

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advantan 1 mg/g unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram unguent conține metilprednisolon aceponat 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent

Unguent omogen, opac, de culoare albă, cu tentă gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

În general, durata utilizării nu trebuie să depășească 12 săptămâni în cazul adulților.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozelor când Advantan este administrat la copii și adolescenți. În general, la copii, durata de utilizare nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerate la pct. 6.1.

Leziuni tuberculoase sau sifilitice.

Afecțiuni virale (de exemplu varicelă, herpes zoster).

Acnee rozacee.

Dermatită periorală.

Ulcerații.

Acnee vulgară.

Afecțiuni cutanate atrofice.

Reacții cutanate post-vaccinare la nivelul zonelor care trebuie tratate.

Afecțiuni bacteriene și micotice, conform 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Infecțiile cutanate pot fi potențate de consumul de glucocorticoizi cu aplicare locală.

Trebuie luate precauții atunci când se utilizează Advantan pentru a evita contactul cu ochii, rănilor adânci deschise și mucoasele.

Advantan nu trebuie aplicat în zonele intertriginose.

După aplicarea, la voluntarii adulți sănătoși, a Advantan unguent pe 60% din suprafața pielii, în condiții ocluzive pentru 22 de ore s-a observat suprimarea nivelurilor de cortizol plasmatic și o influență asupra ritmului circadian. Prin urmare, Advantan nu trebuie utilizat în condiții ocluzive

Când se tratează suprafețe mari de piele, în special în timpul sarcinii sau alăptării, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil deoarece posibilitatea de absorbție 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 apariția glaucomului (de exemplu după o doză mare sau după aplicații pe zone întinse pe o perioadă lungă de timp, în cazul folosirii pansamentelor ocluzive sau după aplicații la nivelul pielii din jurul ochilor).

Doi dintre excipienții din compoziția cremei (alcoolul cetilstearyl și butilhidroxitoluenul) pot provoca reacții adverse cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact). Butilhidroxitoluenul poate cauza, de asemenea, iritația ochilor și a mucoaselor. Advantan nu trebuie utilizat în zona ochilor și 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 și adolescenți

Advantan nu trebuie utilizat în condiții 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 și 3 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nici una cunoscută, până în prezent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există informații valabile despre influența aceponatului de metilprednisolon asupra fertilității.

Sarcina

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

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

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

Indicația clinică pentru tratamentul cu Advantan trebuie să fie atent revizuită și analizate beneficiile în comparație cu riscurile potențiale la femeile gravide.

Alăptarea

La șobolani, s-a arătat că aceponatul de metilprednisolon, practic, nu se transferă la nou-născuții, prin intermediul laptelui matern. Dar nu se știe dacă aceponatul de metilprednisolon este secretat în laptele uman la administrarea sistemică a corticosteroizilor care s-au regăsit în laptele uman. Nu se cunoaște dacă administrarea topică de Advantan ar putea duce la o absorbție sistemică suficientă de aceponat de metilprednisolon și de a produce cantități detectabile în laptele matern. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când Advantan este administrat la femeile care alăptează.

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Advantan nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice sunt date în tabelul de mai jos și sunt definite în funcție de frecvența apariției conform MedDRA:

Foarte frecvente ($>1 / 10$);

Frecvente ($>1 / 100, <1 / 10$);

Mai puțin frecvente ($>1 / 1000, <1 / 100$),

Rare ($> 1 / 10, 000 < 1 / 1, 000$);

Foarte rare ($<1 / 10, 000$),

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sistemul de organe și clasa	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000, < 1/100$)	Rare ($1/10,000, < 1/1,000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare				Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și legate de locul de administrare	Prurit și senzație de arsură la locul de aplicare	Veziicule, uscăciune, vezicule, iritație, eczemă, papule, edem la locul de aplicare		Foliculită, hipertricoză la locul de aplicare

Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	acnee	Atrofierea tenului, echimoze, impetigo, ten gras		Telangiectazie, striații ale pielii, dermatită periorală, decolorarea pielii, reacții alergice ale pielii,
---	-------	--	--	--

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aceponatul de metilprednisolon (AMP) devine disponibil la nivelul pielii din toate formele de condiționare (emulsie, cremă, unguent). Concentrația în stratul cornos și în straturile vii ale pielii descrește dinspre exterior spre interior.

