

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advantan, 1 mg/g, crème
Advantan, 1 mg/g, zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram crème/zalf bevat 1 mg methylprednisolone aceponaat (0,1 %).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème (olie in water emulsie, witte tot geelachtige ondoorschijnende crème)
Zalf (water in olie emulsie, witte tot geelachtige ondoorschijnende crème)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Advantan, 1mg/g, crème/zalf is geschikt voor de symptomatische behandeling van:
Endogeen eczeem (atopische dermatitis, neurodermitis), contacteczeem, degeneratief eczeem, dyshidrotisch eczeem, nummulair eczeem, niet geclassificeerd eczeem, eczeem bij kinderen.

Advantan, 1mg/g, crème/zalf is niet geschikt voor de behandeling van periorale dermatitis en rosacea.

Advantan, 1 mg/g, crème/zalf is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen \geq 4 maanden

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In het algemeen wordt de voor de ziekte-toestand geschikte Advantan-vorm 1 maal per dag dun op de zieke huid aangebracht en licht ingewreven.

De gebruiksduur mag over het algemeen bij volwassenen de 12 weken niet overschrijden.

Wanneer bij langdurig gebruik van Advantan crème de huid te sterk uitdroogt, moet men overgaan op een meer vethoudende vorm (Advantan zalf).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Advantan crème/zalf bij zuigelingen jonger dan 4 maanden is niet vastgesteld.

Dosisaanpassing is niet nodig wanneer Advantan crème/zalf gebruikt wordt bij kinderen. De gebruiksduur mag over het algemeen bij kinderen de 4 weken niet overschrijden.

Wijze van toediening

Voor uitwendig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Tuberculeuze en luetische (syfilitische) processen in het te behandelen gebied; virale infecties (bv. varicellae, herpes zoster); rosacea, periorale dermatitis, ulcera, acne vulgaris, huidatrofieën en huidreacties in het te behandelen gebied na vaccinatie.
- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bacteriële en mycotische huidziekten, zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glucocorticoïden mogen alleen worden gebruikt op een zo laag mogelijke dosering, vooral bij kinderen, en alleen voor zolang als absoluut noodzakelijk is voor het bereiken en handhaven van de gewenste therapeutische werking.

Bij bacterieel geïnfecteerde huidziekten en/of schimmelaandoeningen is een aanvullende specifieke therapie vereist.

Lokale infecties van de huid kunnen worden versterkt door topische glucocorticoïde gebruik.

Bij toepassen in het gezicht moet opgelet worden dat Advantan niet in de ogen, diepe open wonden en slijmvliezen komt.

Wanneer bij langdurig gebruik van Advantan, 1mg/g, crème de huid te sterk uitdroogt, moet men overgaan op een meer vethoudende vorm (Advantan, 1mg/g zalf).

Na aanbrengen van Advantan zalf op 60% van het huidoppervlak werd, onder occlusieve omstandigheden na 22 uur bij gezonde volwassen vrijwilligers een onderdrukking van het cortisolgehalte in het plasma en een invloed op het circadiaans ritme waargenomen. Het uitgebreid aanbrengen van topische corticosteroïden op grote lichaamsoppervlakken of gedurende langere periodes, in het bijzonder onder occlusieve verbanden, verhoogt het risico op bijwerkingen aanzienlijk. De behandeling onder occlusieve omstandigheden moet vermeden worden, tenzij geïndiceerd. NB: luiers en intertrigineuze oppervlakken kunnen ook vallen onder occlusieve omstandigheden.

Bij de behandeling van grote gebieden van de huid moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn als de mogelijkheid van absorptie of een systemisch effect niet volledig kan worden uitgesloten.

Zoals met alle andere glucocorticoïden kan onoordeelkundig gebruik klinische symptomatologie maskeren.

Zoals met corticoïden voor systemisch gebruik, kan glaucoom zich eveneens ontwikkelen bij corticoïden voor uitwendig gebruik (nl. na een hooggedoseerde of uitgebreide toepassing tijdens een langdurige periode, occlusieve dressing-technieken, of aanbrengen op de huid rond de ogen).

Twee hulpstoffen van Advantan, 1mg/g, crème (cetostearylalcohol en butylhydroxytolueen) kunnen aanleiding geven tot lokale huidreacties (bv. contactdermatitis). Butylhydroxytolueen kan eveneens aanleiding geven tot irritatie van de ogen en de slijmvliezen.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Advantan, 1 mg/g, crème

Sommige ingrediënten in Advantan crème (bv. Adeps Solidus (vast vet)) kunnen de werkzaamheid

van latexproducten zoals condooms en diafragma's verminderen. Dit middel bevat 1,0g benzylalcohol in elke 100 g. Benzylalcohol kan allergische reacties en/of lichte lokale irritatie veroorzaken.

