

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advantan, 1mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu Advantan zawiera 1 mg (0,1%) metyloprednizolonu aceponianu (*Methylprednisoloni aceponas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol cetostearylowy, butylohydroksytoluen.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem (olej w emulsji wodnej, biały do żółtawego nieprzezroczysty krem)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wyprysk (atopowe zapalenie skóry, neurodermit), kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk potnicowy, wyprysk niealergiczny, wyprysk u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania miejscowego na skórę.

Produkt leczniczy Advantan w postaci kremu nanosi się cienką warstwą raz na dobę na chorobowo zmienioną skórę w zależności od jej stanu.

Produktu leczniczego Advantan nie należy stosować u dorosłych dłużej niż przez 12 tygodni.

Dzieci (powyżej 2 lat) i młodzież:

Bezpieczeństwo stosowania metyloprednizolonu aceponianu w postaci kremu u dzieci poniżej 4 miesiąca życia nie zostało ustalone.

Nie ma konieczności innego dawkowania produktu Advantan w postaci kremu u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych ponieważ, tak jak u osób dorosłych, dawkowanie zależy od wielkości zmiany.

Okres stosowania produktu u dzieci nie może przekraczać 4 tygodni.

U dzieci produkt leczniczy należy stosować ostrożnie i nie należy stosować opatrunku okluzyjnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy stosować produktu leczniczego w przypadku:

- zakażenia skóry wywołanego przez bakterie (np. zmiany kiłowe, gruźlicze) lub zakażeń grzybiczych,
- zmian związanych z chorobami wirusowymi (np. ospa wietrzna, półpasiec),
- trądziku różowatego,
- trądziku,
- okołowargowego zapalenia skóry,
- owrzodzeń,
- miejscowych odczynów po szczepieniu,
- zanikowych chorób skóry (atrofii).

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kortykosteroidy należy stosować w najmniejszej możliwej dawce, szczególnie u dzieci, i tylko tak długo, jak to konieczne do osiągnięcia i utrzymania zamierzonego efektu terapeutycznego.

W przypadku nadkażeń bakteryjnych i (lub) grzybiczych należy zastosować leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

Miejscowe zastosowanie kortykosteroidów może nasilać miejscowe zakażenia skórne.

Jeżeli podczas stosowania produktu leczniczego Advantan krem dojdzie do nadmiernego wysuszenia skóry, wskazane jest zastosowanie produktu Advantan o większej zawartości tłuszczu, jak Advantan emulsja lub Advantan maść.

Należy unikać kontaktu produktu z oczami, głębokimi ranami i błonami śluzowymi.

Nie stwierdzono zaburzenia funkcji kory nadnerczy u dzieci, u których stosowano produkt Advantan maść bez opatrunku okluzyjnego na dużej powierzchni skóry (40% – 90%). Po zastosowaniu produktu Advantan w postaci emulsji na 60% powierzchni skóry pod opatrunkiem okluzyjnym przez 22 godziny, stwierdzono u dorosłych zdrowych ochotników obniżenie poziomu kortyzolu w osoczu i wpływ na rytm dobowy.

Stosowanie kortykosteroidów działających miejscowo na dużą powierzchnię ciała, lub długotrwałe stosowanie, szczególnie pod opatrunkiem okluzyjnym, znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych. Należy unikać stosowania produktu leczniczego pod opatrunkiem okluzyjnym, chyba że jest to wskazane. **Rolę opatrunku okluzyjnego mogą spełniać pieluszki, a warunki podobne jak po zastosowaniu opatrunków okluzyjnych występują również w okolicach wyprzeniowych ciała (pachy, pachwiny, fałdy skórne, skóra między palcami).**

Podczas stosowania produktu leczniczego na dużą powierzchnię ciała, czas leczenia powinien być jak najkrótszy, gdyż nie można całkowicie wykluczyć możliwości wchłonięcia kortykosteroidu przez skórę i wystąpienia objawów ogólnoustrojowych.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych kortykosteroidów, niewłaściwe zastosowanie produktu leczniczego może maskować objawy kliniczne choroby.

