

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advantan 1 mg/g kreem

Advantan 1 mg/g salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi või salvi sisaldab 1 mg metüülprednisoloonatseponaati.

INN. *Methylprednisoloni aceponas*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem (valge kuni kollakas läbipaistmatu õli-vees emulsioon).

Salv (valge kuni kollakas läbipaistmatu vesi-õlis emulsioon).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dermatiidi ja ekseemi (sealhulgas atoopiline dermatiit ja ekseem lastel) sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metüülprednisoloonatseponaati (MPA) tuleb kasutada paiksel, kandes ravimit kahjustatud nahapiirkondadele õhukese kihina üks kord ööpäevas ja hõõruda seda kergelt sisse.

Üldjuhul ei tohiks ravi täiskasvanutel kesta kauem kui 12 nädalat.

Kui Advantan kreemi kasutamise ajal nahk liigselt kuivab, siis tuleks MPA kreem vahetada suurema rasvasisaldusega ravimvormi vastu (Advantan salv).

Lapsed

Alla 4-kuustel imikutel ei ole Advantan kreemi/salvi ohutus tõestatud.

Advantan'i manustamisel lastele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üldjuhul ei tohiks ravi lastel kesta kauem kui 4 nädalat.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravitavas piirkonnas tuberkuloossed, süfiliitilised või viiruslikud (nt herpes või tuulerõuged) nahakahjustused, *rosacea*, perioraalne dermatiit, haavandid, akne, atroofilised nahahaigused ja vaktsinatsioonijärgsed nahareaktsioonid.

Bakteritest ja seentest põhjustatud nahahaigused, vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Glükokortikoide tuleb kasutada võimalikult väikestes annustes, eriti lastel, ning ainult niikaua, kui on vajalik soovitava terapeutilise efekti saavutamiseks ja säilitamiseks.

Bakteriaalsete nahainfektsioonide ja/või seeninfektsioonide korral on vajalik täiendav spetsiifiline ravi.

Glükokortikoidide paikne kasutamine võib lokaalseid nahainfektsioone ägedamaks muuta.

Advantan'i manustamisel tuleb jälgida, et ravim ei satuks silma, sügavatele lahtistele haavadele ega limaskestadele.

Advantan salvi oklusiivsel manustamisel 60%-le nahapinnast täheldati tervetel täiskasvanud vabatahtlikel 22 tunni möödudes plasma kortisooli taseme pärssimist ja selle ööpäevase rütmi muutumist. Paiksete kortikosteroidide ulatuslik manustamine suurtele kehapiirkondadele või pikema aja jooksul (eriti oklusiivselt), suurendab märkimisväärselt kõrvaltoimete riski. Oklusiivset ravi tuleks vältida, v.a vastava näidustuse olemasolul. Tuleb mees pidada, et ka mähkmed võivad toimida oklusiivsidemena.

Suurte nahapiirkondade ravimisel, peab ravi kestus olema võimalikult lühike, kuna ei saa täielikult välistada imendumise võimalust ega süsteemset toimet.

Nii nagu kõigi teiste glükokortikoididega, võib nende mitteasjatundlik kasutamine maskeerida kliinilisi sümptomeid.

Sarnaselt süsteemsetele glükokortikoididele võib ka paiksete glükokortikoidide kasutamine põhjustada glaukoomi teket (nt pärast pikaajalist suurte annuste manustamist või ulatuslikele piirkondadele kandmist, oklusiivsete sidumistehnikate korral või kandmisel silmaümbruse piirkonda).

Advantan kreemis sisalduvad kaks abiainet (tsetostearüülalkohol ja butüülhüdroksütolueen) võivad põhjustada lokaalseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit). Butüülhüdroksütolueen võib põhjustada ärritust ka silmades ja limaskestadel.

Lapsed

Advantan'i ei tohi kasutada oklusiivsetes tingimustes. Pidage mees, et ka mähkmed võivad toimida oklusiivselt. See on oluline, kuna Advantan'i ei soovitata kasutada alla 4-kuustel imikutel.

4 kuu kuni 3 aasta vanustel väikelastel tuleb kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Siiani ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Andmed metüülprednisoloonatseponaadi toime kohta fertiilsusele puuduvad.

Rasedus

Piisavad andmed metüülprednisoloonatseponaadi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed metüülprednisoloonatseponaadiga on näidanud embrüotoksilisi ja/või teratogeenseid toimeid terapeutilistest annustest suuremate annuste korral (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised uuringud viitavad võimalikule suurenenud suulaelõhestumuse riskile vastsündinutel, kelle emad said raseduse esimesel trimestril süsteemset glükokortikosteroidravi. Rasedatel tuleb hoolikalt üle vaadata kliiniline näidustus Advantan-raviks ja võrrelda saadavat kasu võimalike riskidega.

Üldjuhul tuleb glükokortikoide sisaldavate paiksete ravimite kasutamist raseduse esimesel trimestril vältida. Eriti tuleb raseduse ja imetamise ajal vältida suuri nahapiirkondi hõlmavat, pikemaajalist ravi või oklusiivsete sidemete kasutamist.

