## ZĀĻU APRAKSTS

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

# Advantan Milk 1 mg/g uz ādas lietojama emulsija

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 g uz ādas lietojamas emulsijas satur 1 mg (0,1%) metilprednizolona aceponāta (*Methylprednisoloni aceponas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Uz ādas lietojama emulsija (eļļa/ūdenī emulsija, balta necaurspīdīga emulsija).

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**
	1. **Terapeitiskās indikācijas**

Viegla un vidēji akūta eksogēna ekzēma (alerģisks kontaktdermatīts, kairinājuma kontaktdermatīts, numulāra (mikrobu) ekzēma, dishidrotiska ekzēma, vulgāra ekzēma) un endogēna ekzēma (atopisks dermatīts, neirodermīts), seborejiska ekzēma ar izteiktu iekaisumu.

* 1. **Devas un lietošanas veids**

Advantan Milk ir paredzēts lokālai lietošanai. Advantan Milk jālieto vienu reizi dienā, plānā kārtiņā uzklājot uz bojātajiem ādas laukumiem un viegli ierīvējot.

Pieaugušajiem parasti lietošanas ilgumam nevajadzētu pārsniegt 2 nedēļas.

Seborejiskas ekzēmas ar izteiktu iekaisumu gadījumā bojātos sejas rajonus nevajadzētu ārstēt ilgāk kā nedēļu.

Gadījumā, ja Advantan Milk emulsijas lietošanas laikā āda kļūst pārāk sausa, atkarībā no individuālā ādas tipa ādas mīkstināšanai ieteicama neitrāla papildus (adjuvanta) terapija (ūdens/eļļā emulsija vai vienfāzes taukainā ziede).

*Pediatriskā populācija*

Advantan Milk drošums, lietojot bērniem vecumā līdz 4 mēnešiem, nav pierādīta. Šādi dati nav pieejami.

Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja Advantan Milk lieto zīdaiņiem no 4 mēnešu vecuma vai vecākiem, bērniem un pusaudžiem.

Jāievēro, ka bērniem ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

* 1. **Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Tuberkulozes vai sifilisa izpausmes, vīrusu infekcijas (piemēram, herpes vai vējbakas), rozācija (*rosacea*), periorāls dermatīts, čūla, pinnes (*acne vulgaris*), atrofiskas ādas slimības un ādas reakcijas pēc vakcinācijas ārstējamā ādas rajonā.

Bakteriālas un sēnīšu ādas slimības (skatīt 4.4. apakšpunktā).

* 1. **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Kortikosteroīdus drīkst lietot tikai vismazākajā iespējamā devā, īpaši bērniem, un tikai tik ilgu laiku, cik tas ir absolūti nepieciešams, lai sasniegtu un uzturētu vēlamo terapeitisko efektu.

Ādas bakteriālo un/vai sēnīšu infekciju gadījumā nepieciešama papildus specifiska terapija.

Lokāla kortikosteroīdu lietošana var pastiprināt lokālas ādas infekcijas.

Advantan Milk terapijas laikā jāuzmanās, lai tas neiekļūst acīs, vaļējās brūcēs un uz gļotādām.

Advantan Milk nedrīkst lietot uz lieliem ķermeņa virsmas laukumiem (vairāk nekā 40% ķermeņa virsmas). Lokālo kortikosteroīdu lietošana uz plašiem ķermeņa ādas apvidiem vai ilgstošā laika periodā, it īpaši zem noslēgta cieša pārsēja, ievērojami palielina blakusparādību risku. Ja vien nav nepieciešams, no ārstēšanas zem noslēgta cieša pārsēja jāatturas. Ievērojiet, ka autiņbiksītes, kā arī lietošana intertriginozā apvidū var radīt līdzīgus apstākļus.

Ārstējot plašus ādas laukumus, ārstēšanas ilgums jāizvēlas pēc iespējas īsāks, jo absorbcijas vai sistēmiska efekta iespējamība nevar tikt pilnībā izslēgta.

Līdzīgi kā ar citiem kortikosteroīdiem, neprofesionāla šo zāļu lietošana var maskēt klīniskos simptomus.

