

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**ADVANTAN krém**  
**ADVANTAN mastný krém**  
Krém

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1 %) v 1 g  
Pomocné látky se známým účinkem: cetylstearylalkohol, butylhydroxytoluen (jen Advantan krém)  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

**Krém**

**Krém:** bílý neprůhledný krém

**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

Léková forma Advantanu zvolená podle stavu pokožky se nanáší obvykle jednou denně v tenké vrstvě na postižené místo.

Obecně doba léčby nemá u dospělých přesáhnout 12 týdnů..

#### Pediatrická populace

Úprava dávkování není při použití Advantanu u kojenců, dětí a dospívajících potřeba. Obecně by doba použití u dětí neměla přesáhnout 4 týdny.

#### 4.3 Kontraindikace

Tuberkulózní nebo syfilitický proces v léčené oblasti, virová onemocnění (např. varicela, pásový opar), rosacea, periorální dermatitis, vředy, akné vulgaris, atrofické kožní onemocnění a postvakcinační reakce kůže v oblasti, která má být léčena.

Přecitlivělost na léčivou látku nebo jinou složku přípravku.

Z důvodu nedostatku zkušeností se přípravek nepoužívá u dětí do 4 měsíců.

#### **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 onemocněních.

Dojde-li během dlouhodobé léčby Advantanem krémem k přílišnému vysušení pokožky, je třeba přejít na léčbu některou z mastnějších lékových forem (Advantan mastný krém).

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 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 systémových nežádoucích účinků. Je třeba si uvědomit, že plenky mohou mít okluzivní účinek.

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.

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

Topické glukokortikoidy zvyšují riziko lokální kožní infekce.

Advantan se nesmí nanášet na intertriginózní oblast.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V důsledku absorpce může léčba velké plochy kůže nebo dlouhodobá terapie vyústit v podobné interakce, ke kterým dochází po systémovém použití.

Žádné interakce nejsou doposud známy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

Nejsou žádné adekvátní údaje o použití Advantanu u těhotných žen.

Experimentální studie použití methylprednisolon-aceponátu u zvířat ukázaly embryotoxické a/nebo teratogenní účinky (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Obecně by se topické přípravky obsahující kortikoidy neměly v prvním trimestru těhotenství používat. Zvláště je třeba se v těhotenství vyvarovat léčbě velkých ploch, prolongovanému nebo okluzivnímu použití. Pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizik je v nutných případech možné použít přípravek v prvním trimestru těhotenství na plochu, která je menší než 20 % tělesného povrchu.

Epidemiologické studie naznačily možnost zvýšeného rizika rozštěpů ústní dutiny u novorozenců žen, které byly léčeny glukokortikosteroidy během prvního trimestru těhotenství. U těhotných žen musí být klinická indikace pro léčbu Advantanem pečlivě uvážena a je třeba zhodnotit potenciální rizika v porovnání s přínosem léčby.

#### 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 Advantan krému a mastného krému 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 by neměly být léčeny v oblasti prsou. Během kojení je třeba se vyvarovat léčbě velkých ploch, dlouhodobého použití nebo okluzivního obvazu.

#### 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.

Četnost nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích a uvedených v tabulce níže 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 dat nelze určit).

- Advantan krém

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
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, parestézie v místě aplikace	Celulitida v místě aplikace, edém v místě aplikace, podráždění v místě aplikace
Poruchy imunitního systému		Léková hypersensitivita	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pyodermie, kožní fisury, teleangiektázie, atrofie kůže, mykotické kožní

			infekce, akné
--	--	--	---------------

- Advantan mastný krém

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Není známo (četnost nelze z dostupných dat určit)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, svědění v místě aplikace	Erytém v místě aplikace, suchost v místě aplikace, puchýřky v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, ekzém v místě aplikace, papuly v místě aplikace, periferní edém	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Atrofie kůže, ekchymóza, impetigo, mastná kůže	

Naformátováno:  
Francouzština Francie

Jako u ostatních kortikoidů pro lokální aplikaci se mohou objevit následující nežádoucí účinky: atrofie kůže, strie na kůži, folikulitida v místě aplikace, hypertrichóza, teleangiektázie, periorální dermatitida, diskolorace kůže a alergické kožní reakce na jakoukoli složku přípravku. Vzhledem k absorpci se při použití lokálních přípravků obsahujících kortikoidy mohou objevit systémové účinky.

#### 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 hyperproliferační. 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 mast'ového 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 pevněji váže na kortikoidní receptor než původní látka - projev „bioaktivace“ v kůži.

Rychlost a rozsah perkutánní 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 perkutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu z krému, mastného krému a masti. Perkutánní 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. Perkutánní 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 perkutánní absorpce okolo 3%, což odpovídá systémové kortikoidní zátěži okolo 20 µg/kg/den. Perkutánní 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 perkutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu z masti okolo 2,5 %. U tří atopických dětí (ve věku 9-10 let) byla perkutánní absorpce MPA z masti okolo 0,5-2% a není tudíž ve srovnání s dospělými vyšší.

Po dosažení systémové cirkulace je produkt primární hydrolyzy 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. Výsledky epidemiologických studií jsou shrnuty v bodu 4.6 Těhotenství a kojení.

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  
Ztužený tuk  
Glycerol 85%  
Makrogol-2000-stearát  
Dihydrát dinatrium-edetátu  
Benzylalkohol  
Střední a dlouhé triacylglyceroly  
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 uchování**

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 k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Intendis GmbH, Max-Dohrn-Strasse 10, D-10589 Berlín, Německo

#### **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:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**