Substancja pomocnicza (tłuszcz stały) produktu leczniczego Advantan krem może zmniejszać skuteczność produktów lateksowych, takich jak prezerwatywy i diafragmy (krążki dopochwowe). Lek ten zawiera 1,0 g alkoholu benzyloвого na 100 g. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne i (lub) łagodne miejscowe podrażnienie.

Zaburzenie widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central Serous Chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Podobnie jak podczas stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, również podczas stosowania kortykosteroidów działających miejscowo istnieje ryzyko rozwoju jaskry (np. w przypadku stosowania dużych dawek czy stosowania produktu na duże powierzchnie skóry lub długotrwałe, jak również po nałożeniu produktu pod opatrunkiem okluzyjnym lub na skórę wokół oczu).

Ze względu na zawartość alkoholu cetostearylowego i butylohydroksytoluenu, produkt Advantan krem może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry). Butylohydroksytoluen może również powodować podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Dzieci i młodzież

Produktu Advantan nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym. Rolę opatrunku okluzyjnego mogą spełniać pieluszki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak doniesień na temat interakcji produktu leczniczego Advantan z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak dostępnych informacji dotyczących wpływu produktu Advantan na płodność.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Advantan w postaci kremu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach z użyciem metyloprednizolonu aceponianu wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Nie należy stosować produktu miejscowo w pierwszym trymestrze ciąży. U kobiet w ciąży należy w szczególności unikać stosowania produktu na duże powierzchnie skóry, długotrwale lub pod opatrunkiem okluzyjnym.

Badania epidemiologiczne sugerują możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia rozszczepu podniebienia u noworodków, których matkom podawano glikokortykoidy w pierwszym trymestrze ciąży.

W przypadku stosowania produktu Advantan w postaci kremu u kobiet w ciąży należy dokładnie oszacować bilans ryzyka do korzyści z leczenia.

Karmienie piersią

U szczurów metyloprednizolonu aceponian nie dostawał się do organizmu młodych z mlekiem matki. Jednak nie wiadomo czy metyloprednizolonu aceponian przenika do mleka kobiety ponieważ donoszono o występowaniu ogólnie działających kortykosteroidów w mleku kobiety. Nie wiadomo czy miejscowo stosowany produkt Advantan w postaci kremu może spowodować wchłanianie metyloprednizolonu aceponianu w ilości wykrywalnej w mleku kobiety. Dlatego podczas stosowania metyloprednizolonu aceponianu u kobiet karmiących piersią należy zachować szczególną ostrożność. W okresie karmienia piersią produkt nie powinien być stosowany na skórę piersi. U kobiet karmiących piersią należy unikać stosowania produktu na duże powierzchnie skóry, długotrwale lub pod opatrunkiem okluzyjnym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Advantan w postaci kremu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie badań klinicznych były pieczenie i/lub świąd w miejscu podania.

W tabeli poniżej przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość
---------------------	---------------	-----------------------	---------------	-----------------

układów i narządów				nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			grzybicze zapalenie skóry,	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania	suchość skóry w miejscu podania, rumień w miejscu podania, pęcherzyki w miejscu podania, zapalenie mieszków włosowych w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, mrowienie i drętwienie w miejscu podania (parestezja)	zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>) w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania	nadmierne owłosienie
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość na lek		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pęknięcia skóry, trądzik, ropne zapalenie skóry, rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych (teleangiektazja), ścieńczenie skóry (atrofia)	rozstępy skórne, zapalenie skóry wokół ust, odbarwienie skóry, reakcje nadwrażliwości skóry
Zaburzenia oka				Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)

