

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advantan[®] Lotion 0,1 % emulsio iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Advantan Lotion -emulsiota sisältää 1 mg metyyliprednisoloniaseponaattia (0,1 %)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsio iholle

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, läpikuultamaton öljy/vesi-emulsio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievä tai kohtalainen akuutti eksogeeninen ekseema (allerginen tai ärsytyskosketusekseema, läiskäekseema, dyshidroottinen ekseema, eczema vulgaris) ja endogeeninen ekseema (atooppinen ekseema, neurodermatiitti), vaikeasti tulehtunut seborrooinen ekseema.

4.2 Annostus ja antotapa

Advantan Lotion -emulsiota levitetään hoidettavalle ihoalueelle ohuelti kerran päivässä. Emulsio hierotaan kevyesti ihoon.

Aikuisilla hoitoa ei tulisi yleensä jatkaa kahta viikkoa kauempaa.

Vaikeasti tulehtunutta seborrooista ekseemaa kasvojen alueella tulisi hoitaa enintään yhden viikon ajan.

Lapsilla hoitajakson tulee olla mahdollisimman lyhyt. Koska Advantan Lotion -emulsiosta ei ole saatavilla riittävästi turvallisuustietoa, ei valmistetta suositella käytettäväksi alle 4 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Jos iho kuivuu liikaa Advantan Lotion -hoidon aikana, ihon kosteuttamiseksi suositellaan ihotyypin mukaisen perusvoiteen käyttöä (vesi/öljy-emulsio tai yksifaasinen rasvavoide).

4.3 Vasta-aiheet

Advantan Lotion -emulsiota 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, atrofinen ihosairaus tai rokotuksen aiheuttama ihoreaktio.

Advantan Lotion -emulsiota ei saa levittää silmiin eikä syviin avohaavoihin.

Alle neljän kuukauden ikää pidetään vasta-aiheena, koska kokemukset hoidosta puuttuvat.

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 vain niin kauan kuin on välttämätöntä halutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi ja säilyttämiseksi.

Ihon bakteeri- ja/tai sieni-infektioissa tarvitaan lisäksi spesifistä lääkitystä.

Paikallinen glukokortikoidihoito voi pahentaa paikallisia ihoinfektioita.

Hoidosta saatava hyöty ja mahdolliset haitat on arvioitava huolellisesti, jos lapsi on iältään 4 kk - 3 v.

Advantan Lotion -emulsiota käytettäessä on varottava sen joutumista silmiin, syviin avohaavoihin ja limakalvolle.

Advantan Lotion -emulsiota ei saa levittää laajoille ihoalueille (yli 40 % ihon pinta-alasta).

Advantan Lotion -emulsiota ei saa levittää hiertyneille ihoalueille.

Lisämunuaiskuorikerroksen toiminnan häiriöitä ei ole todettu käytettäessä Advantan Lotion -valmistetta aikuisilla ja lapsilla laajoillakaan ihoalueilla (40 - 60 % ihon pinta-alasta), ei myöskään okklusiosidettä käytettäessä. Siitä huolimatta Advantan Lotion -valmistetta ei pidä käyttää okklusiositeen kanssa. On huomattava, että vaipat voivat vaikuttaa okklusiiivisesti.

Ulkoisesti käytettävien glukokortikoidien laaja-alainen tai pitkäaikainen käyttö, erityisesti käytettäessä okklusiosidoksia, lisää merkittävästi haittavaikutusriskiä.

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

Kaikkien glukokortikoidien taitamaton käyttö voi peittää kliinisiä oireita.

Kuten systeemisen kortikoidihoidon yhteydessä, glaukooma voi kehittyä myös paikallisen kortikoidihoidon seurauksena (esimerkiksi pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla ja laajoille ihoalueille, okklusioside menetelmät tai käyttö silmänympärykselle).

