

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advantan Milk 1 mg/g emulsie cutanată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram emulsie cutanată conține aceponat de metilprednisolonă 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie cutanată.

Emulsie de culoare albă sau aproape albă, opacă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Eczemă endogenă (dermatită atopică, neurodermatită), eczemă de contact, eczemă degenerativă dishidrotică, seboreică, numulară, vulgară, neclasificată, eczeme la copii, arsură solară (formă severă).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Advantan Milk se aplică în strat subțire, o dată pe zi, pe zonele afectate, masând ușor.

În general, la adulți, durata de utilizare nu trebuie să depășească 2 săptămâni. În cazul eczemelor seboreice inflamatorii, zonele afectate ale feței nu trebuie tratate mai mult de o săptămână.

Dacă pielea se usucă excesiv în timpul utilizării Advantan Milk, în funcție de tipul pielii afectate, se recomandă utilizarea unui adjuvant neutru sau emolient (emulsie sau un unguent gras monofazic).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării Advantan Milk la copii cu vârsta peste 4 luni și adolescenți.

Ca principiu, durata tratamentului la copii trebuie să fie minimă.

Siguranța administrării Advantan Milk la copii cu vârsta sub 4 luni nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

Leziuni cutanate din tuberculoză și sifilis;

Infecții virale (de exemplu herpes zoster, varicelă);

Infecții bacteriene sau fungice, vezi pct. 4.4;

Acnee rozacee;

Dermatită periorală;  
Ulceratii;  
Acnee vulgară;  
Afecțiuni cutanate atroifice;  
Reacții cutanate post-vaccinare apărute în zona care urmează a fi tratată.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Glucocorticoizii trebuie utilizați în doză minimă eficace, în special la copii și numai pentru o perioadă scurtă de timp care asigură și menține efectul terapeutic dorit.

În plus, în cazul infecțiilor cutanate bacteriene și/sau fungice este necesar un tratament specific.

Infecțiile cutanate pot fi amplificate de utilizarea de glucocorticoizi topici.

La copii cu vârsta între 4 luni și 3 ani, indicația clinică trebuie atent evaluată în funcție de raportul risc/beneficiu.

Nu se aplică Advantan Milk în zona ochilor, pe mucoase sau pe leziuni deschise.

Advantan Milk nu trebuie aplicat pe suprafețe mari ale corpului (mai mult de 40% din suprafața corpului).

Advantan Milk nu trebuie aplicat la nivelul pliurilor sau a ariilor intertriginoase.

Nu s-au observat afectări ale funcției corticosuprarenalei în cazul utilizării Advantan pe zone cutanate întinse, la copii (40-90% din suprafața pielii).

Aplicarea glucocorticoizilor topici pe suprafețe corporale mari sau timp îndelungat, în special sub pansament ocluziv, crește semnificativ riscul apariției reacțiilor adverse. Advantan nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv.

Când sunt tratate suprafețe cutanate mari, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, deoarece nu poate fi complet exclusă posibilitatea absorbției sau a efectelor sistemice.

Similar tuturor glucocorticoizilor, utilizarea inadecvată poate masca simptomele unei reacții cutanate alergice.

Similar glucocorticoizilor sistemici, în cazul utilizării glucocorticoizilor topici poate să apară glaucom (de exemplu după aplicarea de doze mari, aplicații pe suprafețe corporale mari, timp îndelungat, sub pansament ocluziv sau aplicarea în zona ochilor).

#### 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.

Excipientul (Trigliceride ale acidului caprilic-capric-stearic) din Advantan milk poate reduce eficacitatea produselor latex, cum ar fi prezervativele și diafragmele.

Acest medicament conține 1,25 g alcool benzilic în fiecare 100 g. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice și / sau iritații locale ușoare.

Copii și adolescenți

Advantan nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv. Trebuie avut în vedere că scutecele pot acționa ca pansamente ocluzive. Acest lucru este relevant deoarece Advantan Milk nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 4 luni.

Trebuie făcută evaluarea atentă risc/beneficiu în cazul copiilor cu vârsta între 4 luni și 3 ani.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, nu se cunoaște nicio interacțiune.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul aceponatului de metilprednisolonă asupra fertilității.

##### Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la utilizarea aceponatului de metilprednisolonă la femeile însărcinate.

La animale, studiile experimentale efectuate cu aceponat de metilprednisolonă au demonstrat efecte embriotoxice și/sau teratogene la doze mai mari decât cele terapeutice (vezi pct. 5.3).

