

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advantan® 0,1 % emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Advantan emulsiovoidetta sisältää metyyliiprednisoloniaseponaattia 1 mg (0,1 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

*Valmisteen kuvaus:* öljy/vesiemulsio, valkoinen tai kellertävä läpinäkymätön emulsiovoide.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Endogeeninen ekseema (atooppinen dermatiitti, neurodermatiitti), kosketusekseema, degeneratiivinen ekseema, dyshidroottinen ekseema, läiskäekseema, luokittelematon ekseema sekä ekseema lapsilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Advantan-emulsiovoidetta käytetään paikallisesti ja levitetään hoidettavalle ihoalueelle ohuelti kerran päivässä.

Yleensä hoidon kesto aikuisilla ei saa ylittää 12 viikkoa.

Jos iho kuivuu liikaa pitkäaikaisen Advantan-emulsiovoiteen käytön aikana, on emulsiovoide vaihdettava rasvaisempaan lääkemuotoon (Advantan-voide).

#### *Pediatriset potilaat*

Advantan-emulsiovoiteen turvallisuutta alle 4 kuukauden ikäisille lapsille ei ole tutkittu.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Advantan-emulsiovoidetta yli 4 kuukauden ikäisille lapsille tai nuorille. Yleensä hoidon kesto ei lapsilla saa ylittää 4 viikkoa.

Käyttöä alle 1-vuotiaille lapsille ei suositella (ks. kohta 4.4).

### 4.3 Vasta-aiheet

Advantan-emulsiovoidetta ei pidä käyttää, jos potilas on yliherkkä valmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle, jos hänellä on hoidettavan kohdan tuberkuloosi tai kuppa, virusinfektio (esim. herpes tai vesirokko), ruusufinni, perioraalinen dermatiitti, haavaumia, acne vulgaris, atrofien ihosairaus tai rokotuksen aiheuttama ihoreaktio.

Bakteerin tai sienen aiheuttama ihosairaus, ks. kohta 4.4.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glukokortikoideja on käytettävä mahdollisimman pieninä annoksina, varsinkin lapsilla, ja ainoastaan niin kauan kuin on välttämätöntä halutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi ja säilyttämiseksi.

Ihon bakteeri- tai sieni-infektioita hoidettaessa Advantan-hoitoon tulee liittää spesifinen lääkitys.

Paikallinen glukokortikoidihoito voi pahentaa paikallisia ihoinfektioita.

Kaikkien glukokortikoidien taitamaton käyttö voi peittää klinisiä oireita.

Varovaisuutta on noudatettava ja on vältettävä valmisteen joutumista silmiin, syviin avohaavoihin ja limakalvoille.

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla havaittiin plasman kortisolipitoisuuden pienenemistä ja vaikutusta vuorokausirytmiiin, kun Advantan-voidetta käytettiin okklusiosidoksen alla 60 prosentilla ihon pinta-alasta 22 tunnin ajan. Ulkoisesti käytettävien glukokortikoidien laaja-alainen tai pitkäaikainen käyttö, erityisesti käytettäessä okklusiosidoksia, lisää merkittävästi systeemisiä haittavaikutuksia. Okklusiivista hoitoa on vältettävä, ellei se ole aiheellista. On huomioitava, että vaippa sekä hiertyneet ihoalueet voivat vastata okklusiivista olosuhdetta/tilaa.

Kuten systeemisen kortikoidihoidon yhteydessä, glaukooma voi kehittyä myös paikallisen kortikoidihoidon seurauksena, esimerkiksi jos valmistetta käytetään runsaasti tai valmistetta käytetään laajalle alueelle pitkään, käytössä on okklusiosidosmenetelmä tai valmistetta käytetään silmänympärysiholle.

Näköhäiriö:

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Hoidettaessa laajoja ihoalueita, hoitoaika on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, koska imeytymisen tai systeemisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois.

Advantan-emulsiovoiteen sisältämä apuaine (kovarasva) voi heikentää lateksista valmistettujen ehkäisyvälineiden, kuten kondomien ja pessaarien, ehkäisytehoa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 g bentsyylialkoholia per 100 g. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

#### Pediatriset potilaat

Advantan-emulsiovoidetta ei saa käyttää okklusiivisissa olosuhteissa. On huomioitava, että vaippa voi toimia okklusiosidoksena. Tämä on erityisesti otettava huomioon, koska Advantan-emulsiovoiteen käyttöä ei suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille.

