

sp.zn. sukls273750/2019 a sukls273775/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advantan krém
Advantan mastný krém
1 mg/g
krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1 %)
Pomocné látky se známým účinkem: cetylstearylalkohol, butylhydroxytoluen (jen Advantan krém)
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Advantan krém: bílý neprůhledný krém
Advantan mastný krém: bílý až žlutý neprůhledný mastný krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Endogenní ekzém (atopická dermatitida, neurodermatitida), kontaktní ekzém, degenerativní ekzém, dyshidrotický ekzém, numulární ekzém, neklasifikovatelný ekzém, ekzém u dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advantan je určen k lokální aplikaci, na postiženou oblast se nanáší jednou denně v tenké vrstvě. Po nanesení má být krém/mastný krém jemně vetřen do pokožky.

Jestliže při používání přípravku Advantan krém dochází k nadměrnému vysušování kůže, je třeba změnit přípravek a začít používat formu s vyšším obsahem tuku (Advantan mastný krém).

U dospělých nemá obecně doba léčby přesáhnout 12 týdnů.

Pediatrická populace

U dětí ve věku do 4 měsíců nebyla bezpečnost přípravku Advantan stanovena. Úprava dávkování není při použití přípravku Advantan u dětí potřeba. Obecně doba použití u dětí nemá přesáhnout 4 týdny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Při tuberkulózních nebo syfilitických procesech v léčené oblasti, virových onemocněních (např. varicela, herpes zoster), rosacee, periorální dermatitidě, vředech, acne vulgaris, atrofických kožních onemocněních a postvakcinačních reakcích kůže v oblasti, která má být léčena. Bakteriální a mykotická kožní onemocnění.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glukokortikoidy se musí používat v co nejnížší dávce, zejména u dětí, a to pouze po dobu nezbytně nutnou k dosažení a udržení požadovaného léčebného účinku.

Cílená léčba je navíc nezbytná při kožních onemocněních s bakteriální infekcí a/nebo při mykotických onemocněních.

Lokální kožní infekce může být glukokortikoidy zesílena.

Advantan je třeba nanášet opatrně, aby se zabránilo jeho kontaktu s očima, hlubokými otevřenými ranami a sliznicí.

U zdravých dospělých dobrovolníků bylo po okluzivní aplikaci Advantanu krému na 60 % kožního povrchu po dobu 22 hodin pozorováno snížení plasmatické hladiny kortisolu a ovlivnění cirkadiálního rytmu. Vyšší dávky lokálních kortikosteroidů aplikované na velké plochy těla nebo jejich dlouhodobé používání, zvláště při použití okluze, výrazně zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Je třeba vyvarovat se okluzní léčby, pokud není indikována. Je nutné si uvědomit, že plenky stejně jako intertriginózní oblasti mohou mít okluzivní účinek.

Při léčbě velké plochy kůže je třeba léčbu zkrátit na co nejkratší dobu, protože není možné zcela vyloučit absorpci nebo systémový účinek.

Stejně jako v případě jiných glukokortikoidů může neprofesionální použití vést k maskování klinických symptomů.

Jak je známo ze systémového použití kortikoidů, také při lokálním podání kortikoidů se může vyvinout glaukom (např. po aplikaci vyšších dávek, aplikaci na rozsáhlé plochy po delší dobu, při použití okluzivních technik nebo po aplikaci na kůži kolem očí).

Dvě pomocné látky obsažené v přípravku Advantan krém (cetylstearylalkohol a butylhydroxytoluen) mohou způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). Butylhydroxytoluen může způsobit i podráždění očí a sliznic.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním podání kortikosteroidů.

Pomocná látka (tvrdý tuk) v přípravku Advantan krém může snížit účinnost latexových výrobků, jako jsou kondomy a pesary.

Advantan krém obsahuje 1,0 g benzylalkoholu ve 100 g. Benzylalkohol může vyvolat alergické reakce a/nebo mírné místní podráždění.

Některé pomocné látky v přípravku Advantan mastný krém (např. tekutý parafin, bílý vosk, bílá vazelína) mohou snížit účinnost latexových výrobků, jako jsou kondomy a pesary.

Pediatrická populace

U dětí nemá být Advantan používán s okluzí. Je nutné si uvědomit, že plenky mohou mít okluzivní účinek.

Při použití přípravku u dětí od 4 měsíců do 3 let je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakce nejsou doposud známy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Žádné údaje o vlivu methylprednisolon-aceponátu na fertilitu nejsou dostupné.

Těhotenství

Nejsou žádné adekvátní údaje o použití Advantanu u těhotných žen.

Experimentální studie použití methylprednisolon-aceponátu na zvířatech prokázaly při použití dávek převyšujících dávky terapeutické embryotoxické a/nebo teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Výsledky z několika epidemiologických studií naznačují možnost zvýšeného rizika rozštěpů ústní dutiny u novorozenců žen, které byly léčeny systémovými glukokortikoidy během prvního trimestru těhotenství.

