

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advantan Milk 1 mg/g nahaemulsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g sisaldab 1 mg metüülprednisoloonatseponaati (0,1%).

INN. *Methylprednisoloni aceponas*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nahaemulsioon
(valge läbipaistmatu õli-vees emulsioon).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge või keskmise raskusega äge eksogeenne ekseem (allergiline kontaktdermatiit, ärritusdermatiit) ja endogeenne ekseem (atoopiline dermatiit, nummulaarne ekseem, düshidrootiline ekseem, seborroiline ekseem).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Advantan Milk'i tuleb kasutada paikset, kandes emulsiooni kahjustatud nahapiirkondadele õhukese kihina üks kord ööpäevas ja hõõruda seda kergelt sisse.

Üldjuhul ei tohiks ravi täiskasvanutel kesta kauem kui 2 nädalat.

Tugevalt põletikulise seborroilise ekseemi korral ei tohi kahjustatud piirkondi näol ravida üle ühe nädala.

Kui Advantan Milk'i kasutamise ajal nahk liigselt kuivab, siis olenevalt kahjustatud naha tüübist, soovitatakse naha pehendamiseks rakendada neutraalset toetusravi (V/Õ emulsioon või ühefaasiline rasvane salv).

Lapsed

Annuse kohandamine ei ole vajalik Advantan Milk'i manustamisel 4-kuustele või vanematele imikutele, lastele ja noorukitele.

Lastel peab ravi kestus põhimõtteliselt olema minimaalne, kuid mitte kauem kui 2 nädalat.

Alla 4-kuustel imikutel ei ole Advantan Milk'i ohutus tõestatud. Vastavad andmed puuduvad.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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

Glükokortikoidide 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.

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

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

Advantan Milk'i ei tohi kanda suurtele piirkondadele (üle 40% kehapinnast).

Advantan 0,1% 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 meeles pidada, et mähkmed ja nahavoldid võivad toimida oklusiivsetena.

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).

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

Lapsed

Advantan Milk'i ei tohi kasutada oklusiivsetes tingimustes. Pidage meeles, et ka mähkmed võivad toimida oklusiivselt. See on oluline, kuna Advantan Milk'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

Seni 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 Milk'i raviks ja võrrelda saadavat kasu võimalike riskidega.

Üldjuhul tuleb glükokortikosteroidide 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 süsteemselt manustatud kortikosteroidide. Ei ole teada, kas Advantan Milk'i paiksel manustamisel imendub süsteemselt 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 Milk ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasem kõrvaltoime 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 ($< 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamiseks kasutati kõige sobivamat MedDRA terminit.

| Organsüsteemi klass | sage | aeg-ajalt |
|--|------------------------------|---|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | ekseem, naha koorumine, nahalõhed |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | põletustunne manustamiskohal | manustamiskohal esinev: valu, villid, sügelus, pustulid, erosioon |

Nii nagu teiste paikset manustatavate kortikosteroidide kasutamisel võivad esineda järgnevad paiksed kõrvaltoimed (esinemissagedus teadmata): naha atroofia, naha kuivus ja punetus manustamiskohal, striiad, follikuliit manustamiskohal, hüpertrihhoos, teleangiektasia, perioraalne dermatiit, nahavärvuse muutused, akne ja/või allergilised nahareaktsioonid preparaadi mis tahes koostisosa suhtes. Kortikoidide sisaldavate kutaansete preparaatide kasutamisel 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 (III grupp) kortikosteroidid, ATC-kood: D07AC14

Toimemehhanism

Pärast paikset manustamist pärsib Advantan Milk põletikulisi ja allergilisi nahareaktsioone nagu ka hüperproliferaatsiooniga seotud reaktsioone, mille tulemuseks on objektiivsete sümptomite (erütem, ödeem, eksudatsioon) ja subjektiivsete kaebuste (sügelus, kipitus, valu) taandumine.

Farmakodünaamilised toimed

On teada, et metüülprednisoloonatseponaat seondub intratsellulaarse glükokortikoidretseptoriga, mis käib eriti põhimetaboliidi 6 α -metüülprednisoloon-17-propionaadi kohta, mis moodustub nahas pärast estri lõhustumist.

Steroid-retseptori-kompleks seondub teatavate DNA piirkondadega, vallandades seeläbi rea bioloogilisi toimeid.

Steroidretseptorite kompleksiga seondumise tulemuseks on makrokortiini sünteesi indutseerimine. Makrokortiin inhibeerib arahhidoonhappe vabanemist ja seega ka põletikumediaatorite prostaglandiinide ja leukotrienide moodustumist.

Glükokortikoidide immuunsupressiivset toimet võib seletada tsütokiini sünteesi inhibeerimise ja antimitootilise toimega, mis ei ole tänaseni veel täiesti selge.

Vasodilatorsete prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine või adrenaliini vasokonstriktorse toime potentseerimine põhjustab lõppkokkuvõttes glükokortikosteroidide vasokonstriktorset toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

5 kliinilises uuringus raviti Advantan Milk'iga kokku 716 patsienti vanuses 4 kuud kuni 95 aastat. Efektiivsuse peamine parameeter kliinilistes uuringutes oli valitud objektiivsete sümptomite – erüteem, turse, villid, paapulid, leemendus ja sügelus – koguskoori vähenemine uuringu kestel. Advantan Milk'iga läbiviidud kliinilistes uuringutes, kus erinevat tüüpi ekseemiga patsientidele manustati ravimit üks kord ööpäevas, oli ravi üldine edukus (täielik või märgatav paranemine) vahemikus 82,5% kuni 88,9% (keskmise näitaja 85%).

Kõrvaltoimeid esines 5%-l metüülprednisoloonatseponaadiga kord ööpäevas ravitud patsientidest. Esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerge või mööduka tugevusega.