Imetamine

Rottidel praktiliselt ei kandunud metüülprednisoloonatseponaat rinnapiimaga vastsündinud poegadele. Siiski ei ole teada, kas metüülprednisoloonatseponaat kandub inimese rinnapiima, kuna rinnapiimast on leitud süsteemset manustatud kortikosteroide. Ei ole teada, kas Advantan'i paiksel manustamisel imendub süsteemset piisavas koguses metüülprednisoloonatseponaati, mis võimaldaks selle rinnapiimast määramist. Seetõttu peab metüülprednisoloonatseponaadi manustamisel imetavatele naistele olema ettevaatlik.

Imetavatel emadel ei tohi rakendada ravi rindadel. Imetamise ajal tuleb vältida suuri nahapiirkondi hõlmavat, pikemaajalist ravi või oklusiivsete sidemete kasutamist (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Advantan ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks sügelus- ja põletustunne manustamiskohal.

Alltoodud tabelis on kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete esinemissagedused määratletud MedDRA esinemissageduste konventsiooni põhjal järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($\geq 1/10000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamiseks kasutati kõige sobivamat MedDRA terminit (versioon 11.1).

- Advantan kreemi kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid			naha seeninfektsioon	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	põletustunne manustamiskohal, sügelus manustamiskohal	manustamiskohal esinev: kuivus, punetus, villid, follikuliit, lööve, paresteesia	manustamiskohal esinev: tselluliit, turse, ärritus	hüpertrihhoos
Immuunsüsteemi		ravimiga seotud		

häired		ülitundlikkus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			püodermia, nahalõhed, teleangieктаasia, nahaatroofia, akne	striiad, perioraalne dermatiit, nahavärvuse muutused, allergilised naha-reaktsioonid

*Võimalikud kõrvaltoimed, mida pole täheldatud kliinilistes uuringutes.

- Advantan salvi kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata*
Immuunsüsteemi häired			ravimiga seotud ülitundlikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	põletustunne manustamiskohal, sügelus manustamiskohal	manustamiskohal esinev: punetus, kuivus, villid, ärritus, ekseem, perifeerne turse	follikuliit manustamiskohal, hüpertrihhoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahaatroofia, ekhümoos, impetiigo, rasune nahk	teleangieктаasia, striiad, perioraalne dermatiit, nahavärvuse muutused, allergilised nahareaktsioonid, akne

*Võimalikud kõrvaltoimed, mida pole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kortikoide sisaldavate kutaansete preparaatide manustamisel võib esineda imendumisest tingitud süsteemseid toimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Metüülprednisoloonatseponaadiga läbiviidud ägeda toksilisuse uuringud ei näidanud ägeda mürgistuse ohtu pärast ühekordset üleannustamist nahal (kasutamine suurel nahapinnal imendumist soodustavates tingimustes) või pärast tahtmatut allaneelamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tugevad kortikosteroidid (III rühm)
ATC kood: D07AC14

Pärast paikset manustamist pärsib Advantan põletikulisi ja allergilisi nahareaktsioone, samuti hüperproliferatsiooniga seotud protsesse, mille tulemusena taanduvad nii objektiivsed sümptomid (erüteem, ödeem, leemendav nahk) kui ka subjektiivsed vaevused (sügelus, kipitustunne, valu).

Tead on, et metüülprednisoloonatseponaat ise, eriti aga selle peamine metaboliit 6α -metüülprednisoloon-17-propionaat (moodustub pärast estri lõhustumist nahas) seonduvad intratsellulaarse glükokortikoidretseptoriga.

Steroid-retseptor-kompleks seonduv kindlate DNA piirkondadega, kutsudes esile rea bioloogilisi toimeid.

Steroid-retseptor-kompleksi seandumine indutseerib makrokortiini sünteesi. Makrokortiin inhibeerib arahhidoonhappe vabanemist, mistõttu pärsitakse põletiku mediaatorite (prostaglandiinid, leukotrieenid) sünteesi.

Glükokortikoidide immuunsupressiivset toimet saab selgitada tsütokiini sünteesi pärssimise ja antimitootilise toimega, mis ei ole tänaseni veel täiesti selge.

Vasodilatorsete prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine või adrenaliini vasokonstriktorse toime potentseerimine põhjustab lõppkokkuvõttes glükokortikoidide vasokonstriktorseid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Metüülprednisoloonatseponaat vabaneb ravimvormist. Kontsentratsioon sarvkihis ja pärisnahas langeb väljast sissepoole.

Epidermises ja dermises hüdrolüüsib metüülprednisoloonatseponaat oma peamiseks metaboliidiks 6α -metüülprednisoloon-17-propionaadiks, mis seonduv kindlamalt kortikoidretseptoriga kui metüülprednisoloonatseponaat, mis viitab nahas toimuvale bioaktivatsioonile.