Advantan, 1 mg/g, zalf

Sommige ingrediënten in Advantan zalf (bv. witte was, dik vloeibare en witte weke paraffine) kunnen de werkzaamheid van latexproducten zoals condooms en diafragma's verminderen.

Pediatische patiënten

Advantan mag niet gebruikt worden onder occlusieve omstandigheden. Merk op dat luiers occlusief kunnen zijn. Dit is vooral relevant omdat Advantan niet aanbevolen is voor gebruik bij baby's jonger dan 4 maanden.

Het risico moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen bij kinderen tussen 4 maanden en 3 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot nog toe zijn er geen bekend

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de invloed van methylprednisolone aceponaat op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte gegevens beschikbaar voor gebruik van methylprednisolone aceponaat bij zwangere vrouwen.

Dierexperimentele studies met methylprednisolon aceponaat hebben embryotoxische en / of teratogene effecten aangetoond bij doses die hoger zijn dan de therapeutische dosis (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische studies suggereren dat er mogelijk een verhoogd risico op hazelip (labium leporinum) zou zijn bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap behandeld werden met glucocorticosteroïden.

Hazelip is een zeldzame aandoening en indien systemische glucocorticosteroïden teratogeen zijn, kunnen zij zorgen voor een verhoging van 1 à 2 gevallen per 1000 vrouwen behandeld tijdens de zwangerschap. Gegevens over het gebruik van topische glucocorticosteroïden tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende, een lager risico kan echter verwacht worden aangezien de systemische beschikbaarheid van glucocorticosteroïden die uitwendig toegepast worden zeer laag is.

Bij zwangere vrouwen dient men de klinische indicatie voor behandeling met Advantan crème en zalf zorgvuldig te bepalen en dienen de voordelen afgewogen te worden tegen de risico's.

Over het algemeen moet het gebruik van topische preparaten met corticoïden vermeden worden gedurende de eerste trimester van de zwangerschap. In het bijzonder dient men toepassing op grote oppervlakken, langdurige behandeling of occlusieve verbanden te vermijden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Borstvoeding

Bij ratten bleek methylprednisolone aceponaat praktisch niet aan de pasgeborenen doorgegeven te worden via de melk. Maar het is niet bekend of methylprednisolone aceponaat uitgescheiden wordt in de menselijke melk aangezien van systemisch toegediende corticosteroïden werd gemeld dat ze in de menselijke melk werden uitgescheiden. Het is niet bekend of topische toediening van Advantan crème/zalf kan leiden tot voldoende systemische absorptie van methylprednisolone aceponaat om

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

detecteerbare hoeveelheden te produceren in de menselijke melk. Daarom is voorzichtigheid geboden als Advantan crème/zalf wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

Moeders die borstvoeding geven, dienen niet behandeld te worden op de borsten. Toepassing op grote oppervlakten, langdurige behandeling of occlusieve verbanden dienen vermeden te worden tijdens lactatie (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Advantan heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent waargenomen bijwerkingen tijdens klinische studies met Advantan crème en zalf waren een branderig gevoel en pruritus op de plaats van aanbrengen.

De frequenties van bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies en weergegeven in onderstaande tabel worden gedefinieerd volgens de MedDRA conventies: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

▪ Advantan, 1mg/g, crème

Systeem/Orgaanklassen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Schimmelinfectie van de huid	
Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheid voor het product		
Huid- en onderhuidaandoeningen			pyoderma, huidkloven, teleangiëctasieën, huidatrofie, acne	striae, periorale dermatitis, verkleuring van de huid, allergische huidreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	branderig gevoel en pruritus op de plaats van aanbrengen	droge huid, erytheem, blaasjes, folliculitis, huiduitslag en paresthesie op de plaats van aanbrengen	cellulitis, oedeem en irritatie op de plaats van aanbrengen	hypertrichose
Oogaandoeningen		Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)		

▪ Advantan, 1mg/g, zalf

Systeem/Orgaanklassen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) *
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid voor het product
Huid- en onderhuidaandoeningen		huidatrofie, ecchymose, impetigo, vette huid	Acne, teleangiëctasie, striae, periorale dermatitis, verkleuring

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

			van de huid, allergische huidreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	branderig gevoel en pruritus op de plaats van aanbrengen	erytheem, droge huid, blaasjes, irritatie, eczeem op de plaats van aanbrengen, perifeer oedeem	Folliculitis op plaats van aanbrengen, hypertrichose
Oogaandoeningen		Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	

* Mogelijke bijwerkingen niet waargenomen in klinische onderzoeken

Er kunnen zich systemische effecten door absorptie voordoen wanneer topische preparaten met corticoïden aangebracht worden.

