

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Адвантан® 0.1 % крем/маст

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 g Адвантан крем или маст содржи 1 mg метилпреднизолон ацепонат (0.1%).

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Крем (масло во водена емулзија, бел до жолтеникав непросирен крем)

Маст (вода во маслена емулзија, бел до жолтеникав непросирен крем)

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Ендоген егзем (атопичен дерматитис, неуродерматитис), контактен егзем, дегенеративен егзем, дисхидротичен егзем, нумуларен егзем, неклассифициран егзем и егзем кај деца.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Адвантан треба да се употребува локално и се нанесува еднаш дневно во тенок слој на заболената површина на кожата со лесно триење.

Генерално, должината на употреба не треба да биде подолга од 12 недели кај возрасни. Ако кожата се суши претерано при долготрајна употреба на Адвантан крем, треба да се направи замена со една од формулациите со повисока содржина на масти (Адвантан маст или Адвантан масна маст).

Педијатриска популација

Безбедноста на Адвантан крем/маст кај новородени под 4 месечна возраст не е утврдена. Не е потребно прилагодување на дозата кога Адвантан се администрира кај деца. Генерално, должината на употреба не треба да биде подолга од 4 недели кај деца.

4.3. Контраиндикации

Адвантан не смее да се употребува во случаи на преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите, присуство на туберкулозни или сифилисни процеси; вирусни инфекции (како херпес или варичела); розацеа; периорален дерматитис, улцери, акни, атрофични кожни болести и вакцинална реакција на кожата која треба да се третира.

Бактериски и микотични кожни болести, видете 4.4.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања



Глукокортикоидите мора да се употребуваат само во што пониска можна доза, особено кај децата и само онолку долго колку што е апсолутно неопходно за да се постигне и одржува саканиот терапевтски ефект.

Дополнително е потребна специфична терапија кај пациенти кои имаат бактериска и/или габична инфекција на кожата.

Локалните кожни инфекции може да бидат потенцирани од употребата на локалниот глукокортикоид.

Мора да се внимава при употребата на Адвантан крем или маст да се избегне контакт со очи, длабоки отворени рани и мукоза.

После апликација на Адвантан маст на 60 % кожна површина во оклузивни услови од 22 часа кај возрасни здрави доброволци, била забележана супресија на вредностите на кортизол во плазмата и влијание на деноноќниот ритам. Обемна апликација на локални кортикостероиди за надворешна употреба на големи површини од телото на подолг период, особено при употреба на оклузивни завои, значајно го зголемува ризикот од системски несакани дејства. Терапијата под оклузивни услови треба да се избегнува, освен ако е индицирана. Забележете дека детските пелени како и интертригиналните подрчја може да се сметаат за оклузивни услови.

Кога се лекуваат големи површини на кожата, времетраењето на терапијата треба да биде што е можно пократко, бидејќи можноста за апсорпција или системски ефекти не може да биде целосно исклучена.

Како и со сите други глукокортикоиди непрофесионалната употреба може да ја маскира клиничката симптоматологија.

Како што е познато од употребата на системските кортикоиди, може исто така да се развие глауком при употреба на локални кортикоиди (пр. после високо дозирање или екстензивна апликација во тек на продолжен период, оклузивни завои или при апликација на кожата околу очите).

Две состојки што се содржат во Адвантан крем (цетостеарил алкохол и бутил хидрокситолуен) може да предизвикаат локални кожни реакции (пр. контактен дерматитис). Бутил хидрокситолуен може исто така да предизвика иритација на очите и мукозните мембрани.

Педијатриска популација

Адвантан не треба да се користи под оклузивни услови. Забележете дека пелените може да бидат оклузивни.

Потребна е внимателна проценка на корист/ризик кај деца на возраст помеѓу 4 месеци и 3 години.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Досега не се познати.

4.6. Плодност, бременост и доене

Плодност



Не е достапна информација за влијанието на метилпреднизолон ацепонат на плодноста.

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на Адвантан крем и маст кај бремени жени. Експерименталните студии со метилпреднизолон ацепонат кај животни покажале ембриотоксични и/или тератогени ефекти во дози кои ги надминуваа терапевтските дози (види 5.3 Претклинички безбедносни податоци за лекот). Некои од епидемиолошките студии најавуваат дека е можен зголемен ризик од орални расцепи кај новородените кај жени кои се третирани со системски гликокортикоиди за време на првиот триместер од бременоста.

Генерално, употребата на локални препарати што содржат кортикоиди треба да се избегнува за време на првиот триместер од бременоста. Особено треба да се избегнува лекување на големи површини, долготрајна употреба или оклузивни завои за време на бременост и доење.

Доење

Кај стаорци метилпреднизолон ацепонат практично не преминува кај новороденчињата преку млекото. Но не е познато дали метилпреднизолон ацепонат се излачува во мајчиното млеко, бидејќи пријавено е дека системски администрираните кортикостероиди се појавуваат во мајчиното млеко. Не е познато дали локалната администрација на Адвантан крем и маст може да доведе до доволна системска апсорпција на метилпреднизолон ацепонат за да предизвика забележливи количини во мајчиното млеко. Поради тоа, треба да се внимава кога се администрира Адвантан кај доилки.