Mai multe studii epidemiologice sugerează faptul că este posibilă o creștere a riscului de apariție a fisurilor labio-palatine la nou-născuții femeilor cărora li s-au administrat glucocorticoizi sistemici în primul trimestru de sarcină. La gravide, indicația clinică trebuie atent reevaluată în funcție de raportul risc-beneficiu.

În general, în timpul primului trimestru de sarcină, utilizarea glucocorticoizilor topici trebuie evitată. În special în timpul sarcinii, trebuie evitată aplicarea pe suprafețe cutanate mari, utilizarea îndelungată sau sub pansament ocluziv.

##### Alăptarea

La șobolan, s-a demonstrat că aceponatul de metilprednisolonă, nu se excretă în laptele femelelor și nu ajunge la pui. La om, nu se cunoaște dacă aceponatul de metilprednisolonă este excretat în lapte, deoarece în cazul administrării sistemice a glucocorticoizilor, aceștia s-au regăsit în lapte. Nu se cunoaște dacă administrarea topică a aceponatului de metilprednisolonă determină absorbție sistemică suficientă pentru a produce cantități detectabile în lapte. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea aceponatului de metilprednisolonă la femeile care alăptează.

În cazul femeilor care alăptează emulsia cutanată nu trebuie aplicată pe sâni. În timpul alăptării, trebuie evitată aplicarea pe suprafețe mari, utilizarea îndelungată sau sub pansamente ocluzive.

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

Advantan Milk nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice au fost clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Reacții adverse raportate pe aparate, sisteme și organe și</b>	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>Cu frecvență necunoscută*</b>
---	--	--	----------------------------------

<b>în funcție de frecvență</b>			
Tulburări oculare			Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzatie de arsură la nivelul locului de aplicare	Papule, prurit, durere, eritem, eroziune a pielii la nivelul locului de aplicare	Xerozis, eritem, foliculită la locul de aplicare, hipertricoză
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eczeme Exfolierea pielii Fisuri cutanate,	Acnee Telangiectazii Atrofierea pielii Strierea pielii Dermatită periorală Decolorarea pielii

\* Reacții adverse potențiale neobservate în studiile clinice.

Pot să apară efecte sistemice la aplicarea topică de glucocorticoizi pe piele.

Pentru descrierea reacțiilor adverse, a sinonimelor și a condițiilor legate de acestea au fost utilizați termenii MedDRA cei mai potriviți (MedDRA versiunea 11.1).

#### 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 demonstrează că nu este de așteptat niciun risc de toxicitate acută după aplicarea unei doze unice mari (aplicare pe o suprafață cutanată întinsă, în condiții favorabile absorbției) sau după ingestie accidentală.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

După aplicarea topică, Advantan Milk suprimă reacțiile cutanate inflamatorii și alergice, precum și reacțiile asociate cu hiperplazia, cu ameliorarea semnelor (eritem, edem, supurații) și simptomelor subiective (prurit, usturimi, durere).

Se cunoaște că aceponatul de metilprednisolonă se leagă de receptorul glucocorticoid intracelular și acest lucru este valabil în special pentru principalul metabolit 6 $\alpha$ -metilprednisolon-17-propionat, care se formează după scindarea esterului la nivel cutanat.

Complexul receptor - glucocorticoid se leagă de anumite regiuni ale ADN-ului, declanșând în acest fel o serie de efecte biologice.

Legarea complexului receptor-glucocorticoid determină inducerea sintezei macrocortinei. Macrocortina inhibă eliberarea acidului arahidonic și, astfel, formarea mediatorilor inflamației, cum sunt prostaglandinele și leucotrienele.

Efectul imunosupresor al glucocorticoizilor poate fi explicat prin inhibarea sintezei citokinelor și printr-un efect antimitotic, care până în prezent nu a fost complet elucidat.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare sau potențarea efectului vasoconstrictor al adrenalinei determină, în final, o activitate vasoconstrictoare a glucocorticoizilor.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aceponatul de metilprednisolonă devine disponibil la nivel cutanat după aplicarea Advantan Milk.. Concentrația în stratul cheratinizat și necheratinizat al pielii scade de la exterior spre interior.

