

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advantan mléko

1 mg/g

Kožní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram emulze obsahuje methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1 %).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní emulze.

Bílá neprůhledná emulze (emulze olej ve vodě).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutního exogenního ekzému (alergická kontaktní dermatitida, toxický degenerativní ekzém, numulární ekzém, dyshidrotický ekzém), atopická dermatitida (neurodermatitida), seboroický ekzém, varikózní ekzém (gravitační ekzém), solární dermatitida a neklasifikovatelný ekzém.

Advantan mléko je určen dětem od 4 měsíců věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advantan mléko se nanáší jednou denně v tenké vrstvě na postižená místa a lehce se vetře do kůže.

Obecně nemá doba léčby u dospělých přesáhnout 2 týdny. U těžkého zánětlivého seboroického ekzému v obličeji nesmí být délka léčby delší než jeden týden.

Jestliže kůže při použití Advantanu mléka nadměrně vysychá, doporučuje se jako kožní emolienc v závislosti na individuálním typu kůže adjuvantní neutrální terapie (emulze voda v oleji nebo jednofázová mastná mast).

Pediatrická populace

Při aplikaci Advantanu mléka kojencům ve věku 4 měsíců a více, dětem a dospívajícím není potřeba úprava dávkování.

V zásadě platí, že by doba trvání léčby u dětí měla být zkrácena na minimum. U dětí ve věku do 4 měsíců nebyla bezpečnost přípravku Advantan mléko stanovena. Nejsou k dispozici relevantní data.

4.3 Kontraindikace

Advantan mléko nesmí být používán v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, při tuberkulózních nebo syfilitických procesech v léčené oblasti, virových onemocněních (např. pásový opar nebo varicela), rosacee, periorální dermatitidě, vředech, akné vulgaris, atrofických onemocněních kůže a postvaccinačních kožních reakcích v oblastech, které by měly být léčeny.

Bakteriální a mykotické kožní onemocnění viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glukokortikoidy se musí používat v co nejnižší 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 infekcích.

Lokální kožní infekce může být glukokortikoidy zesílena.

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

Advantan mléko se nesmí nanášet na velké plochy (více než 40 % tělesného povrchu).

U zdravých dospělých dobrovolníků bylo po okluzivní aplikaci Advantanu mastného 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 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 nebo po aplikaci na rozsáhlé plochy po delší dobu, při použití okluzivních technik nebo po aplikaci na kůži kolem očí).

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.

Pediatrická populace

U dětí nemá být Advantan používán s okluzí. Je nutné si uvědomit, že plenky mohou mít okluzivní účinek. U dětí do 4 měsíců věku se nedoporučuje Advantan mléko používat.

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 mléka u těhotných žen.

Experimentální studie s použitím methylprednisolon-aceponátu u zvířat ukázaly 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 kortikoidy během prvního trimestru těhotenství. U těhotných žen musí být klinická indikace pro léčbu Advantanem mlékem pečlivě uvážena a je třeba zhodnotit potenciální rizika v porovnání s přínosem léčby.

Obecně se topické přípravky obsahující kortikosteroidy nemají v prvním trimestru těhotenství používat. Zvláště je třeba se během těhotenství a kojení vyvarovat léčbě velkých ploch, prolongovanému 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 Advantanu mléka za následek dostatečnou systémovou absorpci methylprednisolon-aceponátu, aby způsobil detekovatelné množství v mateřském mléce. Proto je třeba opatrnosti při podávání Advantanu mléka kojícím ženám.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Advantan mléko nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly pálení 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).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo* (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				Léková hypersensitivita
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Ekzém, kožní exfoliace, kožní fisury		Akné, teleangiektázie, atrofie kůže, strie, periorální dermatitida, barevné změny kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace	Svědění v místě aplikace, bolest v místě aplikace, puchýřky v místě aplikace, pustuly v místě aplikace, eroze v místě aplikace		Suchost v místě aplikace, erytém v místě aplikace, folikulitida 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 studií akutní toxicity nenaznačují žádné riziko akutní intoxikace po předávkování při jednorázové kožní aplikaci (aplikace na velkou plochu za podmínek příznivých pro vstřebávání) nebo po náhodném perorálním požití přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: D07AC14

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

Je známo, že methylprednisolon-aceponát se váže na intracelulární receptor glukokortikoidů. Především to však platí o jeho hlavním metabolitu 6 α -methylprednisolon-17-propionátu, který vzniká 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 mast'ového základu přípravku. Koncentrace látky ve stratum corneum a vrstvách pod ním postupně klesá ve směru dovnitř.

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

Rychlost a rozsah perkutánní absorpce topického kortikoidu závisí na mnoha faktorech: chemické struktuře sloučeniny, složení pomocných látek, koncentraci látky v přípravku, podmínkách expozice (velikost plochy, doba expozice, expozice otevřená nebo okluzivní) a na stavu kůže (typ a závažnost kožního onemocnění, anatomická lokalita, atd.).

Pro sledování perkutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu z lékové formy mléko byly kožní podmínky uměle upraveny. Intaktní kůže byla srovnávána s uměle vytvořeným zánětem (UV-B-erytém) a s uměle poraněnou kůží (po odstranění zrohovatělé vrstvy). Velikost absorpce z uměle

ozářené kůže byla velmi nízká (0,24 % dávky) a byla pouze nepatrně vyšší než absorpce z intaktní kůže (0,15 % dávky). Perkutánní absorpce z kůže poraněné odstraněním rohové vrstvy byla podstatně vyšší (15 % dávky).

Systémová zátěž po léčbě na celém těle (s kůží postiženou zánětem) Advantanem mlékem aplikovaným 2x 20 g/den se může rovnat absorbované zátěži přibližně 2 µg MPA na kg tělesné hmotnosti a den.

Po dosažení systémové cirkulace je produkt primární hydrolyzy MPA, 6α-methylprednisolon-17-propionát, rychle konjugován s glukuronovou kyselinou a tím inaktivován.

Metabolity MPA (hlavní metabolit 6α-methylprednisolon-17-propionát-21-glukuronid) jsou primárně vylučovány ledvinami s poločasem asi 16 hodin. Po intravenózním podání byla exkrece močí a stolicí kompletní 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 mléka 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 Advantan mlékem vedly k výsledkům typickým pro glukokortikoidy, tj. v příslušném testovacím schématu jsou indukovány embryoletální a/nebo teratogenní účinky. S ohledem na tyto nálezy je třeba věnovat zvláštní pozornost, je-li Advantan mléko 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 mléka 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

Střední nasycené triacylglyceroly, střední a dlouhé triacylglyceroly, stearomakrogol 100, stearomakrogol 1050, benzylalkohol, dinatrium-edetát, glycerol 85%, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření tuby spotřebujte do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PE tuba s PP šroubovacím uzávěrem, krabička.

Velikost balení: tuba s 20 g nebo 50 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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

46/031/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.1.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 2.12.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 10. 2018