Кај доилки, Адвантан не треба да се нанесува на дојките. Лекување на големи површини, продолжена употреба или оклузивни завои треба да се избегнуваат за време на доење (види дел 4.4).

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Адвантан крем и маст нема влијание на способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Фреквенциите на несакани дејства забележани во клинички студии и дадени во табелата подолу се дефинирани согласно MedDRA класификацијата:

Многу чести ($\geq 1/10$);

Вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

Многу ретки ($< 1/10000$); непознати (не можат да се одредат од расположливите податоци).

- Адвантан крем

System Organ Class	Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Непозната фреквенција*
Општи пореметувања и реакција на местото на	жарење на местото на апликација, јадеж на местото на апликација	сувост на местото на апликација, еритем на местото на апликација,	целулитис на местото на апликација, едем на местото	хипертрихоза



администрација		везикули на местото на апликација, фоликулитис на местото на апликација, исип на местото на апликација, парестезија на местото на апликација	на апликација, иритација на местото на апликација	
Пореметувања на имунолошкиот систем		преосетливост на лекот		
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво			пиодерм, кожни фисури, телеангиектазија, атрофија на кожата, акни	кожни стрии, периорален дерматитис, кожна дисколорација, алергиски кожни реакции
Инфекции и инфестации			габични кожни инфекции	

- Адвантан маст

System Organ Class	Вообичаени	Невообичаени	Непозната фреквенција*
Пореметувања на имунолошкиот систем			преосетливост на лекот
Општи пореметувања и реакција на местото на администрација	жарење на местото на апликација, јадеж на местото на апликација	еритем на местото на апликација, сувост на местото на апликација, везикули на местото на апликација, иритација на местото на апликација, егзем на местото на апликација, периферен едем	фоликулитис на местото на апликација, хипертрихоза
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво		кожна атрофија, ехимоза, иметиго, масна кожа	акни, телеангиектазија, кожни стрии, периорален дерматитис, кожна дисколорација, алергиски кожни реакции

* Потенцијални несакани ефекти не забележани во клинички студии.

Може да се јават системски ефекти поради апсорпција кога се применуваат локални препарати што содржат кортикоиди.



Најсоодветниот MedDRA термин (MedDRA верзија 11.1) се користи за да се опише одредена реакција и нејзините синоними и поврзани состојби.

4.9. Предозирање

Резултатите од студиите на акутна токсичност не покажуваат можност за било каков ризик од акутна интоксикација по еднакратна кожна апликација со предозирање (апликација на голема површина на кожата во услови поволни за апсорпција) или при ненамерна перорална ингестија на лекот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: кортикостероиди, потентни (група III), АТЦ код: D07AC14

После локална апликација, Адвантан ги супримира инфламаторната и алергиската реакција на кожата, како и реакциите поврзани со хиперпролиферација доведувајќи до регресија на објективните симптоми (еритем, едем, цедење) и субјективните симптоми (јадеж, остра болка, болка).

Познато е дека метилпреднизолон ацепонат се врзува за интрацелуларниот глукокортикоиден рецептор, а ова особено важи за главниот метаболит β -метилпреднизолон-17 пропионат, што се формира после расцеп на естер во кожата.

Стероид-рецепторниот комплекс се врзува за некои делови на ДНК и доведува до серија биолошки ефекти.

Врзувањето на стероид-рецепторниот комплекс доведува до индукција на синтезата на макрокортин. Макрокортин го инхибира ослободувањето на арахидонска киселина и на тој начин го спречува формирањето на медијаторите на инфламацијата како што се простагландини и леукотриени.

Имуносупресивниот ефект на глукокортикоидите се објаснува со инхибиција на синтезата на цитокини и антимиотичниот ефект што сеуште не е доволно разбран.

Инхибицијата на синтеза на простагландини со вазодилаторно дејство или потенцирањето на вазоконстрикторниот ефект на епинефрин резултираат со вазоконстрикторно дејство на глукокортикоидите.

5.2. Фармакокинетски својства

Метилпреднизолон ацепонат станува достапен од основата на формулацијата. Концентрацијата во стратум корнеум и во жива кожа опаѓа во правец од надвор кон внатре.

Метилпреднизолон ацепонат се хидролизира во епидермисот и во дермисот во главниот метаболит β -метилпреднизолон-17-пропионат кој подобро се врзува за кортикоидниот рецептор, што е индикатор за биоактивација во кожата.

Степенот и ширината на перкутаната апсорпција на локалниот кортикоид зависи од серија фактори: хемиската структура на соединението, составот на пренесувачот, концентрацијата на соединението во пренесувачот, состојбата на изложување (регијата која се лекува, должината



на изложување, отворена или со оклузивен завој) и од состојбата на кожата (видот и сериозноста на кожната болест, анатомската положба итн).