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

Absorbția cutanată a aceponatului de metilprednisolonă din cremă și unguent a fost demonstrată la voluntarii sănătoși. După aplicarea Advantan cremă (20 g de două ori pe zi), timp de 5 zile, absorbția cutanată a fost estimată la 0,34%, corespunzător unei doze de 2 micrograme glucocorticoid/kg și zi. După aplicarea Advantan unguent 20 g de două ori pe zi), timp de 8 zile, absorbția cutanată a fost estimată la 0,65%. După aplicarea Advantan cremă (20 g de două ori pe zi), sub pansament ocluziv, timp de 8 zile, absorbția cutanată a fost estimată la aproximativ 3%, corespunzător unei doze de 20 micrograme glucocorticoid/kg și zi.

Absorbția cutanată a aceponatului de metilprednisolonă din pielea cu leziuni induse în prealabil prin descuamare, a avut valori semnificativ mai mari (13-27% din doză).

La pacienții adulți cu psoriazis și la pacienții atopici, absorbția cutanată a aceponatului de metilprednisolonă din cremă a fost de aproximativ 2,5%.

La trei copii atopici (cu vârsta cuprinsă între 9-10 ani), absorbția cutanată a aceponatului de metilprednisolonă din unguent a fost de aproximativ 0,5-2%, comparativ cu absorbția la adulți.

După ce ajunge în circulația sistemică, produsul principal rezultat din hidroliza aceponatului de metilprednisolonă, 6 $\alpha$ -metilprednisolon-17-propionat, este conjugat rapid cu acid glucuronic și, prin urmare, inactivat.

Metaboliții aceponatului de metilprednisolonă (principalul metabolit 6 $\alpha$ -metilprednisolonă-17-propionat-21-glucuronid) sunt excretați în principal pe cale urinară, având un timp de înjumătățire de aproximativ 16 ore. După administrare intravenoasă., eliminarea de substanțe marcate cu <sup>14</sup>C în urină și materii fecale a fost completă în decurs de 7 zile. Nu a avut loc acumularea substanței sau metaboliților săi în organism.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toleranță sistemică după administrarea repetată subcutanată și dermică, a demonstrat profilul de acțiune al unui glucocorticoid tipic. Ca urmare, după utilizarea aceponatului de metilprednisolonă, nu sunt de așteptat să apară alte reacții adverse decât cele tipice glucocorticoizilor, chiar și după aplicarea pe suprafețe întinse și/sau sub pansamente ocluzive.

Studiile de embriotoxicitate efectuate cu aceponat de metilprednisolonă au determinat rezultate tipice pentru glucocorticoizi, cum ar fi efecte embrioretale și/sau teratogene induse datorită unui sistem de testare adecvat. Ținând cont de aceste rezultate, se recomandă atenție deosebită la prescrierea aceponatului de metilprednisolonă în timpul sarcinii (Vezi și pct. 4.6).

Nici testele de mutagenitate bacteriană sau pe celule de mamifere, efectuate *in vitro* și *in vivo* pentru identificarea mutațiilor de gene și cromozomi nu au demonstrat potențialul genotoxic al aceponatului de metilprednisolonă.

Nu au fost efectuate teste specifice de carcinogenitate. Pe baza cunoștințelor privind structura, mecanismul efectului farmacologic și rezultatele studiilor de toxicitate sistemică după administrări repetate, nu indică o creștere a riscului de apariție a tumorilor. Deoarece aplicarea cutanată a aceponatului de metilprednisono conform recomandărilor de utilizare, nu determină efect sistemic imunosupresor, este de așteptat apariția unor tumori.

În studiile de toleranță locală a aceponatului de metilprednisolonă aplicat la nivel cutanat și la nivelul mucoaselor, nu s-au raportat alte reacții adverse decât reacții adverse locale cunoscute ale glucocorticoizilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trigliceride cu lanț mediu  
Trigliceride ale acidului caprilic-capric-stearic (Softisan 378)  
Macrogol-2-stearil eter (Brij 72)  
Macrogol-21-stearil-eter (Brij 721),  
Alcool benzilic  
Edetat disodic  
Glicerol 85%  
Apă purificată.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a tubului:  
Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică după prima deschidere a tubului a fost demonstrată pentru 3 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un tub din Al a 20 g emulsie cutanată.  
Cutie cu un tub din Al a 50 g emulsie cutanată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.  
Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5507/2013/01 - Cutie cu un tub din Al a 20 g emulsie cutanată  
5507/2013/02 - Cutie cu un tub din Al a 50 g emulsie cutanată.

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2020