Tāpat kā lietojot sistēmiskas iedarbības kortikosteroīdus, arī lokālo kortikosteroīdu lietošanas rezultātā var rasties glaukoma (piemēram, pēc lielas zāļu devas vai plašas uzklāšanas ilgstošā laika periodā, cieša pārsēja gadījumā vai uzklājot ādā ap acīm).

**Redzes traucējumi:**

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamos cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Advantan Milk palīgvielas (kapril-kaprīn-miristīn-stearīnskābes triglicerīdi) var samazināt lateksu saturošo izstrādājumu, piemēram, prezervatīvu un diafragmu, efektivitāti.

Šīs zāles satur 1,25 g benzilspirta katros 100 g emulsijas. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas un/vai vieglu, lokālu kairinājumu.

Pediatriskā populācija

Advantan Milk nedrīkst lietot zem noslēgta cieša pārsēja. Ievērojiet, ka autiņbiksītes var radīt līdzīgus apstākļus. Tas ir īpaši svarīgi, jo Advantan Milk lietošana zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam nav ieteicama.

Rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ieguvums un riski, lietojot Advantan bērniem vecumā no 4 mēnešiem līdz 3 gadiem.

* 1. **Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Līdz šim nav zināma.

* 1. **Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Fertilitāte

Dati par metilprednizolona aceponāta ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par metilprednizolona aceponāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot metilprednizolona aceponātu devā, kas pārsniedz terapeitisko, pierāda embriotoksisku un/vai teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktā).

Vairāki epidemioloģiskie pētījumi liecina par iespējamu palielinātu vilkarīkles risku jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības pirmā trimestra laikā ārstētas ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Pirms Advantan Milk lietošanas grūtniecības un zīdīšanas laikā nepieciešama rūpīga ieguvuma/riska izvērtēšana.

Parasti grūtniecības pirmajā trimestrī būtu jāizvairās no lokālu preparātu lietošanas, kuri satur kortikosteroīdus. It īpaši grūtniecības vai zīdīšanas laikā, ārstējot plašus ķermeņa virsmas laukumus, būtu jāizvairās no ilgstošas lietošanas vai noslēgta cieša pārsēja lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Barošana ar krūti

Žurkām metilprednizolona aceponāts praktiski neizdalījās ar pienu. Lai gan ir ziņots, ka sistēmiski lietotie kortikosteroīdi izdalās cilvēka pienā, nav zināms, vai metilprednizolona aceponāts izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai lokālas lietošanas rezultātā notiek sistēmiska metilprednizolona aceponāta absorbcija tādā apjomā, lai tas nosakāmā daudzumā izdalītos mātes pienā. Jāievēro piesardzība, nozīmējot metilprednizolona aceponātu sievietēm zīdīšanas perioda laikā.

Mātēm krūts barošanas periodā zāles nedrīkst lietot krūts dziedzeru rajonā. Krūts barošanas laikā jāizvairās no plašu ķermeņa virsmas laukumu ārstēšanas, ilgstošas Advantan lietošanas vai noslēgta cieša pārsēja lietošanas.

* 1. **Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Advantan neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības sagrupētas ņemot vērā klīnisko pētījumu datu apkopojumu. Novērošanas biežums noteikts atbilstoši MedDRA biežuma iedalījumam.

Ļoti bieži (≥1/10)

Bieži (≥1/100 līdz <1/10)

Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)

Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)

Ļoti reti (<1/10 000)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Orgānu sistēmu klase | Bieži(≥1/100 līdz <1/10) | Retāk(≥1/1 000 līdz <1/100) | Nav zināmi\* |
| Imūnās sistēmas traucējumi |  |  | Paaugstināta jutība pret kādu no zāļu sastāvdaļām |
| Acu bojājumi |  |  | Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktā) |
| Ādas un zemādas audu bojājumi  |  | Ekzēma, ādas zvīņošanās, ādas plaisāšana | Pinnes, teleangiektāzijas, ādas atrofija, strijas, periorāls dermatīts, ādas krāsas izmaiņas |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  | Dedzināšana lietošanas vietā  | Reakcijas lietošanas vietā: nieze, sāpes, pūslīšu, pustulu un erozijas veidošanās | Reakcijas lietošanas vietā: sausa āda, apsārtums, folikulīts. Hipertrihoze |