Перкутаната апсорпција на метилпреднизолон ацепонат од крем и маст формулациите, била испитувана кај здрави доброволци. Перкутаната апсорпција после отворена апликација на Адвантан масна маст (2 x 20 g дневно) во тек на 5 дена била пресметана на 0.34 %, што одговара со кортикоидното оптоварување од приближно 2 µg/kg/ден. Соодветните бројки после отворена апликација на Адвантан маст (2 x 20 g дневно) во тек на 8 дена биле 0.65 % (апсорпција) или 4 µg/kg/ден (оптоварување). Во услови на оклузија дневната апликација на 2 x 20 g Адвантан крем во тек на 8 дена довела до значајна перкутана апсорпција од приближно 3 %, што одговара на системско кортикоидно оптоварување од приближно 20 µg/kg/ден. Перкутаната апсорпција на метилпреднизолон ацепонат преку кожата пред оштетување со отстранување на стратум корнеум, резултира во забележително повисока апсорпција (13-27 % од дозата). Кај возрасни пациенти со псориаза и atopичен дерматитис, перкутаната апсорпција на метилпреднизолон ацепонат од масна маст била околу 2.5 %. Кај три atopични деца (9-10 години), перкутаната апсорпција на метилпреднизолон ацепонат од масна маст била околу 0.5-2 % и не повисока во споредба со возрасните.

После доаѓањето во системската циркулација, примарниот продукт на хидролизата β-метилпреднизолон-17-пропионат брзо се конјугира со глукуронска киселина и се инактивира. Метаболитите на метилпреднизолон ацепонат (главниот метаболит: β-метил-преднизолон-17-пропионат-21-глукуронид) главно се елиминираат преку бубрезите со полуживот на елиминација од 16 часа. После интравенска апликација, комплетна екскреција со урина и фецес била постигната после 7 денови. Не е забележано акумулирање во организмот на активната супстанција или нејзините метаболити.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Во системските студии изведени со цел да се испита подносливоста на метилпреднизолон ацепонат после субкутана и дермална апликација на лекот, метилпреднизолон ацепонат покажал типично дејство на глюкокортикоид. Од овие резултати може да се заклучи дека после употреба на Адвантан крем и маст може да се очекуваат само типичните несакани дејства за глюкокортикоиди, дури и при екстремни услови како што се апликација на голема површина на кожата и/или апликација со користење на оклузивен завој.

Испитувањата на ембриотоксичноста со Адвантан крем и маст покажале типични резултати за глюкокортикоиди, односно ембриолетално и/или тератогено дејство било предизвикано со соодветен тест систем. Заради тоа посебно внимание е потребно при препишување на Адвантан крем и маст за време на бременост. Резултатите од епидемиолошките студии се наведени во делот 4.6 Бременост и доене.

Во ин витро испитувања за откривање на генски мутации кај бактериски клетки и клетки на цицачи и во ин витро и ин vivo испитувања за откривање на хромозомски и генски мутации, не е утврден генотоксичен потенцијал на метилпреднизолон ацепонат.

Не се изведени посебни студии за испитување на потенцијалното канцерогено дејство на метилпреднизолон ацепонат. Знаењата што произлегуваат од познавањето на структурата на лекот, механизмот со кој настанува фармаколошкиот ефект и резултатите од системските студии за испитување на подносливоста на лекот по долготрајна администрација не покажуваат зголемен ризик од појава на тумори. При локалната апликација на Адвантан не се постигнува значаен системски имunosупресивен ефект на лекот ако се аплицира според условите кои се препорачуваат за употреба и поради тоа не се очекува влијание во формирањето тумори.

Во испитувањата изведени со цел да се утврди локалната подносливост на метилпреднизолон ацепонат и Адвантан формулациите врз кожата и слузниците, не биле утврдени други промени



кои би покажале разлики од несаканите дејства кои се јавуваат при апликација на глюкокортикоидите локално.

Метилпреднизолон ацепонат не покажал сензитивен потенцијал на кожата кај гвинеа-прасе.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Адвантан крем:

децил олеат, глицерол моностеарат 40-55%, цетостеарил алкохол, тврда маст, триглицерид на каприлна-капринска-миристинска-стеаринска киселина, макрогол стеарат 40 (тип I), глицерол 85%, динатриум едетат, бензил алкохол, бутил хидрокситолуен, прочистена вода.

Адвантан маст:

бел мек парафин, течен парафин, бел пчелин восок, Дехимулс Е, прочистена вода.

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3. РОК НА ТРАЕЊЕ

Адвантан крем, маст: 3 години.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на места недостапни за деца!

Адвантан крем, маст: Да се чува на температура под 25°C.

6.5. ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Адвантан крем, маст

Туби кои содржат 15 грама крем, односно маст.

Тубите се направени од чист алуминиум, внатрешниот ѕид е обложен со епокси резин, а надворешниот ѕид со полиестерна облога. Капачето е направено од полиетилен со висока густина.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул.Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Адвантан крем: 11-424/2
Адвантан маст: 15-5938/11

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Адвантан крем: 25.01.2016
Адвантан маст: 04.01.2012



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

05.2017