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 Raskaus ja imetys

Tietoja Advantan Lotion -valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa metyyliprednisoloniaseponaatilla todettiin olevan sikiötoksisia ja/tai teratogeenisiä vaikutuksia, kun eläimille annettu annos ylitti terapeuttisen annoksen (ks. kohta 5.3). Näiden tutkimustulosten johdosta tulee Advantan Lotion -valmisteen käytöstä saatavan hyödyn ja mahdollisten haittojen suhde arvioida huolellisesti, ennen kuin valmistetta käytetään raskauden tai imetyksen aikana. Periaatteessa mitään paikallisesti käytettäviä kortikoidivalmisteita ei pidä käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana. Varsinkin laajojen ihoalueiden hoitoa, pitkäaikaiskäyttöä ja okklusiiivisten sidosten käyttöä on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

Jos huolellisen riski/hyöty -suhteen arvioinnin jälkeen Advantan Lotion -emulsiota käytetään raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, valmistetta ei tule levittää yli 20 % alueelle ihon pinta-alasta.

Imettävien äitien ei pidä käyttää valmistetta rintojen alueella.

Useiden epidemiologisten tutkimusten mukaan vastasyntyneillä saattaa olla suurempi huuli- ja suulakihalkion riski, kun äitiä hoidettiin systeemisillä glukokortikosteroideilla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Huuli- ja suulakihalkiot ovat harvinaisia. Jos systeeminen glukokortikosteroidei on teratogeeninen, se saattaa lisätä riskiä yhdellä tai kahdella tapauksella 1000 raskauden aikana hoidettua naista kohden. Tiedot paikallisesti käytettävien glukokortikosteroidien käytöstä raskauden

aikana ovat riittämättömiä, mutta riskin voi olettaa olevan pienempi, koska paikallisesti käytettyjen glukokortikosteroidien systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Advantan Lotion -emulsiolla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet MedDRAn mukaisesti:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvoin Advantan Lotion -emulsion käytön yhteydessä annostelupaikassa voi esiintyä ihon hilseilyä ja ekseemaa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleisesti käytön aikana voi esiintyä paikallisia oireita, kuten ihon polttavaa tunnetta annostelupaikassa. Annostelupaikan kipua, kutinaa, rakkuloita ja märkärakkuloita annostelupaikassa ja pinnallisia haavaumia voi esiintyä melko harvoin Advantan Lotion -hoidon aikana.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa seuraavia reaktioita ei ole havaittu, voi niitä esiintyä erityisesti paikallisten steroidien pitkäaikaisen käytön yhteydessä: paikalliset oireet kuten annostelupaikan atrofia, ihon kuivuminen ja eryteema, telangiektasiat, follikuliitti, striat ja/tai akne, imeytymisestä johtuvat kortikoidien systeemiset haitat, valmisteen jonkin ainesosan aiheuttama allerginen kosketusihottuma, hypertriakoosi, perioraalinen dermatiitti ja ihon värimuutokset.

Sopivinta MedDRA-termiä (MedDRA versio 11.1) käytettiin kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Metyyliprednisoloniaseponaatin, kuten muidenkaan glukokortikoidien, vaikutusmekanismia ei vielä täysin tunneta. Metyyliprednisoloniaseponaatin tiedetään sitoutuvan solunsisäiseen glukokortikoidireseptoriin. Tämä pätee erityisesti sen pääasiallisen hajoamistuotteen 6α -metyyliprednisoloni-17-propionaattiin, jota muodostuu ihossa esterin pilkkoutumisen seurauksena.

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

Tulehdusta ehkäisevä mekanismi tunnetaan tarkemmin. Steroidireseptorikompleksin sitoutuminen saa aikaan makrokortiinisynteesin. Makrokortini estää arakidonihapon vapautumista ja siten myös tulehduksen välittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien ja leukotrieenien, muodostumista.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Metyylijprednisoloniaseponaatti vapautuu emulsiopohjasta. Sen pitoisuus sarveiskerroksessa ja elävällä iholla pienenee ulkoa sisäänpäin.

Metyylijprednisoloniaseponaatti hydrolysoituu epidermiksessä ja dermiksessä päämetaboliitiksi 6α -metyylijprednisoloni-17-propionaatiksi, joka sitoutuu kortikosteroidireseptoriin kanta-ainetta voimakkaammin merkiten 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.).

Metyylijprednisoloniaseponaatin perkutaanista imeytymistä ö/v-emulsiosta tutkittiin muuttamalla ihon kuntoa keinotekoisesti. Tervettä ihoa verrattiin ihoon, johon oli aiheutettu keinotekoisesti tulehdus (UV-B-eryteema), ja keinotekoisesti vaurioitettuun ihoon (sarveiskerroksen poistettu). Imeytyminen ihoon, johon oli aiheutettu keinotekoisesti tulehdus, oli hyvin vähäistä (0,27 % annoksesta) ja vain hieman suurempaa kuin imeytyminen terveeseen ihoon läpi (0,17 % annoksesta). Kuorimalla vaurioitettua ihoa läpi metyylijprednisoloniaseponaattia imeytyi huomattavasti enemmän (15 % annoksesta). Näiden lukujen perusteella systeeminen altistus koko kehon hoidon jälkeen (esim. auringonpolttama) olisi n. 4 mikrog metyylijprednisoloniaseponaattia painokiloa kohti vuorokaudessa, jolloin systeemivaikutus on poissuljettu.

Systeemisessä verenkierrössä metyylijprednisoloniaseponaatin pääasiallinen hydrolyysituote 6α -metyylijprednisoloni-17-propionaatti konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja inaktivoituu.

Metyylijprednisoloniaseponaatin metaboliitit (joista tärkein on 6α -metyylijprednisoloni-17-propionaatti-21-glukuronidi) eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta ja niiden puoliintumisaika on n. 16 tuntia. Laskimonsisäisen annostelun jälkeen metaboliitit erittyivät täydellisesti virtsaan ja ulosteisiin 7 päivässä. Lääkeaine tai sen metaboliitit eivät kerry elimistöön.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Konventionaalisista, akuuttia toksisuutta selvittäneistä tutkimuksista saatujen tutkimustulosten perusteella valmisteen humaanikäytölle terapeuttisella annoksella ei ole esteitä.

Subkrooninen / krooninen toksisuus

Subkroonisissa ja kroonisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin glukokortikoidien yliannostukseen liittyviä tyypillisiä oireita. Näiden tutkimustulosten perusteella Advantan Lotion -valmisteen terapeuttiseen käyttöön ei liity muita kuin glukokortikoideille tyypillisiä haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologia

Metyylijprednisoloniaseponaatti ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen. Sillä ei myöskään todettu vaikutusta rottien peri-/postnataaliseen kehittymiseen annoksilla, jotka ylittivät terapeuttisen annoksen.

Sikiötoksisuustutkimuksissa, joissa eläimille annettiin suhteellisen suuria annoksia metyylijprednisoloniaseponaattia, havaittiin glukokortikoideille tyypillisiä vaikutuksia, kuten sikiötoksisia (kohdunsisäinen kasvuhäiriö ja sikiökuolleisuus) ja teratogeenisiä vaikutuksia (sukulihalkio, luustoanomaliat ja vertikaalinen eteisväliseinä aukko).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

In vitro ja *in vivo* -tutkimuksissa ei todettu merkkejä genotoksisista vaikutuksista. Kasvaimille altistumistutkimuksia (tuumorigeenisuustutkimukset) ei ole tehty. Metyylijprednisoloniaseponaatin rakenne, farmakologinen vaikutusmekanismi, pitkäaikaishoidon systeemistä siedettävyyttä koskevien tutkimusten tulokset sekä terapeuttinen käyttötarkoitus huomioon ottaen valmisteella ei katsota olevan kasvaimille altistavia ominaisuuksia ihmisellä.

Paikallinen siedettävyys

Tutkittaessa metyylijprednisoloniaseponaatin ja Advantan formulaatioiden paikallista siedettävyyttä iholla ja limakalvoilla ei todettu muita kuin glukokortikoidien tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskikipäkätjuiset tyydyttyneet triglyseridit, kapryyli-/kapiiriini-/steariinihapon triglyseridit (Softisan 378), polyoksietyleeni-2-stearyylialkoholi (Brij 72), polyoksietyleeni-21-stearyylialkoholi (Brij 721), bentsyylialkoholi, natriumedetaatti, glyseroli (85 %), puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Kolme vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 g:n 50 g:n ja 100 g:n putkilo.

Laminoitu alumiiniputkilo, ulkopuoli lakattu, sisäkerros polyeteeniä, valkoinen polypropyleenikierrekorkki.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Intendis GmbH
Max-Dohrn-Str. 10, 10589 Berliini, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13292

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.1998/4.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2009