Lapsed

Advantan Milk'i kasutamist kord ööpäevas uuriti 2 nädala vältel 73 lapsel vanuses 4 kuud kuni 14 aastat. Üldine raviefekt oli 88,9%. Kõrvaltoimete olemuse ja nende esinemissageduse osas oli ravimi ohutus lastel sama kui täiskasvanutel, kuigi järeldused laste kohta põhinevad palju väiksemal uuringupopulatsioonil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Metüülprednisoloonatseponaat vabaneb emulsioonialusest. Kontsentratsioon sarvkihis ja pärisnahas väheneb väljast sissepoole.

Metüülprednisoloonatseponaat hüdrolüüsitakse epidermises ja dermas põhimetaboliit 6 α -metüülprednisoloon-17-propionaadiks, mis seondub kortikoidretseptoriga kindlamalt kui esialgne ravim, viidates bioaktiveerumisele nahas.

Lokaalselt manustatud kortikoidi perkutaanse imendumise kiirus ja ulatus sõltub mitmest faktorist: ühendi keemilisest struktuurist, lahusti koostisest, ühendi kontsentratsioonist lahustis, manustamistingimustest (ravitava piirkonna omadused, ravimi ekspositsiooni kestus, avatud või oklusioon) ja naha seisundist (nahahaiguse liik ja raskusaste, anatoomiline asukoht jms).

Metüülprednisoloonatseponaadi emulsioonist perkutaanse imendumise uurimiseks muudeti kunstlikult naha seisundit. Tervet nahka võrreldi kunstliku põletikuga (UVB erüteem) ja kunstlikult vigastatud nahaga (eemaldatud sarvkihiga). Imendumine läbi kunstliku põletikuga naha oli väga vähene (0,24% annusest) ning ületas ainult tühisel määral imendumist läbi terve naha (0,15% annusest). Metüülprednisoloonatseponaadi imendumine läbi eelnevalt eemaldatud sarvkihiga naha oli tunduvalt suurem (15% annusest).

Pärast süsteemsesse vereringesse jõudmist konjugeeritakse MPA hüdrolüüsi peamine produkt 6 α -metüülprednisoloon-17-propionaat kiiresti glükuroonhappega ning seega inaktiveeritakse.

Põletikulise naha puhul võib pärast kogu kehapiinna ravi Advantan Milk'iga, manustatuna kaks korda 20 g/päevas, tekkida süsteemne kontsentratsioon ligikaudu 2 μ g MPA kehakaalu kg kohta ööpäevas.

Metüülprednisoloonatseponaadi metaboliitide (põhimetaboliit: 6 α -metüülprednisoloon-17-propionaat-21-glükuroniid) eliminatsioon toimub peamiselt neerude kaudu, poolväärtusajaga u 16 tundi. Pärast i.v manustamist eritus annus uriini ja väljaheitega täielikult 7 päeva jooksul. Toimeaine ega selle metaboliidid ei kumuleeru organismis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne talutavus: süsteemse talutavuse uuringutes oli metüülprednisoloonatseponaadi toime korduva subkutaanse ja dermaalse manustamise järgselt sarnane tüüpilisele glükokortikoidile. Nendest tulemustest võib järeldada, et Advantan Milk'i terapeutilisel kasutamisel ei ole oodata teistsuguseid kõrvaltoimeid kui need, mis on omased glükokortikoididele – seda isegi äärmuslikel tingimustel, nagu kandmisel suurele nahapinnale ja/või oklusiooni korral.

Embrüotoksilisuse uuringud Advantan Milk'iga andsid glükokortikoididele iseloomulikud tulemused, st sobivas testsüsteemis kutsutakse esile embrüoletaalne ja/või teratogeenne toime. Selliseid tulemusi silmas pidades tuleb Advantan Milk'i määramisse raseduse ajal suhtuda erilise ettevaatusega.

Genotoksilisus: *in vitro* uuringud geenimutatsioonide avastamiseks bakteritel ja imetajarakkudel ning *in vitro* ja *in vivo* uuringud kromosoom- ja geenimutatsioonide avastamiseks ei ole viidanud metüülprednisoloonatseponaadi genotoksilisele potentsiaalile.

Tumorigeensus: spetsiifilisi tumorigeensusuuringuid metüülprednisoloonatseponaadiga ei ole läbi viidud. Teadmised ravimi struktuurist, farmakoloogilisest toimemehhanismist ja pikaajalise manustamise süsteemse taluvuse uuringute tulemused ei näita kasvajate tekkeriski suurenemist. Kuivõrd nahakaudse manustamise tulemusena ei saavutata süsteemset immuunsupressiivset toimet, ei ole Advantan Milk'i juhendijärgsel kasutamisel oodata mõju kasvajate tekkele.

Lokaalne taluvus: metüülprednisoloonatseponaadi ja Advantan'i ravimvormidega läbiviidud lokaalse taluvuse uuringutes nahal ja limaskestadel ei esinenud muid toimeid kui glükokortikoidide tavalised lokaalsed kõrvaltoimed.

Sensibiliseeriv toime: metüülprednisoloonatseponaat ei avaldanud merisigade nahale sensibiliseerivat toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Keskmise ahelaga triglütseriidid
kaprüül-kapriin-müristiin-steariin-triglütseriid
makrogool-(2)-stearüüleeter
makrogool-(21)-stearüüleeter
bensüülalkohol
dinaatriumedetaat
glütserool (85%)
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Pärast tuubi esmast avamist võib emulsiooni kasutada 3 kuud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kihiline alumiiniumtuub, väljastpoolt lakitud, seesmine kiht polüetüleenist, valge keeratav polüpropüleenkork.

Pakendi suurused: 20 g, 50 g tuubid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

429203

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014