De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde reactie en de synoniemen daarvan en verwante aandoeningen te beschrijven.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

Resultaten van acute toxiciteitsstudies geven geen aanwijzingen dat een risico van acute intoxicatie te verwachten is na eenmalig uitwendig toedienen van een overdosis (toedienen op een groot oppervlak onder omstandigheden die de absorptie verhogen), of bij accidenteel orale inname.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticoïdverbinding, klasse 3: potent, ATC-code: D07AC14

Advantan, 1mg/g, crème/zalf remt bij lokale toepassing de inflammatoire, allergische en met hyperproliferatie gepaard gaande huidreacties en veroorzaakt de achteruitgang van de objectieve symptomen (erytheem, oedeem, infiltratie, lichenificatie) en van de subjectieve klachten (pruritus, branderig gevoel, pijn).

Men weet dat methylprednisolone aceponaat zich bindt aan de intracellulaire glucocorticoïde receptoren, in het bijzonder wat betreft de voornaamste metabooliet 6 α -methylprednisolone-17-propionaat, die zich vormt na splijting in de huid.

Het steroidreceptor complex bindt zich aan bepaalde regio's van de DNA, en veroorzaakt zo een aantal biologische effecten.

Het binden van het steroidreceptor complex resulteert in inductie van de synthese van macrocortine. Macrocortine inhibeert de vrijlating van arachidonzuur en dus de vorming van ontstekingsmediatoren zoals prostaglandines en leukotriënen.

De immunosuppressieve werking van glucocorticoïden verklaart zich door inhibitie van cytokine synthese en een antimitotisch effect, tot nu toe slecht begrepen.

Inhibitie van de synthese van vaatverwijdende prostaglandines of versterking van het vasoconstrictief effect van adrenaline hebben uiteindelijk als resultaat de vasoconstrictieve werking van glucocorticosteroiden.

De therapeutische werkzaamheid van de toedieningsvormen van MPA 0,1% als crème en zalf zijn onderzocht en vergeleken met standaard referentieproducten in een totaal van 21 gecontroleerde klinische onderzoeken bij 2559 patiënten met inflammatoire dermatosen behandeld met methylprednisolone aceponaat (MPA) crème en zalf.

De gemiddelde responderpercentages bedroegen 88,4% voor eenmaal daagse behandeling met MPA crème, 87,6% voor MPA zalf.

In de bestudeerde populatie bleken de toedieningsvormen van MPA 0,1% crème en zalf veilig. Er waren geen nadelige systemische effecten. Toezicht na het in de handel brengen bracht ook geen veiligheidsproblemen aan het licht bij normaal gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij het toepassen van methylprednisolonaceponaat in topisch actieve doseringen is de systemische werking zowel bij de mens als bij het dier gering. Na behandelen van huidpatiënten over een grote oppervlakte blijven de plasmacortisolwaarden binnen het normale bereik, het circadiane cortisolritme blijft behouden en in de urine van 24 u werd geen afname van de cortisolhoeveelheid vastgesteld.

Methylprednisolone aceponaat (MPA) is uit alle formuleringen (crème, zalf) beschikbaar. De concentratie in de hoornlaag en in de levende huid neemt af van buiten naar binnen.

Methylprednisolone aceponaat wordt in de epidermis en de dermis gehydrolyseerd tot de hoofdmoleculiet 6 α -methylprednisolon-17-propionaat. Deze bindt zich sterker aan de corticoïdreceptor dan het moederproduct, een indicatie van bioactivatie in de huid.

De graad van de percutane absorptie van een topisch corticosteroid is afhankelijk van een aantal factoren: chemische structuur van het bestanddeel, de samenstelling van het medium, de concentratie van het bestanddeel in het medium, de omstandigheden van de applicatie (behandeld gebied, duur van de blootstelling, open of occlusie) en de huidtoestand (milde of ernstige huidziekte, anatomische plaats enz.).

De percutane resorptie van methylprednisolone aceponaat werd bij gezonde vrijwilligers onderzocht met de crème en de zalf. Bij open applicatie van de zalf (2 x 20 g per dag) gedurende 8 dagen werd 0.65 % (resorptie) of 4 μ g/kg/dag (lading) gemeten. Onder occlusief verband heeft de applicatie van 2 x 20 g crème gedurende 8 dagen een gemiddelde percutane resorptie van ongeveer 3 % gegeven, wat overeenkomt met een systemische corticoïde lading van ongeveer 20 μ g/kg/dag. De percutane resorptie van methylprednisolone aceponaat door op voorhand beschadigde huid (door verwijdering van de stratum corneum) resulteerde in een duidelijke hogere resorptie (13-27 % van de dosis). Onderzoek bij jonge en volwassen patiënten met neurodermatitis en psoriasis heeft aangetoond dat de percutane resorptie bij open applicatie slechts een weinig ($\leq 2,5$ %) hoger is dan de percutane resorptie bij vrijwilligers met gezonde huid (0,5 à 1,5 %).

Wanneer de hoornlaag voor het aanbrengen verwijderd wordt, dan zijn de corticoïdspiegels in de huid ongeveer 3 maal hoger dan na aanbrengen op de intacte huid.

Na het bereiken van de systemische circulatie wordt het primaire hydrolyseproduct van MPA, 6 α -methylprednisolon-17-propionaat, in de lever met glucuronzuur geconjugeerd en daardoor geïnactiveerd.

De metabolieten van methylprednisolone aceponaat (hoofdmaboliet 6 α -methylprednisolon-17-propionaat-21-glucuronide) worden hoofdzakelijk langs de urine uitgescheiden, met een halfwaardetijd van ongeveer 16 uur. Na i.v.-toedienen was de uitscheiding van met ¹⁴C gemarkeerde substantie met urine en faeces binnen de 7 dagen volledig. Er is geen accumulatie van actief bestanddeel of metabolieten in het organisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In systemische tolerantiestudies na herhaalde subcutane en dermale toepassing, heeft methylprednisolone aceponaat een werkingsprofiel aangetoond die typisch is voor glucocorticoïden. Men kan hieruit concluderen dat, na therapeutisch gebruik van Advantan crème of zalf men geen andere bijwerkingen moet verwachten dan de typische bijwerkingen van glucocorticoïden, zelfs in extreme omstandigheden zoals toepassing op een grote oppervlakte en/of onder occlusief verband.

Embryotoxische studies met Advantan crème en zalf hebben resultaten aangetoond die typisch zijn voor glucocorticoïden: bv. embryoletale en/of teratogene effecten worden geïnduceerd in het geschikte test systeem. Daarom moet men bijzonder voorzichtig zijn bij het voorschrijven van Advantan crème en zalf tijdens de zwangerschap (**zie rubriek 4.6**).

Noch in vitro en **in vivo** onderzoeken hebben enige aanduiding getoond van mogelijke genotoxiciteit voor methylprednisolone aceponaat.

Specifieke tumorigeniciteit studies met methylprednisolone aceponaat werden niet uitgevoerd. Kennis over de structuur, het farmacologische effect-mechanisme en de resultaten van systemische tolerantiestudies met langdurige toediening wijzen niet op een verhoging van het risico op tumoren. Omdat systemische effectieve immunosuppressieve blootstelling niet wordt bereikt met dermale toepassing van Advantan crème en zalf in de aanbevolen gebruiksomstandigheden, wordt geen invloed op het ontstaan van tumoren verwacht.

Voor MPA en de halfvaste toedieningsvormen van Advantan heeft lokaal tolerantieonderzoek met de halfvaste preparaten geen irriterende eigenschappen aangetoond op de huid en een licht tot matig voorbijgaand irriterend vermogen voor het bindvlies van konijnen. Bij honden werd een lichte en omkeerbare huidatrofie waargenomen na 3 maanden topische behandeling met Advantan zalf.

Methylprednisolone aceponaat heeft bij cavia's geen potentieel voor sensibilisatie van de huid getoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crème:

Decyloleaat - Glycerolmonostearaat - Cetostearyl alcohol - Adeps solidus (vast vet)

Glyceroltrivetzuur ester - Macrogol ester - Glycerol - Dinatrium edetaat - Benzyl alcohol - Dibutylhydroxytolueen - Gezuiverd water.

Zalf:

Witte was - Dik vloeibare en witte weke paraffine - Dehymuls E (Derog. 42/660) - Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Advantan, 1mg/g, crème/zalf: 3 jaar.

De vervaldatum is de laatste dag van de maand op de verpakking vermeld na EXP.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Advantan, 1mg/g, crème/zalf: bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Advantan, 1mg/g, crème/zalf: tubes met 15 g en 30 g

Zuiver aluminium tubes, aan de binnenkant bedekt met epoxyhars, en aan de buitenkant met een op polyestergebaseerde laag; "end seal" band. De dop is gemaakt uit hoge dichtheid polyethyleen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Advantan, 1mg/g, crème/zalf kan op de kleding vetvlekken achterlaten die echter gemakkelijk uit te wassen zijn.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Advantan, 1mg/g, crème: BE159327
Advantan, 1mg/g, zalf: BE159311

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 1992

Datum van laatste hernieuwing: 16 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2019