Nahakaudse kortikoidi perkutaanse absorptsiooni määr ja ulatus sõltuvad mitmetest faktoritest: ühendi keemilisest struktuurist, vehiikli koostisest, ühendi kontsentratsioonist vehiiklis, manustamistingimustest (ravitava ala suurus, ravi kestus, avatud või oklusiivne manustamine) ja naha seisundist (nahahaiguse tüüp ja raskusaste, anatoomiline paiknemine).

Tervetel vabatahtlikel on uuritud metüülprednisoloonatseponaadi nahakaudset imendumist Advantan kreemist ja salvist. Pärast Advantan salvi avatud manustamist (2 x 20 g päevas 8 päeva jooksul) oli nahakaudse imendumise määr 0,65% (vastab süsteemsele kortikoidi annusele 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{päevas}$). Advantan kreemi oklusiivsel manustamisel (2 x 20 g päevas 8 päeva jooksul) imendus naha kaudu ligikaudu 3% annusest (vastab süsteemsele kortikoidi annusele ligikaudu 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{päevas}$). Metüülprednisoloonatseponaadi nahakaudne imendumine tõusis märkimisväärselt (13 – 27% annusest) preparaadi manustamisel kahjustatud (eemaldatud sarvkihiga) nahale.

Süsteemsesse tsirkulatsiooni jõudmisel konjugeeritakse metüülprednisoloonatseponaadi peamine hüdrolüüsi produkt 6α -metüülprednisoloon-17-propionaat kiiresti glükuroonhappega mille tulemusel ta inaktiveerub.

Metüülprednisoloonatseponaadi metaboliidid (peamine metaboliit 6α -metüülprednisoloon-17-propionaat-21-glükuronid) erituvad valdavalt neerude kaudu poolväärtusajaga umbes 16 tundi. Intravenoosse manustamise järgselt toimus täielik eritumine uriini ja väljaheitega 7 päeva jooksul. Toimeaine ega selle metaboliidid ei kumuleeru organismis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemse taluvuse uuringutes oli metüülprednisoloonatseponaadi toime korduva subkutaanse ja dermaalse manustamise järgselt sarnane tüüpilisele glükokortikoidile. Nende tulemuste põhjal võib järeldada, et Advantan'i terapeutilisel kasutamisel pole oodata teistsuguseid kõrvaltoimeid, kui need,

mis on omased glükokortikoididele – seda isegi äärmuslikel tingimustel nagu manustamisel suurele nahapinnale ja/või oklusioonideme kasutamise korral.

Embrüotoksilisuse uuringud Advantan'iga andsid glükokortikoididele iseloomulikud tulemused, st sobivas testsüsteemis kutsutakse esile embrüoletaalne ja/või teratogeenne efekt. Selliseid tulemusi silmas pidades tuleb Advantan'i määramisse raseduse ajal suhtuda erilise ettevaatusega. Epidemioloogiliste uuringute tulemuste kokkuvõtte on ära toodud lõigus 4.6.

Nii *in vitro* uuringud geenimutatsioonide avastamiseks bakterite ja imetajate rakukultuurides, kui ka *in vitro* ja *in vivo* uuringud kromosoomi- ja geenimutatsioonide avastamiseks näitasid, et metüülprednisoloonatseponaat ei oma genotoksilist toimet.

Spetsiifilisi tumorigeensusuuringuid metüülprednisoloonatseponaadiga ei ole läbi viidud. Teadmised aine struktuuri, farmakoloogilise toimemehhanismi ja süsteemse taluvuse uuringute kohta pikaajalise manustamise puhul ei viita kasvaja tekkeriski tõusule. Kuna soovitatud tingimustel ei ole nahakaudsel manustamisel võimalik süsteemset immuunsupressiivset toimet saavutada, pole Advantan'i kasutamisel oodata mõju kasvajate tekkele.

Lokaalse taluvuse uuringutes nahal ja limaskestadel metüülprednisoloonatseponaadi ja Advantan'i erinevate ravimvormidega kirjeldati vaid pindmisi, glükokortikoididele tüüpilisi kõrvaltoimeid.

Metüülprednisoloonatseponaat ei avaldanud merisigade nahale sensibiliseerivat toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

- Kreem

detsüüloleaat
glütseroolmonostearaat 40...55%
tsetostearüülalkohol
tahke rasv
kaprüül-kapriin-müristiin-steariin-triglütseriid
makrogoolstearaat 40 (tüüp I)
glütserool 85%
dinaatriumedetaat
bensüülalkohol
butüülhüdrosütolueen (E321)
puhastatud vesi

- Salv

valge mesilasvaha
vedel parafiin
Dehymuls E (dikokoüül-pentaerütritüül-distearüültsitraat, sorbitaan-seskvioleaat, valge vaha (mesilasvaha), alumiinumstearaadid)
valge pehme parafiin
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast tuubi esmast avamist võib kreemi/salvi kasutada 3 kuud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 g tuub.

Tuubid on valmistatud puhtast alumiiniumist, seest kaetud epoksüvaiguga, väljast polüesteralusel kattega, otsas sulgur. Keeratav kork on valmistatud kõrge tihedusega polüetüleenist.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Kreem: 357701

Salv: 171797

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Kreem:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.08.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

Salv:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.05.1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014