

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

**Advantan 1 mg/g krema**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 1 mg metilprednizolonaceponata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 g kreme sadrži 25 mg cetilnog i stearylno alkohola i 0,06 mg butilhidroksitoluena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema (emulzija tipa ulje u vodi, neprozirna krema bijele do žućkaste boje).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Endogeni ekcem (atopijski dermatitis, neurodermitis), kontaktni ekcem, degenerativni ekcem, dishidrotični ekcem, numularni ekcem, neklasificirani ekcem, ekcem u djece.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Advantan se primjenjuje topikalno jedanput dnevno u tankom sloju na oboljele dijelove kože te lagano utrlja.

Općenito, lijek se ne smije neprekidno upotrebljavati dulje od dvanaest tjedana u odraslih. Ako je nakon produljene uporabe Advantan kreme koža iznimno suha, preparat valja zamijeniti za onaj s većim udjelom masti (Advantan mast).

#### *Pedijatrijska populacija*

Advantan krema namijenjena je primjeni u djece starije od 3 godine.

Dozu nije potrebno prilagođavati prilikom primjene Advantan kreme u djece starije od 3 godine. Općenito, u djece se lijek ne smije upotrebljavati dulje od 4 tjedna.

Primjena Advantan 1mg/g kreme se ne preporučuje u djece mlađe od 3 godine zbog nedostatka podataka o sigurnosti. Nema iskustva u djece mlađe od 3 godine.

#### 4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- tuberkulozne ili sifilitične promjene u području primjene

- virusne infekcije (primjerice vodene kozice, herpes zoster)
- rosacea
- perioralni dermatitis
- postvakcinalne kožne reakcije u području koje se liječi
- akne vulgaris
- atrofične kožne bolesti
- ulkusi kože
- bakterijske i gljivične kožne bolesti, vidjeti dio 4.4.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Glukokortikoidi se moraju koristiti u što mogućoj manjoj dozi, pogotovo u djece, i samo onoliko dugo koliko je potrebno za postizanje i održavanje željenog terapijskog učinka.

Potrebno je dodatno specifično liječenje u slučaju bakterijski inficiranih kožnih bolesti i/ili gljivičnih infekcija kože.

Lokalne kožne infekcije mogu biti potencirane topikalnom primjenom glukokortikoida.

Pri primjeni Advantan kreme potrebno je paziti da se izbjegava kontakt s očima, dubokim otvorenim ranama i sluznicama.

Pri neokluzivnom liječenju djece Advantan masnom masti na većim površinama tijela (40-90 % površine kože) nije zabilježeno oštećenje adrenokortikoidnih funkcija pri primjeni. Nakon primjene Advantan masti na 60% površine kože pri okluzivnim uvjetima tijekom 22 sata, u odraslih zdravih dobrovoljaca zabilježeno je smanjenje razine kortizola u plazmi te utjecaj na cirkadijani ritam.

Opsežna primjena lokalnih kortikosteroida na velikim površinama tijela ili tijekom produljenog razdoblja, posebice pri okluziji, značajno povisuje rizik od nastanka nuspojava. Liječenje pod okluzivnim uvjetima se mora izbjegavati, osim ako je indicirano. Imajte na umu da pelene, kao i intertriginalna područja mogu biti okluzivni.

Trajanje liječenja velikih površina kože mora biti što je moguće kraće zbog mogućnosti apsorpcije ili nastanka sistemskih učinaka.

Kao i sa svim drugim glukokortikoidima neprofesionalna primjena može prikriti kliničku simptomatologiju.

Kao što je poznato kod sistemskih kortikosteroida, moguć je razvoj glaukoma pri primjeni lokalnih kortikosteroida (primjerice, nakon visoko dozirane ili znatne primjene tijekom produljenog razdoblja, primjenom okluzivnih zavoja ili nakon primjene na koži oko očiju).

Dvije pomoćne tvari koja sadrži Advantan krema (cetilni i stearilni alkohol i butilhidroksitoluen) mogu uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). Butilhidroksitoluen također može nadražiti oči i sluznice.

#### **Poremećaj vida**

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

### **Informacije o pomoćnim tvarima**

Pomoćna tvar (tvrda mast) u Advantan kremi može smanjiti učinkovitost proizvoda od lateksa, kao što su prezervativi i dijafragme.

Ovaj lijek sadrži 1,0 g benzilnog alkohola u 100 g kreme.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i/ili blagi lokalni nadražaj.

### Pedijatrijska populacija

Advantan krema se ne smije koristiti pod okluzivnim uvjetima. Imajte na umu da pelene mogu biti okluzivne.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Advantan kreme u trudnica.

Eksperimentalna ispitivanja na životinjama s metilprednizolonaceponatom pokazala su embriotoksične i / ili teratogene učinke pri dozama koje premašuju terapijsku dozu (vidjeti dio 5.3.).

