REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advantan 1 mg/g cremă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un gram cremă conţine 1 mg metilprednisolon aceponat.

Excipienţi cu efect cunoscut: alcool cetilstearilic 25 mg/g şi butilhidroxitoluen(E 321) 0,06 mg/g.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă.
Cremă omogenă, de culoare albă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Eczemă endogenă (dermatită atopică, neurodermatită), eczemă de contact, eczemă degenerativă, dishidrotică, numulară, vulgară, neclasificată, eczemă la copii.

4.2 Doze şi mod de administrare

Advantan se aplică în strat subţire, o dată pe zi, pe zona de piele afectată.

În general, durata utilizării nu trebuie să depăşească 12 săptămâni în cazul adulţilor.

În cazul în care pielea se usucă excesiv în timpul utilizării Advantan cremă, ar trebui avută în vedere trecerea la formularea cu conţinut mai mare de grăsime (Advantan unguent).

Copii şi adolescenţi
Nu este necesară ajustarea dozelor când Advantan este administrat la copii şi adolescenţi. În general, la copii, durata de utilizare nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului enumerate la pct. 6.1.
Leziuni tuberculoase sau sifilitice.
Afecţiuni virale (de exemplu varicelă, herpes zoster).
Acnee rozacee.
Dermatită periorală.
Ulceraţii.

Acnee vulgară.
Afecţiuni cutanate atrofice.
Reacţii cutanate post-vaccinare la nivelul zonelor care trebuie tratate.
Afecţiuni bacteriene şi micotice, conform 4.4.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Glucocorticoizii trebuie folosiţi la nivel cât mai scăzut, o doză cât mai mică posibil, în special la copii, şi numai pentru o perioadă de timp cât este absolut necesar pentru a atinge şi a menţine efectul terapeutic dorit.

În plus, pentru tratamentul pielii în cazul infecţiilor bacteriene şi /sau fungice este necesar tratament suplimentar

Infecţiile cutanate pot fi potenţate de consumul de glucocorticoizi cu aplicare locală.

Trebuie luate precauţii atunci când se utilizează Advantan pentru a evita contactul cu ochii, rănile adânci deschise şi mucoasele.

Advantan nu trebuie aplicat în zonele intertriginoase.

După aplicarea, la voluntarii adulţi sănătoşi, a Advantan unguent pe 60% din suprafaţa pielii, în condiţii ocluzive pentru 22 de ore s-a observat suprimarea nivelurilor de cortizol plasmatic şi o influenţă asupra ritmului circadian. Prin urmare, Advantan nu trebuie utilizat în condiţii ocluzive

Când se tratează suprafeţe mari de piele, în special în timpul sarcinii sau alăptării, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil deoarece posibilitatea de absorbţie sau un efect sistemic nu poate fi complet exclus.

La fel ca în cazul tuturor glucocorticoizilor, utilizarea incorectă poate marca simptomatologia clinică.

În analogie cu administrarea sistemică a corticosteroizilor, utilizarea de corticosteroizi cu administrare locală poate să ducă la apariţia glaucomului (de exemplu după o doză mare sau după aplicaţii pe zone întinse pe o perioadă lungă de timp, în cazul folosirii pansamentelor ocluzive sau după aplicaţii la nivelul pielii din jurul ochilor).

Advantan cremă conţine alcool cetilstearilic. Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact).
Advantan cremă conţine butilhidroxitoluen (E 321). Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritaţie a ochilor sau mucoaselor.

Advantan nu trebuie utilizat în zona ochilor şi a rănilor deschise.

Tulburări de vedere
În cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi pot fi raportate tulburări de vedere. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Copii şi adolescenţi
Advantan nu trebuie utilizat în condiţii ocluzive. Trebuie avut în vedere că scutecele sunt ocluzive.
Trebuie avută în vedere o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu în cazul copiilor cu vârsta între 4 luni şi 3 ani.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nici una cunoscută, până în prezent.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Fertilitatea
Nu există informaţii valabile despre influenţa aceponatului de metilprednisolon asupra fertilităţii.

Sarcina
Nu există date suficiente privind utilizarea Advantan la femeile însărcinate. Studiile experimentale la animale cu aceponat de metilprednisolon au demonstrat embriotoxicitate şi/sau efecte teratogene la doze care depăşesc dozele terapeutice (vezi pct.5.3).