Huolellinen riskien ja hyötyjen arviointi on tarpeen 4 kuukauden - 3 vuoden ikäisillä lapsilla.

Advantan-emulsiovoiteen kaksi apuainetta (setostearyylialkoholi ja butyylihydroksitolueeni) voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa). Butyylihydroksitolueeni voi myös aiheuttaa silmien ja limakalvojen ärsytystä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imeytymisen seurauksena laajojen ihoalueiden tai pitkäaikainen hoito voi aiheuttaa samanlaisia interaktioita kuin systeeminen hoito. Interaktioita ei toistaiseksi ole tiedossa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Hedelmällisyys*

Ei ole olemassa tietoja metyyliprednisoloniaseponaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

##### *Raskaus*

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Advantan-emulsiovoiteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa metyyliprednisoloniaseponaatilla todettiin olevan alkiotoksisia ja/tai teratogeenisiä vaikutuksia, kun eläimille annettu annos ylitti terapeuttisen annoksen (ks. kohta 5.3).

Useiden epidemiologisten tutkimusten mukaan vastasyntyneillä saattaa olla suurempi suuhalkion riski, kun äitiä hoidettiin systeemisillä glukokortikosteroideilla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Hoidettaessa raskaana olevia naisia Advantan-emulsiovoiteella, tulee käyttöaihe sekä riski-hyötyosuus arvioida huolellisesti.

Yleisesti ottaen paikallisesti käytettäviä kortikoidivalmisteita ei pidä käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana. Erityisesti laajojen ihoalueiden, pitkäaikaiskäyttöä ja okklusiivisten sidosten käyttöä on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

##### *Imetys*

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei käytännössä havaittu metyyliprednisoloniaseponaatin kulkeumista maidosta vastasyntyneisiin. Ei kuitenkaan tiedetä erittykö metyyliprednisoloniaseponaatti rintamaitoon. Systemisesti käytettävien kortikosteroidien erittymistä rintamaitoon on raportoitu. Ei ole tiedossa aiheuttaako Advantan-emulsiovoiteen paikallinen käyttö metyyliprednisoloniaseponaatin erittymistä siinä määrin rintamaitoon, että se on havaittavissa. Tämän vuoksi on noudettava varovaisuutta hoidettaessa imettäviä naisia Advantan-emulsiovoiteella.

Imettävien äitien ei tule käyttää voidetta rintojen iholle. Käyttöä laajoille ihoalueille, pitkäaikaista hoitoa tai okklusiivisten sidosten käyttöä tulee välttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.4).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Advantan-emulsiovoiteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat hoidettavan alueen kuumotus ja kutina käytettäessä Advantan-emulsiovoidetta.

Alla olevassa taulukossa olevat kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on määritelty MedDRA-luokiteltujen esiintymistiheyksien mukaan (MedDRA versio 12.0 mukaisesti); hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Soveliainta MedDRA:n termiä käytettiin kuvaamaan tiettyjä reaktioita, sen synonyymejä tai siihen liittyviä tiloja.

Elinluokka	yleinen	melko	harvinainen	tuntematon
------------	---------	-------	-------------	------------

		<b>harvinainen</b>		
<b>Infektiot</b>			ihon sieni-infektio	
<b>Immuunijärjestelmä</b>		lääkeyliherkkyys		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>			pyoderma, ihon fissuurat, teleangiektasia, ihon atrofia, akne	
<b>Silmät</b>				näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	kuumotus ja kutina annostelukohdassa	ihon kuivuminen ja punoitus, vesirakkulat, follikuliitti, ihottuma ja parestesia annostelukohdassa	annostelukohdan selluliitti, turvotus ja ärsytys	

Kuten muidenkin paikallisesti käytettävien kortikoidien käytön yhteydessä, seuraavia paikallisia haittavaikutuksia voi esiintyä (esiintymistiheys tuntematon): striat, hypertrikoosi, perioraalinen dermatiitti, ihon värimuutokset ja valmisteiden jonkun aineosan aiheuttama allerginen ihoreaktio. Imeytymisestä johtuvia systeemisiä vaikutuksia voi esiintyä, kun käytetään paikallisesti käytettäviä kortikoideja sisältäviä valmisteita.

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Metyyliprednisoloniaseponaatin akuuttia toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset osoittavat, ettei yksittäiseen yliannostukseen iholle (käyttö laajalle alueelle olosuhteissa, jotka edesauttavat imeytymistä) tai valmisteiden tahattomaan nielemiseen liittyä akuuttia myrkytysriskiä.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vahvat kortikosteroidit (ryhmä III), ATC-koodi D07AC14

*Vaikutusmekanismi*

Paikallisesti käytettynä Advantan lievittää allergisia reaktioita ja tulehdusreaktioita iholla sekä hyperproliferaatioon liittyviä reaktioita, jolloin sekä objektiiviset (punoitus, turvotus, vetistys) että subjektiiviset (kutina, kirvely, kipu) oireet vähenevät.

### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Metyyliprednisoloniaseponaatin tiedetään sitoutuvan solunsisäiseen glukokortikoidireseptoriin. Tämä pätee erityisesti sen pääasiallisen metaboliittin 6 $\alpha$ -metyyliprednisoloni-17-propionaattiin, joka muodostuu ihossa esterin pilkkoutumisen seurauksena.

Steroidireseptorikompleksi sitoutuu tiettyihin DNA-alueisiin, mikä saa aikaan joukon biologisia vaikutuksia.

Steroidikompleksin sitoutuminen saa aikaan makrokortinisynteesin. Makrokortini estää arakidonihapon vapautumista ja siten myös tulehduksen välittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien ja leukotrieenien muodostumista.

Glukokortikoidien immunosuppressiivinen vaikutus selittyy sytokiinisynteesin estolla ja antimitoottisella vaikutuksella, jota ei vielä tunneta hyvin.

Vasodilatoivien prostaglandiinien synteesin estyminen tai adrenaliinin vasokonstriktiivisen vaikutuksen voimistuminen johtaa lopulta glukokortikoidien vasokonstriktiiviseen vaikutukseen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Metyyliprednisoloniaseponaatti vapautuu valmisteen emulsiovoidepohjasta. Sen pitoisuus sarveiskerroksessa ja elävällä iholla pienenee ulkoa sisäänpäin.

Metyyliprednisoloniaseponaatti hydrolysoituu epidermiksessä ja dermiksessä päämetaboliitiksi 6 $\alpha$ -metyyliprednisoloni-17-propionaatiksi, joka sitoutuu kortikosteroidireseptoriin kanta-ainetta voimakkaammin, mikä osoittaa ihossa tapahtuvaa bioaktivaatiota.

Paikallisesti annosteltavan kortikoidin perkutaanisen imeytymisen nopeus ja määrä riippuu useista tekijöistä: yhdisteen kemiallisesta rakenteesta, vehikkelin koostumuksesta, yhdisteen pitoisuudesta vehikkelissä, käyttötavasta (hoidettava alue, hoidon kesto, avoin/okklusio) sekä ihon kunnosta (ihosairauden laatu ja vaikeusaste, anatominen sijainti jne.).

Tutkimukset nuorilla ja aikuisilla neurodermatiitti- ja psoriasipotilailla ovat osoittaneet, että perkutaaninen imeytyminen ilman okklusiosidettä on vain hieman ( $\leq 2,5$  %) suurempi kuin perkutaaninen imeytyminen normaali-ihoisilla vapaaehtoisilla (0,5–1,5 %).

Kun sarveiskerros poistetaan ennen emulsiovoiteen levittämistä, ihon kortikoidipitoisuus on noin kolme kertaa suurempi kuin levitettäessä sitä terveelle iholle.

Systeemisessä verenkierrossa metyyliprednisoloniaseponaatin pääasiallinen hydrolyysituote 6 $\alpha$ -metyyliprednisoloni-17-propionaatti konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja inaktivoituu.

Metyyliprednisoloniaseponaatin metaboliitit (joista tärkein on 6 $\alpha$ -metyyliprednisoloni-17-propionaatti-21-glukuronidi) eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta, ja niiden puoliintumisaika on n. 16 tuntia. Laskimonsisäisen annostelun jälkeen <sup>14</sup>C-merkityt metaboliitit erittyivät täydellisesti virtsaan ja ulosteisiin 7 päivässä. Lääkeaine tai sen metaboliitit eivät kerry elimistöön.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Systeemistä toleranssia selvittävässä tutkimuksissa metyyliprednisoloniaseponaatin vaikutusprofiili toistuvan subkutaanisen ja dermaalisen annostelun jälkeen oli glukokortikoidille tyypillinen. Tuloksista voidaan päätellä, että Advantan-valmisteen terapeuttinen käyttö ei aiheuta muita kuin glukokortikoideille tyypillisiä haittavaikutuksia äärimmäisissäkään olosuhteissa, kuten esimerkiksi käytettäessä sitä laajoilla ihoalueilla ja/tai okklusiositeen kanssa.

Metyyliprednisoloniaseponaatilla tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten tulokset olivat samanlaisia kuin glukokortikoideilla yleensä, eli kun koejärjestelyt ovat asianmukaiset, riittävän suurilla annoksilla on alkiole letaali ja/tai teratogeeninen vaikutus. Nämä tulokset huomioon ottaen, Advantan-valmistetta on määrättävä varoen raskaana oleville naisille. Epidemiologisten tutkimusten tulokset on esitetty kohdassa 4.6 Raskaus ja imetys.

Bakteereilla ja nisäkässoluilla geenimutaatioiden toteamiseksi tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa ja kromosomi- ja geenimutaatioiden toteamiseksi tehdyissä *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa ei todettu merkkejä metyyliprednisoloniaseponaatin genotoksisista vaikutuksista.

Metyyliprednisoloniaseponaatin kasvaimia aiheuttavaa vaikutusta ei ole erikseen tutkittu. Sen rakennetta ja farmakologista vaikutusmekanismia koskevat tiedot sekä pitkäaikaishoidon systeemistä toleranssia koskevista tutkimuksista saadut tulokset eivät ole osoittaneet tuumorien esiintymisriskin lisääntyvän. Koska systeeminen pitoisuus ei nouse immunosuppressiiviselle tasolle käytettäessä Advantan-valmistetta iholla suositusten mukaisesti, vaikutuksia kasvainten esiintymiseen ei ole odotettavissa.

Tutkittaessa metyyliprednisoloniaseponaatin ja Advantan-formulaatioiden paikallista siedettävyyttä iholla ja limakalvoilla ei todettu muita kuin glukokortikoidien tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia. Marsuilla tehdyissä herkistävyystutkimuksissa metyyliprednisoloniaseponaatilla ei todettu olevan ihoa herkistäviä ominaisuuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dekyylioleaatti  
Glyserolimonostearaatti 40–55 %  
Setostearyylialkoholi  
Kovarasva  
Kapryyli-/kapriini-/myristiini-/steariinihapon triglyseridit (Softisan 378)  
Makrogolistearaatti 40 (tyyppi I)  
Glyseroli (85 %)  
Natriumedetaatti  
Bentsyylialkoholi  
Butyylihydroksitolueeni  
Vesi, puhdistettu

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiinituubi, jonka sisäpuoli on päällystetty hartsilla ja polyesteripohjaisella pinnoitteella. Tuubissa on polyeteenikorkki. *Pakkauskoot:* 30 g, 50 g ja 100 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Tanska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11082

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.9.2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.8.2024

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advantan® 0,1 % kräm

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Advantan kräm innehåller metylprednisolonaceponat 1 mg (0,1 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

*Beskrivning av läkemedlet:* olja/vattenemulsion, vit eller gulaktig ogenomskinlig kräm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Endogent eksem (atopisk dermatit, neurodermatit), kontakteksem, degenerativt eksem, dyshidrotiskt eksem, nummulärt eksem, oklassificerat eksem samt eksem hos barn.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Advantan krämen används lokalt och appliceras tunt på det hudområde som ska behandlas, en gång om dagen.

I allmänhet ska behandlingen för vuxna inte pågå längre än 12 veckor.

Om huden blir för torr under en långvarig användning av Advantan krämen, bör krämen ersättas med en fetare läkemedelsform (Advantan-salva).

#### *Pediatrik population*

Advantan krämens säkerhet för barn under 4 månaders ålder har inte undersökts.

En dosjustering är inte nödvändig när Advantan krämen används på barn över 4 månaders ålder eller ungdomar. I allmänhet ska behandlingstiden för barn inte överstiga 4 veckor.

Användning för barn under 1 års ålder rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

Advantan kräm ska inte användas om patienten har överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, om patienten har tuberkulos eller syfilis vid behandlingsstället, virusinfektion (t.ex. herpes eller vattkoppor), rosacea, perioral dermatit, sår, acne vulgaris, atrofisk hudsjukdom eller en hudreaktion orsakad av en vaccination.

Hudsjukdom orsakad av en bakterie eller svamp, se avsnitt 4.4.



#### 4.4 Varningar och försiktighet

Glukokortikoider ska användas i så små doser som möjligt, särskilt hos barn, och endast så länge som det är nödvändigt för att uppnå och bibehålla önskad terapeutisk effekt.

Vid behandling av bakterie- eller svampinfektioner i huden bör Advantan-behandlingen kombineras med en specifik medicinering.

En lokal glukokortikoid-behandling kan förvärra lokala hudinfektioner.

Felaktig användning av alla glukokortikoider kan maskera kliniska symtom.

Försiktighet bör iakttas och kontakt med ögon, djupa öppna sår och slemhinnor bör undvikas.

Hos friska frivilliga vuxna observerades en minskad kortisolhalt i plasma och en effekt på dygnsrytmen när Advantan krämen användes under ocklusionsförband på 60 procent av ett hudområde i 22 timmar. En omfattande eller långvarig användning av glukokortikoider för extern användning, särskilt tillsammans med ocklusionsförband, ökar avsevärt förekomst av systemiska biverkningar. Ocklusiv behandling bör undvikas om det inte är motiverat. Det bör observeras att en blöja och skavda hudområden kan motsvara ett ocklusivt förhållande/tillstånd.

Som vid systemisk kortikoidbehandling, kan glaukom utvecklas som ett resultat av lokal kortikoidbehandling, t.ex. om läkemedlet används i stor utsträckning eller över ett brett område under en lång tid, om metoden med ocklusionsförband används eller om läkemedlet används på huden runt ögonen.

Synstörningar:

I samband med användning av systemiska eller topikala kortikosteroider kan synstörningar eventuellt rapporteras. Om patienten lider av dimsyn eller andra liknande synstörningar, ska patienten anvisas till en ögonläkare som undersöker symptomens eventuella orsaker. Dessa kan vara starr, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati som rapporterats efter användningen av systemiska eller topikala kortikosteroider.

Vid behandling av stora hudområden bör behandlingsperioden hållas så kort som möjligt, eftersom risken för absorption eller systemiska effekter inte helt kan uteslutas.

Hjälpämnet (hårdfett) som finns i Advantan krämen kan minska den kontraktiva effekten hos preventivmedel som framställts av latex, såsom kondomer och pessrar.

Detta läkemedel innehåller 1 g bensylalkohol per 100 g. Bensylalkoholen kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

#### Pediatrik population

Advantan krämen får inte användas under ocklusiva förhållanden. Det bör observeras att en blöja kan fungera som ett ocklusionsförband. Detta bör särskilt beaktas, eftersom användningen av Advantan kräm inte rekommenderas för barn under 1 års ålder.

En noggrann risk- och nyttobedömning är nödvändig för barn i en ålder mellan 4 månader och 3 år.

Två hjälpämnen i Advantan krämen (cetostearylalkohol och butylhydroxitoluen) kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem). Butylhydroxitoluen kan också vara irriterande för ögon och slemhinnor.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Som ett resultat av absorption kan behandlingen av omfattande hudområden eller en långvarig behandling orsaka likadana interaktioner som systemisk behandling. Tillsvidare är inga interaktioner kända.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### *Fertilitet*

Det finns inga data om metylprednisolonaceponatets effekt på fertiliteten.

### *Graviditet*

Det finns inte tillräckliga data om användning av Advantan kräm hos gravida kvinnor.

I djurstudier konstaterades att metylprednisolonaceponat hade embryotoxiska och/eller teratogena effekter, när dosen som gavs till djuren överskred den terapeutiska dosen (se avsnitt 5.3).

Enligt flera epidemiologiska studier hade nyfödda större risk för gomspalt när modern behandlades med systemiska glukokortikosteroider under graviditetens tre första månader.

När gravida kvinnor behandlas med Advantan kräm, bör användningsorsaken och risk-/nytta-balansen noggrant utvärderas.

I det stora hela ska kortikoidläkemedel för lokal användning inte användas under de första tre månaderna av graviditeten. I synnerhet bör användning på stora hudområden, långvarig användning och användning av ocklusionsförband undvikas under graviditet och amning.

### *Amning*

I studier på råttor upptäcktes praktiskt taget ingen överföring av metylprednisolonaceponat från mjölk till nyfödda. Det är dock inte känt om metylprednisolonaceponat passerar över i bröstmjolk. Systemiska kortikosteroider har rapporterats passera över i bröstmjolk. Det är inte känt om en lokal användning av Advantan kräm leder till att metylprednisolonaceponat passerar över i bröstmjölken i en sådan utsträckning att det kan upptäckas. Därför bör försiktighet iakttas när kvinnor som ammar behandlas med Advantan kräm.

Ammande mödrar ska inte använda krämen på bröstet. Användning på stora hudområden, långvarig användning och användning av ocklusionsförband ska undvikas under amning (se avsnitt 4.4).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Advantan kräm har ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

I kliniska prövningar var de vanligaste observerade biverkningarna när Advantan-kräm användes värme och klåda på det behandlade området.

Biverkningarna i tabellen nedan och som observerats i kliniska prövningar har fastställts enligt MedDRA-klassade frekvenser (enligt MedDRA version 12.0); mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Den lämpligaste MedDRA-termen användes för att beskriva vissa reaktioner, dess synonymer eller relaterade tillstånd.

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Okända
<b>Infektioner</b>			svampinfektion på huden	
<b>Immunsystemet</b>		överkänslighet mot läkemedel		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			pyoderma, hudsprickor, telangiectasi, hudatrofi, akne	
<b>Ögon</b>				dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<b>Allmänna 11 symtom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	värme och klåda på administreringsstället	torr och rodnande hud, vätskeblåsor, follikulit, utslag och parestesier på administreringsstället	cellulit, svullnad och irritation vid administreringsstället	

Liksom i samband med andra kortikoider som används lokalt, kan följande lokala biverkningar uppstå (okänd frekvens): stria, hypertrikos, perioral dermatit, missfärgning av huden och allergisk hudreaktion orsakad av något innehållsämne i läkemedlet. Systemiska effekter på grund av absorption kan förekomma när läkemedel som innehåller lokalt använda kortikoider används.

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Register över läkemedelsbiverkningar

PB 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Överdoser**

Resultaten av studier om metylprednisolonaceponatets akuta toxicitet visar att det inte finns någon akut risk för förgiftning i samband med en engångs överdos på huden (användning på ett brett område under förhållanden som främjar absorption) eller oavsiktligt intag av produkten.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Starka kortikosteroider (grupp III), ATC-kod D07AC14

##### *Verkningsmekanism*

Lokalt använt, lindrar Advantan allergiska reaktioner och inflammatoriska reaktioner på huden, samt hyperproliferationsrelaterade reaktioner, varvid både objektiva symptom (rodnad, svullnad, vattning) och subjektiva symptom (klåda, sveda, smärta) minskar.

##### *Farmakodynamisk effekt*

Metylprednisolonaceponat är känt för att binda till den intracellulära glukokortikoidreceptorn. Detta gäller särskilt dess huvudsakliga metabolit, 6 $\alpha$ -metylprednisolon-17-propionat, som bildas i huden som ett resultat av esterspjäлкning.

Steroidreceptorkomplexet binder till vissa DNA-regioner, vilket resulterar i en rad biologiska effekter.

Steroidkomplexets bindning orsakar makrokortinsyntes. Makrokortin hämmar frigörandet av arakidonsyra och därmed också bildandet av inflammatoriska neurotransmittorer såsom prostaglandiner och leukotriener.

Glukokortikoidernas immunsuppressiva effekt orsakas av att cytokinsyntesen hämmas och den antimitotiska effekten, vilken ännu inte är välkänd.

Hämningen av syntesen av vasodilaterande prostaglandiner eller en intensifiering av den vasokonstriktiva effekten av adrenalin leder slutligen till en vasokonstriktiv effekt av glukokortikoider.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metylprednisolonaceponatet frigörs från läkemedlets krämbas. Dess koncentration i hornlagret och på levande hud minskar från utsidan inåt.

Metylprednisolonaceponatet hydrolyseras i epidermis och dermis till huvudmetaboliten 6 $\alpha$ -metylprednisolon-17-propionat som binder till kortikosteroidreceptorn starkare än den överordnade substansen, vilket indikerar en bioaktivering i huden.

Hastigheten för och mängden perkutan absorption av lokalt administrerad kortikoid beror på flera faktorer: föreningens kemiska struktur, vehikelns sammansättning, koncentrationen av föreningen i vehikeln, användningsmetoden (området som ska behandlas, behandlingstiden, öppen/okklusion) samt hudens tillstånd (hudsjukdomens kvalitet och svårighetsgrad, anatomisk plats osv.).

Studier på unga och vuxna neurodermatit- och psoriasispatienter har visat att den perkutana absorptionen utan okklusionsförband endast är något ( $\leq 2,5\%$ ) större än den perkutana absorptionen hos frivilliga med normal hud ( $0,5\text{--}1,5\%$ ).

När hornlagret avlägsnas innan krämen appliceras är hudens kortikoidhalt ungefär tre gånger större än när den appliceras på frisk hud.

I den systemiska cirkulationen konjugeras metylprednisolonaceponatets huvudsakliga hydrolysisprodukt 6 $\alpha$ -metylprednisolon-17-propionat snabbt med glukuronsyra och inaktiveras.

Metylprednisolonaceponatets metaboliter (av vilka 6 $\alpha$ -metylprednisolon-17-propionat-21-glukuronid är den viktigaste) elimineras i huvudsak via njurarna och deras halveringstid är ca 16 timmar. Efter intravenös administrering utsöndrades <sup>14</sup>C-märkta metaboliter fullständigt i urin och avföring på 7 dagar. Läkemedlet eller dess metaboliter ackumuleras inte i kroppen.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier som utredde systemisk tolerans var effektprofilen för metylprednisolonaceponat efter upprepad subkutan och dermal administrering typisk för glukokortikoider. Av resultaten kan man dra slutsatsen att terapeutisk användning av Advantan läkemedlet inte orsakar andra biverkningar än de som är typiska för glukokortikoider under extrema förhållanden, såsom när det exempelvis används på stora hudområden och/eller med okklusionsförband.

Resultaten från reproduktionstoxikologiska studier med metylprednisolonaceponat var likadana som med glukokortikoider i allmänhet, dvs. när studiens utformning är saglig, har tillräckliga stora doser en dödlig och/eller teratogen effekt på embryot. Med hänsyn till dessa resultat, ska Advantan ordineras till gravida kvinnor med försiktighet. Resultaten av de epidemiologiska studierna presenteras i avsnitt 4.6 Gravitet och amning.

I *in vitro*-studier som genomförts för att påvisa genmutationer med bakterier och däggdjursceller och i *in vitro*- och *in vivo*-studier för att påvisa kromosom- och genmutationer fanns inga tecken på metylprednisolonaceponatets genotoxiska effekter.

Metylprednisolonaceponatets tumörframkallande effekt har inte studerats specifikt. Data om dess struktur och farmakologiska verkningsmekanism, samt resultaten från studier om den systemiska toleransen vid långtidsbehandling har inte påvisat någon ökad risk för förekomsten av tumörer. Eftersom den systemiska koncentrationen inte stiger till en immunsuppressiv nivå när Advantan-läkemedlet används på huden enligt rekommendationerna, förväntas inga effekter på förekomsten av tumörer.

I studien av den lokala tolerabiliteten av metylprednisolonaceponat och Advantan-formuleringar på huden och slemhinnorna, observerades inga andra än glukokortikoidernas kända lokala biverkningar. I sensibiliseringsstudier på marsvin konstaterades att metylprednisolonaceponat inte har några egenskaper som gör huden mera känslig.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Decyloleat  
Glycerolmonostearat 40–55 %  
Cetostearylalkohol  
Härdfett  
Triglycerider av kapryl-/kaprin-/myristin-/stearinsyra (Softisan 378)  
Makrogolstearat 40 (typ I)  
Glyserol (85 %)  
Natriumedetat  
Bensylalkohol  
Butylhydroxitoluen  
Vatten, renat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumtub vars insida är belagd med harts och en polyesterbaserad yta. Tuben har en polyetenkork. *Förpackningsstorlekar*: 30 g, 50g och 100 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda krav.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11082

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.9.1993  
Datum för den senaste förnyelsen: 25.9.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.8.2024