\* Iespējamās blakusparādības nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Kortikosteroīdus saturošas zāles, kas paredzētas lokālai lietošanai var izraisīt sistēmiskus kortikosteroīdu efektus absorbcijas rezultātā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

* 1. **Pārdozēšana**

Akūtas toksicitātes pētījumu rezultāti nenorādīja uz jebkādu sagaidāmu akūtas intoksikācijas risku pēc vienreizējas palielinātas devas dermālas (uz ādas) lietošanas (uz liela ādas laukuma absorbciju veicinošos apstākļos) vai pēc nejaušas iekšķīgas lietošanas.

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**
	1. **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: dermatoloģisks līdzeklis, kortikosteroīds, ATĶ kods D07AC14

Lietojot lokāli,Advantan Milk nomāc ādas iekaisuma un alerģiskas reakcijas, kā arī reakcijas, kas saistītas ar hiperproliferāciju, tādējādi mazinot objektīvos simptomus (apsārtumu, tūsku, mitrošanu) un subjektīvās sūdzības (niezi, dedzināšanu, sāpes).

Tāpat kā visiem citiem kortikosteroīdiem, arī metilprednizolona aceponāta darbības mehānisms līdz šim nav pilnīgi skaidrs. Ir zināms, ka metilprednizolona aceponāts pats saistās ar intracelulāriem kortikosteroīdu receptoriem, un tas īpaši attiecināms uz galveno metabolītu metilprednizolona-17-propionātu, kas veidojas pēc sašķelšanās ādā.

Steroīdu receptoru komplekss saistās ar noteiktiem DNS reģioniem, tādējādi izraisot dažādus bioloģiskus efektus.

Zināšanas par pretiekaisuma darbības mehānismu ir pilnīgākas. Steroīdu receptoru kompleksa saistīšanās rezultātā tiek ierosināta makrokortīna sintēze. Makrokortīns kavē arahidonskābes atbrīvošanos un dažādu iekaisuma mediatoru, piemēram, prostaglandīnu un leikotriēnu, veidošanos.

Kortikosteroīdu imūnsupresīvo iedarbību var izskaidrot ar citokīnu sintēzes kavēšanu un antimitotisko iedarbību, kas līdz šim nav pilnīgi skaidra.

Vazodilatējošo prostaglandīnu sintēzes kavēšanas vai adrenalīna vazokonstriktīvā efekta potencēšanas rezultāts nosaka kortikosteroīdu vazokonstriktīvo aktivitāti.

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

Metilprednizolona aceponāts (MPA) no preparāta bāzes sastāva nokļūst ādā.Koncentrācija raga slānī (*stratum corneum)* un dzīvajā ādas slānī samazinās virzienā no ārpuses uz iekšpusi.

Metilprednizolona aceponāts epidermā un dermā hidrolizējas par galveno metabolītu metilprednizolona-17-propionātu, kas vēl ciešāk saistās ar kortikosteroīdu receptoriem, kas norāda uz ādas “bioaktivāciju”.

Lokālo kortikoīdu perkutānās uzsūkšanās ātrums un apjoms atkarīgs no dažādiem faktoriem: savienojuma ķīmiskās struktūras, pārnesējmehānisma sastāva, savienojuma koncentrācijas pārnesējmehānismā, ekspozīcijas apstākļiem (apstrādātais laukums, ekspozīcijas ilgums, atklāti vai zem pārsēja) un ādas stāvokļa (ādas slimības veids un smaguma pakāpe, anatomiskā vieta utt.).