Mai multe studii epidemiologice sugerează faptul că ar putea exista, un risc crescut de apariţie a fisurilor labio-palatine la nou–născuţii femeilor care au primit tratament cu glucocorticoizi pe cale sistemică în primul trimestru de sarcină.

În general, utilizarea preparatelor topice care conţin corticoizi ar trebui să fie evitată în timpul primului trimestru de sarcină. În special, tratarea suprafeţelor mari, utilizarea prelungită sau pansamente ocluzive trebuie evitate în timpul sarcinii.

Indicaţia clinică pentru tratamentul cu Advantan trebuie să fie atent revizuită şi analizate beneficiile în comparaţie cu riscurile potenţiale la femeile gravide.

Alăptarea
La şobolani, s-a arătat că aceponatul de metilprednisolon, practic, nu se transferă la nou-născuţii, prin intermediul laptelui matern. Dar nu se ştie dacă aceponatul de metilprednisolon este secretat în laptele uman la administrarea sistemică a cortocosteroizilor care s-au regăsit în laptele uman. Nu se cunoaşte dacă administrarea topică de Advantan ar putea duce la o absorbţie sistemică suficientă de aceponat de metilprednisolon şi de a produce cantităţi detectabile în laptele matern. Prin urmare, se recomandă prudenţă atunci când Advantan este administrat la femeile care alăptează.

Femeile care alăptează nu trebuie tratate la sâni. Tratamentul suprafeţelor mari, utilizarea prelungită sau pansamentele ocluzive trebuie evitate în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Advantan nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

În cursul studiilor clinice, cele mai frecvente reacţii adverse observate au inclus senzaţie de arsură, şi prurit la locul de aplicare al Advantan cremă şi unguent. Pentru Advantan unguent, cel mai frecvent au fost observate foliculită şi senzatie de arsură la locul de aplicare.

Frecvenţa reacţiilor adverse observate în studiile clinice sunt date în tabelul de mai jos şi sunt definite în funcţie de frecvenţa apariţiei conform MedDRA:
Foarte frecvente (>1 / 10);
Frecvente (>1 / 100, <1 / 10);
Mai puţin frecvente (>1 / 1000, <1 / 100),
Rare (> 1 / 10, 000 < 1 / 1, 000);
Foarte rare (<1 / 10, 000),
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe sisteme şi aparate	**Frecvente** (≥1/100 , <1/10)	**Mai puţin frecvente** (≥1/1,000,	**Rare** (1/10,000, <1/1,000)	**Cu frecvenţă necunoscută***

		<1/100)		
Tulburări oculare				Vedere înceţoşată (vezi pct. 4.4)
Infecţii şi infestări			Infecţii fungice ale pielii	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Striaţii ale pielii, dermatită perioralã, decolorarea pielii, reacţii alergice ale pielii
Tulburări ale pielii şi ţesutului subcutanat	acnee		Fisuri ale pielii, pioderm, telangiectazie, atrofierea pielii,	
Tulburări generale şi legate de locul de administrare	Senzatie de arsură, prurit la locul de aplicare	Uscăciune, vezicule, foliculită, erupţii cutanate, parestezii la locul de aplicare	Celulită, edem, iritaţie la locul de aplicare	Hipertricoză

*Reacţii adverse posibile care nu au fost observate în studiile clinice

Efectele sistemice datorită absorbţiei pot să apară atunci când preparatele topice care conţin corticoizi sunt aplicate pe piele.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Rezultatele studiilor de toxicitate acută arată că nu se preconizează nici un risc de intoxicaţie acută în urma unei aplicări unice a unei doze foarte mari (aplicare pe o zonă întinsă, în condiţii favorabile pentru absorbţie) sau în urma ingestiei accidentale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi cu potenţă mare (grup III), codul ATC: D07AC14.

În urma aplicării locale, Advantan inhibă reacţiile cutanate inflamatorii şi alergice, precum şi reacţiile asociate cu proliferare excesivă, ducând la remiterea simptomelor evidente (eritem, edem, infiltraţie, lichenificare) şi a acuzelor subiective (prurit, senzaţie de arsură, durere).