Obecně se topické přípravky obsahující kortikoidy nemají v prvním trimestru těhotenství používat. Zvláště je třeba se v těhotenství a kojení vyvarovat léčbě velkých ploch, dlouhodobému nebo okluzivnímu použití.

Kojení

U potkanů se ukázalo, že se mlékem methylprednisolon-aceponát na novorozená mláďata prakticky nepřenáší. Ale není známo, zda se methylprednisolon-aceponát vylučuje do lidského mateřského mléka, jelikož systémově podávané kortikosteroidy se do mateřského mléka vylučují. Není známo, zda může mít lokální podání přípravku Advantan za následek dostatečnou systémovou absorpci methylprednisolon-aceponátu, aby způsobil detekovatelné množství v mateřském mléce. Proto je třeba opatrnosti při podávání Advantanu kojícím ženám.

Kojící matky nemají být léčeny v oblasti prsů. Během kojení je třeba se vyvarovat léčbě velkých ploch, dlouhodobému použití nebo okluzivnímu obvazu (viz bod 4.4.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Advantan nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly pálení a svědění v místě aplikace.

Nežádoucí účinky jsou na základě poolované analýzy dat z klinických studií zařazeny do příslušných kategorií.

Četnost nežádoucích účinků je definována podle MedDRA úmluvy o četnosti: velmi časté (>1/10), časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1 000, <1/100); vzácné (>1/10 000, <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- Advantan krém

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo* (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Mykotické kožní infekce	
Poruchy imunitního systému		Léková hypersenzitivita		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné		Pyodermie, kožní fisury, teleangiektázie, atrofie kůže	Strie, periorální dermatitida, barevné změny kůže, alergické kožní reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, svědění v místě aplikace	Suchost v místě aplikace, erytém v místě aplikace, puchýřky v místě aplikace, folikulitida v místě aplikace, vyrážka v místě aplikace, parestezie v místě aplikace	Celulitida v místě aplikace, edém v místě aplikace, podráždění v místě aplikace	Hypertrichóza
Poruchy oka				Rozmazané vidění(viz také bod 4.4.)

* Potenciální nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v rámci klinických studií.

- Advantan mastný krém

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Není známo* (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Léková hypersenzitivita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné	Kožní fisury, teleangiektázie	Atrofie kůže, strie, periorální dermatitida, barevné změny kůže, alergické kožní reakce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, folikulitida v místě aplikace	Svědění v místě aplikace, bolest v místě aplikace, puchýřky v místě aplikace, pustuly v místě aplikace, erytém v místě aplikace, papuly v místě aplikace	Hypertrichóza
Poruchy oka			Rozmazané vidění(viz také bod 4.4.)

* Potenciální nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v rámci klinických studií.

Vzhledem k absorpci se při použití lokálních přípravků obsahujících kortikoidy mohou objevit systémové účinky.

K popisu jednotlivých nežádoucích účinků, jejich symptomů a odpovídajících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle názvosloví MedDRA.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Výsledky ze studií akutní toxicity nenaznačují, že by mělo být očekáváno riziko akutní intoxikace po jednorázovém kožním předávkování (aplikace na velkou plochu za podmínek příznivých pro absorpci) nebo po náhodném perorálním požití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy, silně účinné (skupina III), methylprednisolon-aceponát

ATC kód: DO7AC14

Při lokální aplikaci tlumí Advantan zánětlivé a alergické kožní reakce a reakce spojené s hyperproliferačí. To vede ke zmírnění objektivních příznaků (erytém, edém, mokvání) i subjektivních obtíží (svědění, pálení, bolest).

Je známo, že se methylprednisolon-aceponát váže na intracelulární receptor glukokortikoidů. Především to však platí o jeho hlavním metabolitu 6alfa-methylprednisolon-17-propionátu, který se tvoří po rozštěpení esteru v kůži.

Steroidní receptorový komplex se váže na určité oblasti DNA, kde spouští sérii biologických účinků.

Vazba steroidního receptorového komplexu způsobuje indukci syntézy makrokortinu. Makrokortin inhibuje uvolňování arachidonové kyseliny, a tím i tvorbu mediátorů zánětu jako jsou prostaglandiny a leukotrieny.

Imunosupresivní účinek glukokortikoidů lze vysvětlit inhibicí syntézy cytokinů a antimitotickým účinkem, který také není dosud plně znám.

Důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů způsobujících vazodilataci nebo důsledkem zesílení vazokonstrikčního účinku adrenalinu je nakonec vazokonstrikční účinek glukokortikoidů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Methylprednisolon-aceponát (MPA) proniká z masťového základu přípravku. Koncentrace látky ve stratum corneum a vrstvách pod ním postupně klesá ve směru zvenčí dovnitř.

Methylprednisolon-aceponát je v epidermis a v dermis hydrolyzován na hlavní metabolit 6alfa-methylprednisolon-17-propionát, který se váže na kortikoidní receptor pevněji než původní látka - projev „bioaktivace“ v kůži.

Rychlost a rozsah percutánní absorpce lokálně podávaného kortikoidu závisí na řadě faktorů: chemické struktuře sloučeniny, složení pomocných látek, koncentraci látky v přípravku, podmínkách aplikace (léčená plocha, doba expozice, otevřená nebo okluzní aplikace) a stavu kůže (typ a závažnost kožního onemocnění, anatomická lokalita, atd.).

U zdravých dobrovolníků byla sledována percutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu z krému, mastného krému a masti. Percutánní absorpce po otevřené aplikaci Advantanu masti (2 x 20 g denně) po dobu 5 dní byla odhadnutá na 0,34 %, což odpovídá kortikoidní zátěži přibližně 2 µg/kg/den. Percutánní absorpce po otevřené aplikaci Advantanu mastného krému (2 x 20 g denně) po dobu 8 dní byla odhadnutá na 0,65 %, což odpovídá kortikoidní zátěži přibližně 4 µg/kg/den. Za okluzivních podmínek při denní aplikaci 2 x 20 g Advantanu krému po dobu 8 dní byla průměrná percutánní absorpce okolo 3%, což odpovídá systémové kortikoidní zátěži okolo 20 µg/kg/den. Percutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu přes poškozenou kůži odstraněním stratum corneum vyústila ve výrazně vyšší absorpci (13 – 27 % dávky). U dospělých pacientů s psoriázou a atopických pacientů byla percutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu z masti okolo 2,5 %. U tří atopických dětí (ve věku 9-10 let) byla percutánní absorpce MPA z masti okolo 0,5-2 % a není tudíž ve srovnání s dospělými vyšší.

Po dosažení systémové cirkulace je produkt primární hydrolýzy MPA, 6alfa-methylprednisolon-17-propionát, rychle konjugován s glukuronovou kyselinou a tím inaktivován. Metabolity MPA (hlavní metabolit 6alfa-methylprednisolon-17-propionát-21-glukuronát) jsou primárně vylučovány ledvinami s poločasem asi 16 hodin. Po intravenózním podání byla látka úplně vyloučena močí a stolicí během 7 dnů. K akumulaci léčivé látky ani jejích metabolitů v organismu nedochází.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích systémové tolerance po opakovaném subkutánním a dermálním podání ukázal MPA akční profil typického glukokortikoidu. Závěr z těchto výsledků je, že po terapeutickém použití Advantanu se neočekávají jiné nežádoucí účinky kromě těch, které jsou typické pro glukokortikoidy, a to ani při extrémních podmínkách, jako je aplikace na velkou plochu povrchu a/nebo při okluzi.

Studie embryotoxicity s Advantanem vedly k výsledkům typickým pro glukokortikoidy, tj. v příslušném testovacím systému jsou indukovány embryoletální a/nebo teratogenní účinky. S ohledem na tyto nálezy je třeba věnovat zvláštní pozornost, je-li Advantan předepisován v těhotenství.

Ani *in vitro* testy na detekci genových mutací na bakteriálních a savčích buňkách ani *in vitro* a *in vivo* testy na detekci genových a chromozomálních mutací neprokázaly genotoxický potenciál MPA.

Specifické studie tumorigenicity nebyly s MPA prováděny. Znalosti týkající se struktury, mechanismu farmakologického účinku a výsledky studií systémové tolerance při dlouhodobé aplikaci nenaznačily žádné zvýšení rizika pro výskyt tumorů. Protože při kožní aplikaci Advantanu za doporučených podmínek použití se nedosáhne systémově účinné imunosupresivní expozice, neočekává se žádný vliv na výskyt tumorů.

Při zjišťování lokální tolerance MPA a lékových forem Advantanu na kůži a sliznicích nebyly zaznamenány jiné nálezy, než lokální nežádoucí účinky známé pro glukokortikoidy.

MPA nevykázal senzitivizující potenciál na kůži morčete.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Advantan krém

Decyl-oleát
Glycerol-monostearát
Cetylstearylalkohol
Tvrký tuk
Glycerol 85%
Makrogol-2000-stearát
Dihydrát dinatrium-edetátu
Benzylalkohol
Nasycené triacylglyceroly se středním a dlouhým řetězcem
Butylhydroxytoluen
Čištěná voda

Advantan mastný krém

Bílý vosk
Tekutý parafin
Složený emulgátor s estery pentaerythritolu
Bílá vazelína
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba s plastovým uzávěrem, krabička.
Obsah tuby: 5, 10, 15, 30, 50, 100 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Advantan krém: 46/512/96-C

Advantan mastný krém: 46/511/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 16.11.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 11. 2019