Podczas miejscowego stosowania produktów zawierających kortykosteroidy, na skutek wchłaniania, mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Badania w kierunku toksyczności ostrej wykazały, że nie istnieje ryzyko zatrucia ostrego po pojedynczym przedawkowaniu produktu leczniczego stosowanego na skórę (stosowanie na dużą powierzchnię skóry w warunkach zwiększonej absorpcji) lub po spożyciu produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki do stosowania miejscowego, zawierające kortykosteroidy o silnym działaniu. Kod ATC: D07AC14

Po zastosowaniu miejscowym produkt Advantan w postaci kremu, emulsji lub maści, łagodzi zapalne i alergiczne reakcje skóry oraz reakcje związane z hiperproliferacją, powodując ustąpienie objawów przedmiotowych (rumień, obrzęk, wysięk) oraz objawów podmiotowych (świąd, pieczenie, ból).

Metylprednizolonu aceponian łączy się z receptorem glikokortykoidów, co odnosi się w szczególności do głównego metabolitu, 17-propionianu 6 α -metylprednizolonu, który powstaje po rozpadzie estru w skórze.

Kompleks steroid-receptor łączy się z określonymi fragmentami DNA, wywołując tym samym, szereg efektów biologicznych.

Przyłączenie kompleksu steroid-receptor indukuje syntezę makrokortyny.

Makrokortyna hamuje uwalnianie kwasu arachidonowego, a tym samym powstawanie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak prostaglandyny i leukotrieny.

Immunosupresyjne działanie glikokortykoidów można wytłumaczyć inhibicją syntezy cytokin oraz efektem antymitotycznym, który dotychczas nie został do końca zbadany.

Inhibicja syntezy prostaglandyn o działaniu wazodylatacyjnym lub stymulowanie wazokonstrykcyjnego działania adrenaliny przynosi efekt w postaci wazokonstrykcyjnego działania glikokortykoidów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metylprednizolonu aceponian jest przyswajany z bazy preparatu. Stężenie w zrogowaciałej warstwie naskórka oraz skórze właściwej zmniejsza się od warstw zewnętrznych do wewnętrznych.

Metylprednizolonu aceponian jest hydrolizowany w naskórku i skórze do metabolitu głównego, 17-propionianu 6 α -metylprednizolonu, który silniej niż podstawowy lek łączy się z receptorem kortykosteroidowym, co stanowi wskaźnik bioaktywacji w skórze.

Stopień i zakres przezskórnego wchłaniania miejscowego kortykoidu zależy od szeregu czynników: struktury chemicznej substancji, składu nośnika, stężenia substancji w nośniku, warunków ekspozycji (leczonego obszaru, czas ekspozycji, ekspozycja otwarta lub okluzyjna) oraz stanu skóry (rodzaj i nasilenie choroby skórnej, część ciała itp.).

Przezskórne wchłanianie metyloprednizolonu aceponianu z kremu, emulsji i maści było badane u zdrowych ochotników. Przezskórne wchłanianie po otwartej aplikacji maści Advantan (2 x 20 g na dobę) przez 5 dni oszacowano na 0,34 % co odpowiada dawce kortykoidów wynoszącej ok. 2 μ g/kg/dzień. Analogiczne dane liczbowe po aplikacji maści Advantan (2 x 20 g na dobę) przez 8 dni wynosiły 0,65 % (wchłanianie) oraz 4 μ g/kg/dzień (dawka). W warunkach okluzyjnych dzienna aplikacja 2 x 20 g kremu Advantan przez 8 dni prowadziła do przezskórnego wchłaniania wynoszącego ok. 3% przy ogólnoustrojowej dawce kortykoidów wynoszącej ok. 20 μ g/kg/dzień. Przezskórne wchłanianie metyloprednizolonu aceponianu przez skórę uprzednio uszkodzoną poprzez usunięcie zrogowaciałej warstwy naskórka było znacznie wyższe (13-27 % dawki). U pacjentów dorosłych z łuszczycą i atopią, przezskórne wchłanianie metyloprednizolonu aceponianu z maści

wynosiło ok. 2,5%. U trojga dzieci z atopią (w wieku 9-10 lat), wchłanianie przezskórne metyloprednizolonu aceponianu z maści tłustej wynosiło 0,5-2%, nie było więc wyższe niż w przypadku dorosłych.

