

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advantan mléko

Kožní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1 %) v 1 g emulze

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 (gravitational eczema), 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 emolient 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.

4.3 Kontraindikace

Tuberkulózní nebo syfilitický proces v léčené oblasti, virová onemocnění (např. pásový opar nebo varicela), rosacea, periorální dermatitida, vředy, akné vulgaris, atrofické onemocnění kůže a postvaccinační kožní reakce v oblastech, které by měly být léčeny.

Přecitlivělost na léčivou látku nebo jinou složku přípravku.

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

Advantan mléko je se nesmí dostat do očí a hlubokých otevřených ran.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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 infekcích. Topické glukokortikoidy mohou potencionovat lokální kožní infekci.

Advantan mléko je se nesmí dostat do očí a hlubokých otevřených ran.

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. Advantan mléko by se neměl používat za okluzivních podmínek. 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 nebo po aplikaci na rozsáhlé plochy po delší dobu, při použití okluzivních technik nebo po aplikaci na kůži kolem očí).

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 známé.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou žádné adekvátní údaje o použití Advantanu mléka u těhotných žen.

Experimentální studie s použitím 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 kortikosteroidy neměly v prvním trimestru těhotenství používat. Zvláště je třeba se během těhotenství vyvarovat léčbě velkých ploch, prodlouženému 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 mlékem 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 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 by neměly být léčeny v oblasti prsou. Během kojení je třeba se vyvarovat léčbě velkých ploch, dlouhodobého použití nebo okluzivního krytí.

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.

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), včetně ojedinělých hlášení.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace	Bolest v místě aplikace, puchýřky v místě aplikace, svědění v místě aplikace, pustuly v místě aplikace, eroze v místě aplikace
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Ekzém, kožní exfoliace, kožní fisury

Jako u ostatních kortikoidů k lokální aplikaci se mohou objevit následující místní nežádoucí účinky: atrofie kůže, suchost v místě aplikace a erytém v místě aplikace, strie na kůži, folikulitida v místě aplikace, hypertrichóza, teleangiektázie, periorální dermatitida, diskolorace kůže, akné a/nebo 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 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 bioaktivity 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 2 x 20 g/den se může rovnat absorbované zátěži přibližně 2 μ g MPA na kg tělesné hmotnosti a den.

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

Metabolity MPA (hlavní metabolit 6 α -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 Advantan 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

Neuplatňují se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávat 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 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-Starsse 10

D-10589 Berlín

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

46/031/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.1.2003

10. DATUM REVIZE TEXTU