

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, atrofinen 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-emulsiovoideetta 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 ihereaktioita (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 systeemillä 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 ovat 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
------------	---------	-------	-------------	------------

		harvinainen		
Infektiot			ihon sieni-infektio	
Immuunijärjestelmä		lääkeyliherkkyys		
Iho ja ihonalainen kudos			pyoderma, ihon fissuurat, teleangiektasia, ihon atrofia, akne	
Silmät				näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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 valmisteeseen 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

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 valmisteeseen 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 α -metyyliprednisoloni-17-propionaattiin, joka muodostuu ihossa esterin pilkkoutumisen seurauksena.

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

Steroidikopleksin 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 Farmakokineetiikka

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

Metyyliprednisoloniaseponaatti hydrolysoituu epidermiksessä ja dermiksessä päämetaboliitiksi 6 α -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 psoriasispotilailla 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 α -metyyliprednisoloni-17-propionaatti konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja inaktivoituu.

Metyyliprednisoloniaseponaatin metaboliitit (joista tärkein on 6 α -metyyliprednisoloni-17-propionaatti-21-glukuronidi) eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta, ja niiden puoliintumisaika on n. 16 tuntia. Laskimonsisäisen annostelun jälkeen ¹⁴C-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 metyyliiprednisoloniaseponaatin 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 metyyliiprednisoloniaseponaatin ja Advantan-formulaatioiden paikallista siedettävyyttä iholla ja limakalvoilla ei todettu muita kuin glukokortikoidien tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia. Marsuilla tehdyissä herkistävyystutkimuksissa metyyliiprednisoloniaseponaatilla 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)
Makrogolisteearaatti 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

Alumiiniputkilo, jonka sisäpuoli on päällystetty hartsilla ja polyesteripohjaisella pinnoitteella. Putkilossa 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

10.10.2019