Po przeniknięciu do krążenia ogólnego, pierwotny produkt hydrolizy metyloprednizolonu aceponianu, 17-propionianu 6 α -metyloprednizolonu szybko łączy się z kwasem glukuronowym i w rezultacie zostaje dezaktywowany. Metabolity metyloprednizolonu aceponianu (główny metabolit: 21-glukuronid 17-propionianu 6 α -metyloprednizolonu) są usuwane przede wszystkim przez nerki, a ich okres półtrwania wynosi ok. 16 godzin. W następstwie podania dożylnego całkowite wydalenie z moczem i kałem następuje w ciągu 7 dni. Nie dochodzi do akumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach tolerancji systemowej przeprowadzonych w następstwie wielokrotnego podania metyloprednizolonu aceponianu podskórnie i na skórę wykazano profil działania typowy dla glikokortykoidu. Z wyników tych można wyciągnąć wniosek, że w związku z dalszym stosowaniem terapeutycznym kremu, emulsji oraz maści Advantan nie przewiduje się działań niepożądanych, za wyjątkiem typowych, związanych ze stosowaniem glikokortykoidów, nawet w ekstremalnych sytuacjach, takich jak aplikacja na dużej powierzchni i/lub okluzja.

Badania toksycznego wpływu kremu, emulsji i maści na zarodek przyniosły typowe dla glikokortykoidów wyniki, czyli w odpowiednim systemie testów wywołano efekt letalny i/lub teratogeny. W związku z tym przy przepisywaniu kremu, emulsji i maści Advantan kobietom w ciąży należy zachować szczególną ostrożność. Wyniki badań epidemiologicznych są podsumowane w punkcie 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

Ani badania *in vitro* mające na celu wykrycie mutacji genowych w komórkach bakterii i ssaków, ani badania *in vitro* i *in vivo* ukierunkowane na wykrycie mutacji chromosomowych i genowych nie wykazały genotoksycznego potencjału metyloprednizolonu aceponianu. Nie przeprowadzono specjalistycznych badań tumorogenności z użyciem metyloprednizolonu aceponianu. Obecna wiedza na temat struktury, mechanizmu działania farmakologicznego oraz wyniki badań tolerancji ogólnoustrojowej podczas długotrwałego stosowania nie wskazuje na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów. Ponieważ przy aplikacji skórnej kremu, emulsji i maści Advantan z zachowaniem zalecanych zasad stosowania, nie uzyskuje się ustrojowo skutecznej ekspozycji immunosupresyjnej, nie przewiduje się wpływu na powstawanie nowotworów.

W badaniach dotyczących miejscowej tolerancji metyloprednizolonu aceponianu oraz produktów Advantan we wszystkich postaciach przez skórę i błony śluzowe nie odnotowano innych efektów niż miejscowe działania niepożądane typowe dla glikokortykoidów.

Metyloprednizolonu aceponian nie wykazał właściwości uczulających na skórze świnek morskich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Decylu oleinian, glicerolu monostearynian, alkohol cetostearylowy, tłuszcz stały (Witepsol W 35), trójgliceryd mieszaniny kwasów tłuszczowych (Softisan 378), makroglu stearynian, glicerol 85%, disodu edetynian, alkohol benzylowy, butylohydroksytoluen, woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dotychczas nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuby aluminiowe od wewnątrz lakierowane żywicą epoksydową, z membraną zabezpieczającą i zakrętką z polietylenu (HDPE), zawierające po 15 g, 25 g, 30 g i 50 g kremu, umieszczone w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7179

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13.06.1997
03.12.2008
23.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO