov sa v prvom trimestri gravidity nemajú aplikovať. Počas gravidity a laktácie je najmä potrebné vyhnúť sa ošetrovaniu veľkých plôch, dlhodobému používaniu a okluzívnym obvázom.

Dojčenie

U potkanov sa nepreukázal žiadny prestup metylprednizolón-aceponátu materským mliekom do novorodených mláďat. Avšak nie je známe, či sa metylprednizolón-aceponát vylučuje do materského mlieka ľudí, ako to bolo hlásené pri systémovo podávaných kortikosteroidoch. Nie je známe, či topická aplikácia Advantanu môže viesť k systémovej absorpcii dostatočného množstva metylprednizolón-aceponátu, ktoré by prešlo do ľudského materského mlieka v detegovateľnom množstve. Preto je pri aplikácii Advantanu dojčiacim matkám potrebná opatnosť.

Dojčiace matky si nesmú nanášať liek na prsníky. V období dojčenia je potrebné vyhnúť sa ošetrovaniu veľkých plôch, dlhodobému používaniu lieku alebo okluzívnym obvázom (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Metylprednizolón-aceponát nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú rozdelené do jednotlivých kategórií na základe súhrnnej analýzy z klinických skúšaní. Frekvencie výskytu sú definované podľa MedDRA konvencie frekvencií:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
 zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/100$),
 veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
 neznáme (z dostupných údajov).

Advantan krém:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	zriedkavé	fungálna infekcia kože
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivenosť na liečivo
Poruchy oka	neznáme*	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	kožné fisúry akné pyodermia teleangiektázie atrofia kože
	neznáme*	kožné strie periorálna dermatitída vyblednutie kože alergické kožné reakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pálenie v mieste aplikácie svrbenie v mieste aplikácie
	menej časté	tvorba pľuzgierov v mieste aplikácie suchosť miesta aplikácie erytém v mieste aplikácie folikulitída v mieste aplikácie vyrážka v mieste aplikácie parestézia v mieste aplikácie
	zriedkavé	celulitída v mieste aplikácie edém v mieste aplikácie podráždenie v mieste aplikácie
	neznáme*	hypertrichóza

Advantan masť:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	neznáme*	precitlivenosť na liečivo
Poruchy oka	neznáme*	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	kožné fisúry teleangiektázie
	neznáme*	akné atrofia kože kožné strie periorálna dermatitída vyblednutie kože alergické kožné reakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pálenie v mieste aplikácie folikulitída v mieste aplikácie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	menej časté	svrbenie v mieste aplikácie bolesť v mieste aplikácie tvorba pľuzgierov v mieste aplikácie tvorba pustúl v mieste aplikácie erytém v mieste aplikácie pľuzgiere (papuly) v mieste aplikácie
	neznáme*	hypertrichóza

* Možné nežiaduce účinky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách.

V prípade použitia topických liekov s obsahom kortikoidov sa môžu v dôsledku absorpcie objaviť systémové účinky.

Na popísanie určitých reakcií, ich synonym a súvisiacich stavov boli použité najvhodnejšie termíny databázy MedDRA (verzia 11.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Výsledky štúdií akútnej toxicity po jednorazovej dermálnej aplikácii nadmerného množstva metylprednizolón-aceponátu (aplikácia na veľkú plochu za podmienok priaznivých pre absorpciu) alebo pri neúmyselnom požití nenaznačujú možnosť rizika akútnej toxicity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy, dermatologické liečivá; kortikosteroidy silne účinné (skupina III), ATC kód: D07AC14.

Pri lokálnej aplikácii tlmí Advantan zápalové a alergické kožné reakcie a reakcie spojené s hyperproliferáciou. To vedie k zmierneniu objektívnych príznakov (erytém, edém, infiltrácia, lichenifikácia) aj subjektívnych ťažkostí (svrbenie, pálenie, bolesť).

Je známe, že metylprednizolón-aceponát sa viaže na intracelulárny receptor glukokortikoidov. Predovšetkým to platí o jeho hlavnom metabolite 6-alfa-metylprednizolón-17-propionáte, ktorý sa tvorí po rozštiepení esteru v koži.

Steroidný receptorový komplex sa viaže na určité oblasti DNA, čím spúšťa rad biologických účinkov. Väzba steroidného receptorového komplexu spôsobuje indukciu syntézy makrokortínu. Makrokortín inhibuje uvoľňovanie kyseliny arachidónovej a tým tvorbu mediátorov zápalu ako sú prostaglandíny a leukotriény.

Imunosupresívny účinok glukokortikoidov je možné vysvetliť inhibíciou syntézy cytokínov a antimitotickým účinkom, ktorý tiež nie je celkom vysvetlený.

Vazokonstrikčný účinok glukokortikoidov je dôsledkom inhibície syntézy prostaglandínov spôsobujúcich vazodilatáciu alebo dôsledkom potenciácie vazokonstrikčného účinku adrenalínu.

Advantan krém:

Ako forma s nízkym obsahom tuku a vysokým obsahom vody je krém Advantan veľmi vhodný na liečbu akútnych a mokvajúcich štádií ekzému, na veľmi mastnú pokožku a na aplikáciu na odkryté časti tela, vlasaté alebo ochlpené oblasti.

Advantan masť:

Veľmi suchá koža a chronické štádiá kožných ochorení vyžadujú bezvodý masťový základ. Okluzívny účinok masťového základu napomáha procesu hojenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metylprednizolón-aceponát preniká cez kožu v oboch formách (krém, masť). Koncentrácia látky v stratum corneum a vrstvách pod ním postupne klesá v smere zvonka dovnútra.

Metylprednizolón-aceponát sa v pokožke a koži hydrolyzuje na hlavný metabolit 6-alfa-metylprednizolón-17-propionát, ktorý sa na kortikoidný receptor viaže pevnejšie než pôvodné liečivo - prejav „bioaktívacie“ v koži.

Rýchlosť a rozsah perkutánnej absorpcie topických kortikoidov závisí od viacerých faktorov: chemickej štruktúry zlúčeniny, zloženia vehikula (pomocných látok), koncentrácie liečiva v lieku, podmienok aplikácie (ošetrená plocha, doba expozície, otvorená alebo okluzívna aplikácia) a stavu kože (typ a závažnosť kožného ochorenia, anatomická lokalita a pod.).

Perkutánna absorpcia metylprednizolón-aceponátu z krému a masti sa sledovala u zdravých dobrovoľníkov. Perkutánna absorpcia po otvorenej aplikácii masti Advantan (2 x 20 g denne) počas piatich dní sa odhadla na 0,35 %, čo zodpovedá kortikoidnej záťaži menej ako 4 µg/kg/deň. Za okluzívnych podmienok bola priemerná perkutánna absorpcia pri dennej aplikácii krému Advantan 2 x 20 g počas 8 dní asi 3 %, čo zodpovedá systémovej kortikoidnej záťaži asi 20 µg/kg/deň. Perkutánna absorpcia metylprednizolón-aceponátu cez kožu poškodenú odstránením stratum corneum vyústila do výrazne vyššej absorpcie (13 – 27 % dávky). U dospelých pacientov s psoriázou a atopických pacientov bola perkutánna absorpcia z masti asi 2,5 %. U troch atopických detí vo veku 9 až 10 rokov bola perkutánna absorpcia metylprednizolón-aceponátu z masti okolo 0,5 – 2 %, teda nebola vyššia ako u dospelých.

Po dosiahnutí systémovej cirkulácie sa produkt primárnej hydrolyzy metylprednizolón-aceponátu, 6-alfa-metylprednizolón-17-propionát, rýchlo konjuguje s kyselinou glukurónovou a tým sa inaktivuje.

Metabolity metylprednizolón-aceponátu (hlavný metabolit 6-alfa-metylprednizolón-17-propionát-21-glukuronát) sa primárne vylučujú obličkami s polčasom asi 16 hodín. Po intravenóznom podaní sa liečivo úplne vylúči močom a stolicou v priebehu sedem dní. K akumulácii liečiva ani jeho metabolitov v organizme nedochádza.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách systémovej znášanlivosti vykazuje metylprednizolón-aceponát po opakovanej subkutánnej a dermálnej aplikácii typický glukokortikoidný mechanizmus pôsobenia. Z týchto výsledkov možno vyvodiť, že po terapeutickom podaní krému a masti Advantan sa neočakávajú nežiaduce účinky iné ako typické pre glukokortikoidy, dokonca ani za extrémnych podmienok, akými sú aplikácia na veľký povrch kože a oklúzia.

V štúdiách embryotoxicity sa s krémom a masťou Advantan dosiahli výsledky typické pre glukokortikoidy, t. j. vo vhodnom testovacom systéme sa vyvolalo embryoletálne a/alebo teratogénne pôsobenie. Na základe týchto nálezov sa musí venovať osobitná starostlivosť pri predpisovaní Advantanu v gravidite. Výsledky epidemiologických štúdií sú zhrnuté v časti 4.6.

Pokusy *in vitro* na detekciu génových mutácií na baktériách a bunkách cicavcov ani pokusy *in vitro* a *in vivo* na zistenie chromozómových a génových mutácií neposkytli náznaky genotoxického potenciálu metylprednizolón-aceponátu.

S metylprednizolón-aceponátom sa nevykonali špecifické štúdie na zistenie karcinogenity. Stav vedomostí o štruktúre, mechanizme farmakologického pôsobenia a výsledky štúdií systémovej znášateľnosti neindikujú pri dlhodobej aplikácii zvýšenie rizika výskytu nádorov. Pretože pri dermálnej aplikácii Advantanu za odporúčaných podmienok použitia nedochádza k systémovej imunosupresívnejmu pôsobeniu, neočakáva sa ovplyvnenie výskytu nádorov.

Pri vykonávaní skúšok na lokálnu znášateľnosť metylprednizolón-aceponátu a liekových foriem Advantanu na kožu a sliznice sa vyskytli iba miestne nežiaduce účinky typické pre glukokortikoidy. Metylprednizolón-aceponát nevykazuje senzibilizujúci účinok na kožu pokusných morčiat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Advantan krém:

decyloléat
glycerolmonostearát 40-55
cetylalkohol a stearylalkohol
tuhý tuk
triacylglyceroly so stredne dlhým a dlhým reťazcom (triacylglyceroly kyseliny kaprylovej-kaproovej-stearovej, Softisan 378)
stearyl makrogol 2 000 (polyoxyl-40-stearát)
glycerol 85 %
dihydrát edetanu disodného
benzylalkohol
butylhydroxytoluén
čistená voda

Advantan masť:

biela vazelína
tekutý parafín
mikrokryštalický vosk
hydrogenovaný ricínový olej

6.2 Inkompatibility

Žiadne.

6.3 Čas použiteľnosti

Advantan krém: 3 roky

Advantan masť: 5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Advantan krém: Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Advantan masť: Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s plastovým uzáverom so závitom.

Obsah balenia: 5 g, 10 g, 15 g, 20 g, 25 g, 30 g, 50 g, 60 g
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Advantan krém: 46/0185/03-S
Advantan masť: 46/0187/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júna 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. augusta 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023