Brojna epidemiološka ispitivanja ukazuju da je moguć povećani rizik od nastanka oralnih rascjepa u novorođenčadi žena koje su liječene sistemskim glukokortikoidima tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Kao općenito pravilo, topikalni preparati koji sadrže kortikosteroide moraju se izbjegavati tijekom prvoga tromjesečja trudnoće. Liječenje velikih područja, produljena primjena ili primjena okluzivnih zavoja se mora izbjegavati tijekom trudnoće i dojenja.

Advantan 0,1% krema smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je izričito nužno, nakon pažljive ocjene omjera koristi i rizika primjene lijeka.

#### Dojenje

U štakora se pokazalo da gotovo nema prijenosa metilprednizolonaceponata mladunčadi putem mlijeka. Ali nije poznato da li se metilprednizolonaceponat izlučuje u ljudsko mlijeko s obzirom da je u ljudi prijavljena pojava sistemski primijenjenih kortikosteroida u mlijeku. Nije poznato da li topikalna primjena Advantana može dovesti do dovoljne sistemske apsorpcije metilprednizolonaceponata kako bi se izlučile mjerljive količine u mlijeko ljudi. Stoga je potreban oprez kad se Advantan primjenjuje u dojilja.

Majke koje doje ne smiju primjenjivati lijek na dojkama. Liječenje velikih područja, produljenu primjenu ili primjenu okluzivnih zavoja za vrijeme dojenja potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju Advantan kreme na plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Advantan krema ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima sa Advantan kremom uključivale su pečenje na mjestu primjene i svrbež na mjestu primjene.

Učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima i prikazanih u donjoj tablici određena je prema MedDRA prikazu učestalosti nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Pri opisu nuspojava je korišten najprikladniji MedDRA termin.

MedDRA – klasifikacije organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato*
<b>Poremećaji oka</b>				zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
<b>Infekcije i infestacije</b>			gljivična infekcija kože	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu</b>	pečenje na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	suhoća na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, mjehurići na mjestu primjene, folikulitis na mjestu primjene, osip na mjestu primjene, parestezija na mjestu primjene	celulitis na mjestu primjene, edem na mjestu primjene, iritacija na mjestu primjene	hipertrichoza
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>		preosjetljivost na lijek		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			piodermija, fisure na koži, telangiektazije, atrofija kože, akne	strije na koži, perioralni dermatitis, promjena boje kože, alergijske reakcije

\*Potencijalne nuspojave nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Kao i u slučaju ostalih kortikosteroida za topikalnu primjenu, mogu se javiti sljedeće lokalne nuspojave: atrofija kože, strije na koži, folikulitis na mjestu primjene, hipertrichoza, telangiektazija, perioralni dermatitis, promjena boje kože te alergijske reakcije kože na bilo koji sastojak lijeka.

Kada se primjenjuju topikalne pripravci koji sadrže kortikosteroide mogu se javiti sistemski učinci zbog apsorpcije.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Rezultati ispitivanja akutne toksičnosti ne ukazuju da treba očekivati bilo kakav rizik od akutne intoksikacije nakon jednokratne primjene prevelike doze na koži (primjene na velikoj površini pri uvjetima koji pogoduju apsorpciji) ili nenamjernog oralnog uzimanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi-dermatiki; kortikosteroidi jaki (skupina III)  
ATK oznaka: D07AC14

Nakon lokalne primjene Advantan smanjuje upalne i alergijske kožne reakcije, kao i reakcije povezane s hiperproliferacijom te dovodi do nestajanja objektivnih simptoma (eritem, edem, vlaženje) te subjektivnih smetnji (svrbež, pečenje, bol).

Poznato je da se metilprednizolonaceponat veže na glukokortikoidne receptore u stanici, a to napose vrijedi za glavni metabolit 6 $\alpha$ -metilprednizolon-17-propionat koji se stvara nakon razgradnje estera u koži.

Kompleks steroida i receptora veže se na određena područja DNA te tako uzrokuje niz bioloških učinaka.

Vežanje kompleksa steroida i receptora rezultira indukcijom sinteze makrokortina. Makrokortin inhibira otpuštanje arahidonske kiseline, a time i stvaranje posrednika upale kao što su prostagladini i leukotrieni.

Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida može se objasniti inhibicijom sinteze citokina te antimitotičkim učinkom koji dosad nije dobro razjašnjen.

Inhibicija sinteze vazodilacijskih prostagladina ili pojačavanje djelovanja vazokonstriktivnih učinaka adrenalina napoljetku rezultira vazokonstriktivnom aktivnošću glukokortikoida.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Metilprednizolonaceponat oslobađa se iz formulacije. Koncentracija se u rožnatom sloju i ostalim slojevima kože snižava izvana prema unutra.

Metilprednizolonaceponat hidrolizira se u epidermisu i dermisu u glavni metabolit 6 $\alpha$ -metilprednizolon-17-propionat, koji se čvršće veže na kortikoidni receptor nego na polazni lijek, što je pokazatelj bioaktivacije u koži.

Stupanj i opseg apsorpcije lokalnog kortikosteroida kroz kožu ovisi o nizu faktora: kemijskoj strukturi spoja, sastava vehikuluma, koncentraciji tvari u vehikulumu, uvjetima na mjestu izlaganja (područje koje se liječi, trajanje izloženosti, otvoreno ili pod okluzijom) i statusu kože (vrsta i težina kožne bolesti, anatomsko mjesto i drugo).

Perkutana apsorpcija metilprednizolon aceponata nakon primjene kreme, masti, masne masti ispitivana je u zdravih dobrovoljaca. Apsorpcija kroz kožu nakon otvorene primjene Advantan masne masti (2 x 20 g dnevno) kroz 5 dana procjenjena je na 0,34 %, što odgovara kortikosteroidnom opterećenju od otprilike 2 µg/kg/dan. Odgovarajući podaci nakon otvorene primjene Advantan masti (2 x 20 g dnevno) kroz 8 dana bili su 0,65 % (apsorpcija) ili 4 µg/kg/dan (opterećenje).

U okluzivnim uvjetima dnevna primjena 2 x 20 g Advantan kreme kroz 8 dana dovela je do srednje apsorpcije kroz kožu od otprilike 3 %, što odgovara sistemskom kortikosteroidnom opterećenju od otprilike 20 µg/kg/dan. Apsorpcija metilprednizolonaceponata kroz kožu koja je prethodno oštećena uklanjanjem rožnatog sloja je izrazito veća (13-27 % doze). U odraslih bolesnika s psorijazom i atopijom apsorpcija metilprednizolonaceponata iz Advantan masne masti kroz kožu bila je otprilike 2,5 %. U troje djece s atopijom (starosti 9-10 godina) apsorpcija metilprednizolonaceponata iz masne masti kroz kožu bila je otprilike 0,5 -2 %, te stoga nije bila viša u usporedbi s odraslim bolesnicima.

6α-metilprednizolon-17-propionat, primarni proizvod hidrolize metilprednizolonaceponata, se nakon dolaska u sistemski krvotok brzo konjugira s glukuronskom kiselinom te se na taj način javlja inaktivacija. Metaboliti metilprednizolonaceponata (glavni metabolit: 6α-metilprednizolon-17-propionat-21-glukuronid) se primarno izlučuju putem bubrega s poluvijekom od otprilike 16 sati. Nakon intravenske primjene izlučivanje putem urina i stolice potpuno je nakon 7 dana. Nema nakupljanja djelatne tvari ili metabolita u organizmu.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja sistemske tolerancije koja su uslijedila nakon ponovljenih supkutanih i dermalnih primjena metilprednizolonaceponata pokazala su način djelovanja tipičnog glukokortikoida. Iz tih rezultata može se zaključiti da nakon terapijske primjene lijeka Advantan ne treba očekivati druge nuspojave osim onih tipičnih za glukokortikoide, čak i pri iznimnim uvjetima kao što su primjena na velikoj površini tijela i/ili okluziji.

Ispitivanja embriotoksičnosti s lijekom Advantan dala su rezultate tipične za glukokortikoide, odnosno embrioletalni i/ili teratogeni učinci inducirani su u prikladnom sustavu testiranja. U svjetlu tih otkrića posebnu pozornost valja posvetiti propisivanju lijeka Advantan u trudnoći. Rezultati ispitivanja embriotoksičnosti sažeti su u dijelu 4.6.

Ni *in vitro* ispitivanja za otkrivanje genskih mutacija u bakterija i stanica sisavaca ni *in vitro* i *in vivo* ispitivanja za otkrivanje kromosomskih i genskih mutacija nisu dala naznaku genotoksičnog potencijala metilprednizolonaceponata.

Posebna ispitivanja tumorogenosti uporabom metilprednizolonaceponata nisu provedena. Saznanja o strukturi, mehanizmu farmakološkog učinka i rezultati ispitivanja sistemske podnošljivosti s dugotrajnom primjenom ne indiciraju povećanje rizika od nastanka tumora. Kako sistemsko djelotvorno imunosupresivno izlaganje nije postignuto dermalnom primjenom lijeka Advantan u preporučenim uvjetima primjene, ne treba očekivati učinak na učestalost pojave tumora.

U ispitivanjima lokalne podnošljivosti metilprednizolonaceponata i pripravaka Advantan na koži i sluznicama nisu zabilježena druga saznanja osim lokalnih nuspojava poznatih kod glukokortikoida.

Metilprednizolonaceponat nije pokazao senzibilizirajući potencijal na koži zamoraca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

deciloleat  
glicerolmonostearat 40-55 %  
cetilni i stearylni alkohol  
tvrda mast  
triglicerid kaprilatne, kaprilne, miristinske i stearinske kiseline  
makrogol stearat 40 (tip I)  
glicerol (85 postotni)  
dinatrijev edetat  
benzilni alkohol  
butilhidroksitoluen  
voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijska tuba s 15 g kreme.

Tuba je načinjena od čistog aluminijskog, unutarnja stijenka obložena je epoksi-smolom, a vanjska stijenka oblogom na bazi poliestera: na kraju je prsten za zatvaranje. Čep je načinjen od polietilena velike gustoće.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-429835039

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22.02.2006.

Datum posljednje obnove: 02.12.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2019.