Se ştie că aceponatul de metilprednisolon se leagă de receptorul glucocorticoid intracelular, acest lucru fiind valabil îndeosebi pentru metabolitul său principal, 6α-metilprednisolon–17–propionat, care se formează prin clivare la nivelul pielii.

Complexul receptor corticosteroid se leagă de anumite regiuni ale ADN, declanşând astfel o serie de efecte biologice.

Legarea complexului receptor-glucocorticoid duce la inducerea sintezei de macrocortină. Macrocortina inhibă eliberarea de acid arahidonic şi, astfel, inhibă producerea de mediatori ai inflamaţiei cum ar fi prostaglandinele şi leucotrienele.

Acţiunea imunosupresoare a glucocorticoizilor poate fi explicată prin inhibarea sintezei de citokine şi printr-un efect antimitotic, care până în prezent nu este pe deplin elucidat.

Inhibarea sintezei de prostaglandine cu efect vasodilatator sau potenţarea efectului vasoconstrictor al epinefrinei duce în cele din urmă la efectul vasoconstrictor al glucocorticoizilor.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Aceponatul de metilprednisolon (AMP) devine disponibil la nivelul pielii din toate formele de condiţionare (emulsie, cremă, unguent). Concentraţia în stratul cornos şi în straturile vii ale pielii descreşte dinspre exterior spre interior.
Aceponatul de metilprednisolon este hidrolizat în epiderm şi în derm, cu formarea principalului său metabolit 6α–metilprednisolon–17-propionat, care se leagă mai intens de receptorul corticoid (o dovadă de „bioactivare" la nivelul pielii).
Gradul de absorbţie percutanată depinde de starea pielii, de forma farmaceutică folosită şi de condiţiile de aplicare (deschisă/ocluzivă).
Absorbţia percutanată a aceponatului de metilprednisolon din cremă şi unguent a fost investigată la voluntarii sănătoşi. Absorbţia percutanată după aplicaţia deschisă a Advantan cremă (2 x 20 g pe zi) timp de 5 zile a fost estimată la 0,34% corespunzând la o sarcină de corticoid de aproximativ 2 micrograme/kg/zi. Cifrele respective după aplicaţie deschisă de unguent Advantan (2 x 20 g pe zi) timp de 8 zile a fost 0,65% (absorbţie) sau micrograme / kg / zi (de sarcină). În condiţii ocluzive aplicarea de zi cu zi de 2 x 20 g cremă Advantan timp de 8 zile a dus la o absorbţie percutanată medie de cca. 3% corespunzătoare la o sarcină de corticoid sistemic de cca 20 micrograme/kg/zi.
în cazul aplicării deschise a fost doar cu puţin (2,5 %) mai mare decât absorbţia percutanată la voluntarii cu piele sănătoasă (0,5–1,5 %). Absorbţia percutanată a aceponat de metilprednisolon din cremă, unguent şi emulsie a fost investigată la voluntari sănătoşi. Absorbţia percutanată de metilprednisolon aceponat prin pielea pre-afectată prin îndepărtarea stratului cornos a dus la absorbţia distinct mai mare (13-27% din doză). La pacienţii adulţi cu psoriazis şi la pacientii atopici, absorbţia percutanată a cremei de aceponat de metilprednisolon a fost de aproximativ 2,5%. În trei copii atopici (9-10 ani), absorbţia percutanată de metilprednisolon aceponat a unguentului a fost de aproximativ 0,5-2% şi astfel nu mai mare, comparativ cu adulţii.

După ce ajunge în circulaţia sistemică, produsul de hidroliză primar aceponat de metilprednisolon, 6α-metil-prednisolon-17-propionat este rapid conjugat cu acidul glucuronic şi ca urmare, inactivat. Metaboliţii de aceponatului de metilprednisolon (metabolit principal: 6α-metil prednisolon-17-propionat-21-glucuronid) sunt eliminaţi în principal prin rinichi, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 16 ore. După administrarea iv, eliminarea în urină şi fecale a fost completă în termen de 7 zile. Nu a avut loc acumularea substanţei sau metaboliţilor săi în organism.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În studiile referitoare la toleranţa sistemică după administrarea repetată subcutanată şi dermică, s-a evidenţiat faptul că administrarea metilprednisolonului are profilul de acţiune al unui glucocorticoid tipic. În urma acestor rezultate se poate trage concluzia că, în urma utilizării terapeutice a Advantan, nu este de aşteptat să apară alte efecte adverse în afara celor tipice pentru glucocorticoizi, chiar în condiţii extreme cum ar fi aplicarea pe suprafeţe întinse şi/sau cu pansamente ocluzive.

Studiile cu Advantan referitoare la embrio-toxicitate au dus la obţinerea unor rezultate tipice pentru glucocorticoizi, adică au fost induse efecte embrio-letale şi/sau teratogene folosind sistemul de testare corespunzător. Ţinând cont de aceste rezultate, trebuie acordată o atenţie specială la prescrierea Advantan în timpul sarcinii. Rezultatele studiilor epidemiologice sunt rezumate la secţiunea „4.6 Sarcina şi alăptarea".

Nici studiile *in vitro* pentru identificarea mutaţiilor genetice la bacterii şi la celule de mamifere, nici studiile *in vitro* şi *in vivo* pentru identificarea mutaţiilor genetice şi cromozomiale nu au indicat că AMP ar avea potenţial genotoxic.

Nu au fost efectuate studii specifice referitoare la carcinogeneză. Cunoştinţele actuale despre structura, mecanismul efectului farmacologic şi rezultatele din studiile referitoare la toleranţa sistemică în cazul administrării îndelungate nu indică nici o creştere a riscului de apariţie a tumorilor. Deoarece în condiţiile respectării recomandărilor de utilizare, aplicarea dermică a medicamentului Advantan nu duce la expunerea sistemică necesară unui efect imunosupresor, este de aşteptat ca acesta să nu aibă nici o influenţă asupra apariţiei tumorilor.

În studiile despre toleranţa locală a aceponatul de metilprednisolon şi a formulelor de condiţionare a Advantan la nivelul pielii şi mucoaselor, nu s-au înregistrat alte rezultate în afara efectelor secundare locale cunoscute pentru glucocorticoizi.

Nu a fost evidenţiat un potenţial efect de sensibilizare la nivelul pielii la purcelusii de guineea.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor:

Oleat de decil
Monostearat de glicerol 40–55 %
Alcool cetilstearilic
Grăsimi solide
Trigliceride ale acidului caprilic+capric+miristic+stearic
Stearat de macrogol 40 tip I
Glicerol 85%
Edetat disodic
Alcool benzilic
Butilhidroxitoluen
Apă purificată.

6.2 Incompatibilităţi

Nu există.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani – după ambalarea pentru comercializare
3 luni – după prima deschidere a tubului

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

După ambalarea pentru comercializare:
A se păstra la temperaturi sub 25ºC, în ambalajul original.
A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu un tub din aluminiu, acoperit la interior cu lac de protecție pe bază de rășini epoxidice, sigilat cu membrană din aluminiu și închis cu capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă; tubul conține 15 g cremă
Cutie cu un tub din aluminiu, acoperit la interior cu lac de protecție pe bază de rășini epoxidice, sigilat cu membrană din aluminiu și închis cu capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă; tubul conține cu 20 g cremă
Cutie cu un tub din aluminiu, acoperit la interior cu lac de protecție pe bază de rășini epoxidice, sigilat cu membrană din aluminiu și închis cu capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă; tubul conține 25 g cremă
Cutie cu un tub din aluminiu, acoperit la interior cu lac de protecție pe bază de rășini epoxidice, sigilat cu membrană din aluminiu și închis cu capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă; tubul conține 30 g cremă
Cutie cu un tub din aluminiu, acoperit la interior cu lac de protecție pe bază de rășini epoxidice, sigilat cu membrană din aluminiu și închis cu capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă; tubul conține 50 g cremă

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINATORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

LEO PHARMA A/S
Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danemarca

8. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

11638/2019/01 – ambalaj cu a 15 g cremă
11638/2019/02 - ambalaj cu a 20 g cremă
11638/2019/03 - ambalaj cu a 25 g cremă
11638/2019/04 - ambalaj cu a 30 g cremă
11638/2019/05 - ambalaj cu a 50 g cremă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August, 2026