Aceponatul de metilprednisolon este hidrolizat în epiderm și în derm, cu formarea principalului său metabolit 6 α -metilprednisolon-17-propionat, care se leagă mai intens de receptorul corticoid (o dovadă de „bioactivare” la nivelul pielii).

Gradul de absorbție percutanată depinde de starea pielii, de forma farmaceutică folosită și de condițiile de aplicare (deschisă/ocluzivă).

Absorbția percutanată a aceponatului de metilprednisolon din cremă și unguent a fost investigată la voluntarii sănătoși. Absorbția percutanată după aplicația 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 aplicație deschisă de unguent Advantan (2 x 20 g pe zi) timp de 8 zile a fost 0,65% (absorbție) sau micrograme / kg / zi (de sarcină). În condiții ocluzive aplicarea de zi cu zi de 2 x 20 g cremă Advantan timp de 8 zile a dus la o absorbție 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 puțin (2,5 %) mai mare decât absorbția percutanată la voluntarii cu piele sănătoasă (0,5–1,5 %). Absorbția percutanată a aceponat de metilprednisolon din cremă, unguent și emulsie a fost investigată la voluntarii sănătoși. Absorbția percutanată de metilprednisolon aceponat prin pielea pre-afectată prin îndepărtarea stratului cornos a dus la absorbția distinct mai mare (13-27% din doză). La pacienții adulți cu psoriazis și la pacienții atopici, absorbția percutanată a cremei de aceponat de metilprednisolon a fost de aproximativ 2,5%. În trei copii atopici (9-10 ani), absorbția percutanată de metilprednisolon aceponat a unguentului a fost de aproximativ 0,5-2% și astfel nu mai mare, comparativ cu adulții.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

Nu au fost efectuate studii specifice referitoare la carcinogeneză. Cunoștințele actuale despre structura, mecanismul efectului farmacologic și rezultatele din studiile referitoare la toleranța sistemică în cazul administrării îndelungate nu indică nici o creștere a riscului de apariție a tumorilor. Deoarece în condițiile respectării recomandărilor de utilizare, aplicarea dermică a medicamentului Advantan nu duce la expunerea sistemică necesară unui efect imunosupresor, este de așteptat ca acesta să nu aibă nici o influență asupra apariției tumorilor.

În studiile despre toleranța locală a aceponatului de metilprednisolon și a formulelor de condiționare a Advantan la nivelul pielii și mucoaselor, nu s-au înregistrat alte rezultate în afara efectelor secundare locale cunoscute pentru glucocorticoizi.

Nu a fost evidențiat un potențial efect de sensibilizare la nivelul pielii la purcelușii de guineea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Ceară albă de albine

Parafină lichidă

Dehymuls E: citrat de dicocoil pentaeritritil distearil, sesquioleat de sorbitan, ceară albă de albine, stearați de aluminiu.

Vaselina albă

Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu există.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani – după ambalarea pentru comercializare

3 luni – după prima deschidere a tubului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

După ambalarea pentru comercializare: A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul 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 unguent.

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 20 g unguent.

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 unguent.

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 unguent.

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 unguent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt necesare.

7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

11639/2019/01- ambalaj cu a 15 g cremă
11639/2019/02 - ambalaj cu a 20 g cremă
11639/2019/03 - ambalaj cu a 25 g cremă
11639/2019/04 - ambalaj cu a 30 g cremă
11639/2019/05 - ambalaj cu a 50 g cremă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2020