Lai pētītu metilprednizolona aceponāta perkutāno absorbciju no zālēm, mākslīgi tika izmainīts ādas stāvoklis. Vesela āda tika salīdzināta ar ādu, kurā mākslīgi bija radīts iekaisums (UV-B eritēma) un bojājums (raga slāņa noņemšana). Absorbcija mākslīgi radītā iekaisušā ādā bija ļoti zema (0,27% no devas) un tikai nenozīmīgiaugstāka nekā absorbcija veselā ādā (0,17% no devas). Ievērojami augstāki perkutānas metilprednizolona aceponāta absorbcijas rādītāji (15% no devas) tika iegūti ādā, kurā bija radīts bojājums ieskrāpējumu veidā. Pamatojoties uz šiem skaitļiem sistēmas slodze pēc visas ķermeņa ārstēšanas (piemēram, saules apdeguma) var sasniegt pat apmēram 4 μg MPA uz kg ķermeņa svara un dienā, kas izslēdz sistēmisku efektu.

Sasniedzot sistēmisko cirkulāciju, primārais MPA hidrolīzes produkts 6α- metilprednizolona-17-propionāts ātri konjugējas ar glikuronskābi un rezultātā inaktivējas.

Metilprednizolona aceponāta metabolīti (galvenais metabolīts: 6α-metilprednizolona-17-propionāta-21-glikuronīds) tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, eliminācijas pusperiods ir apmēram 16 stundas. Pēc intravenozas ievadīšanas 14C-iezīmētā substance ar urīnu un izkārnījumiem pilnībā tika izvadīta 7 dienās.Substances vai metabolītu uzkrāšanās organismā netika novērota.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

### Akūta toksicitāte

Pamatojoties uz parasto akūtās toksicitātes pētījumu rezultātiem, lietojot terapeitiskās devās, cilvēkiem nav sagaidāms īpašs risks.

### Subhroniska/hroniska toksicitāte

Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumi parādīja tipiskas kortikoīdu pārdozēšanas pazīmes. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, Advantan Milk lietošana terapeitiskās devās nerada blakusparādības, kas atšķirtos no tipiskām kortikosteroīdu blakusparādībām.

### Reproduktīvā toksicitāte

Metilprednizolona aceponāts neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, kā arī neizrādīja nekādu efektu uz peri-/vai postnatālo attīstību žurkām devās, kas pārsniedza terapeitiskās.

Embriotoksicitātes pētījumos, iedarbojoties ar ievērojami lielākām devām, tika iegūts kortikoīdiem raksturīgs rezultāts, piemēram, embriotoksisks (intrauterīnas augšanas patoloģija un embrioletalitāte) kā arī teratogēns efekts (auksleju šķeltne, skeleta anomālijas un kambaru starpsienas defektus).

### Mutagenitāte un kancerogenitāte

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* netika iegūti pierādījumi par genotoksisku potenciālu.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti. Pamatojoties uz struktūru, farmakoloģisko darbības mehānismu, sistēmiskās tolerances pētījumiem ar ilgstošu lietošanu un, ņemot vērā paredzēto terapeitisko lietošanu, cilvēkiem nav sagaidāma kancerogēna iedarbība.

### Lokāla tolerance

Metilprednizolona aceponāta un Advantan Milk preparātu lokālas tolerances pētījumos uz ādu un gļotādu nekonstatēja jebkādas citas lokālas blakusparādības, kas nebūtu tipiskas kortikosteroīdiem.

1. **FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**
	1. **Palīgvielu saraksts**

Vidējo ķēžu triglicerīdi

Kapril-kaprīn-miristīn-stearīnskābes triglicerīdi

Makrogola-2-stearilēteris

Makrogola-21-stearilēteris

Benzilspirts

Dinātrija edetāts

Glicerīns 85%

Attīrīts ūdens

* 1. **Nesaderība**

Nav piemērojama.

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzlabāt temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tūbiņas pirmās atvēršanas var lietot 3 mēnešus.

* 1. **Iepakojuma veids un saturs**

Balta, laminēta alumīnija tūbiņa, iekšējā virsma izgatavota no polietilēna, un balts skrūvējams polipropilēna korķis. Tūbiņai ir noplēšama membrāna.

Iepakojumi: tūbiņas pa 20 g un 50 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

# Dānija

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

04-0250

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2004. gada 29. aprīlis.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 28. maijs.

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

06/2022