

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Advantan 1 mg/g creme
Advantan 1 mg/g pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Advantan creme ou pomada contém 1 mg de aceponato de metilprednisolona (0,1%).

Excipientes (creme) com efeito conhecido:

Álcool cetosteárilico – 25 mg/g

Butil-hidroxitolueno (E321) – 0,06 mg/g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Advantan 1 mg/g creme
Creme.
Creme branco a amarelado

Advantan 1 mg/g pomada
Pomada.
Pomada branca a amarelada

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eczema endógeno (dermatite atópica, neurodermite), eczema de contacto, eczema degenerativo, eczema desidrótico, eczema numular, eczema não classificado, eczema infantil.

4.2 Posologia e modo de administração

Geralmente, aplica-se a formulação de Advantan apropriada para a situação da pele, uma vez por dia, em camada fina sobre as áreas afetadas da pele.

Em geral, a duração da utilização não deve exceder 12 semanas nos adultos.

Se a pele secar excessivamente, durante uma utilização prolongada de Advantan creme, deve efetuar-se uma mudança para uma formulação com um maior teor de lípidos (Advantan pomada).

População pediátrica

A segurança de Advantan creme ou pomada em lactentes com idade inferior a 4 meses não foi estabelecida.

Ajustes de dose não são necessários quando Advantan é administrado a lactentes, crianças e adolescentes. Em geral, a duração de utilização não deve exceder 4 semanas nas crianças.

4.3 Contraindicações

Processos tuberculosos ou sífilíticos na área a tratar; doenças virais (por exemplo: varicela, herpes zóster), rosácea, dermatite perioral, úlcera, acne vulgaris, doenças de pele atrófica e reações cutâneas após a vacinação na área a tratar.

Doenças bacterianas e micóticas da pele, ver secção 4.4.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os glucocorticoides devem ser apenas utilizados nas menores doses possíveis, especialmente em crianças e apenas durante o tempo absolutamente necessário para se obter e manter o efeito terapêutico desejado.

Em zonas cutâneas infetadas por bactérias e/ou fungos é necessária, adicionalmente, uma terapêutica específica.

Infeções cutâneas locais podem ser potenciadas pela utilização de glucocorticoides tópicos.

Deve haver cuidado quando se utiliza Advantan para evitar o contacto com os olhos, feridas abertas profundas e mucosas.

Após a aplicação de Advantan pomada a 60% da área superficial da pele sob condições oclusivas durante 22 horas, foi observada a supressão de níveis de cortisol plasmático e a influência no ritmo circadiano em voluntários saudáveis adultos.

A aplicação extensiva de corticosteroides tópicos a áreas extensas do corpo ou por períodos de tempo prolongados, em particular sob oclusão, aumenta significativamente o risco de efeitos secundários. O tratamento sob condições oclusivas deverá ser evitado, exceto quando indicado. De notar que as fraldas, bem como áreas intertriginosas poderão representar situações oclusivas.

No tratamento de extensas áreas de pele, a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível, uma vez que não se pode excluir completamente a possibilidade de ocorrer absorção ou efeitos sistémicos.

Tal como em todos os outros glucocorticoides, uma utilização inadequada pode mascarar a sintomatologia clínica.

Tal como os corticoides sistémicos, pode também haver desenvolvimento de glaucoma pela utilização de corticoides locais (por ex. após aplicação extensa ou de dosagem elevada durante um período prolongado, utilização de vestuário com propriedades oclusivas, ou aplicação na pele que rodeia os olhos).

Advantan creme contém álcool cetosteárilico. Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).

Advantan creme contém butil-hidroxitolueno (E321). Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

População pediátrica

Advantan não deverá ser utilizado em condições oclusivas. De notar que as fraldas podem ser oclusivas.

Uma avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de crianças entre os 4 meses e os 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não conhecidas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Advantan em mulheres grávidas.

Os estudos experimentais em animais com aceponato de metilprednisolona revelaram efeitos embriotóxicos e/ou teratogénicos em doses que excederam a dose terapêutica (ver secção 5.3).

Estudos epidemiológicos sugerem que poderá haver uma possibilidade de risco aumentado de fendas orais entre recém-nascidos de mulheres que foram tratadas com glucocorticoides sistémicos durante o primeiro trimestre de gravidez.

Em geral, a utilização de preparações tópicas contendo corticoides deve ser evitada durante o primeiro trimestre de gravidez. Em particular, o tratamento de grandes extensões, a utilização prolongada ou vestuário com propriedades oclusivas devem ser evitados durante a gravidez e amamentação.

A indicação clínica para tratamento com Advantan creme ou pomada deve ser cuidadosamente avaliada e os benefícios ponderados em relação aos riscos em mulheres grávidas.

Amamentação

Em ratos, o aceponato de metilprednisolona praticamente não apresentou transferência para os recém-nascidos através do leite. No entanto, não se sabe se o aceponato de metilprednisolona é eliminado no leite humano, visto que corticosteroides administrados sistemicamente têm sido relatados a aparecer no leite humano. Não se sabe se a administração tópica de Advantan poderá resultar em absorção sistêmica de aceponato de metilprednisolona suficiente para originar quantidades detetáveis no leite humano. Por conseguinte, deve haver cuidado quando Advantan são administrados a uma mulher a amamentar.

As mulheres que estejam a amamentar, não devem aplicar Advantan no peito. O tratamento de grandes extensões, a utilização prolongada ou vestuário com propriedades oclusivas devem ser evitados durante o aleitamento (ver secção 4.4).

Fertilidade

Não se encontra disponível informação sobre a influência de aceponato de metilprednisolona na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Advantan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos, os efeitos secundários mais frequentemente observados incluíram ardor no local de aplicação e prurido no local de aplicação com Advantan creme e pomada.

As frequências de efeitos secundários observados em estudos clínicos e apresentados na tabela abaixo são definidas de acordo com a convenção de frequência MedDRA:

Muito frequentes ($> 1/10$);

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

Pouco frequentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$);

Raros ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Muito raros ($< 1/10.000$);

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

- Advantan creme

<u>Classes de sistemas de órgãos</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raros</u>	<u>Desconhecido*</u>
<u>Infeções e infestações</u>			<u>infecção cutânea fúngica</u>	
<u>Perturbações gerais</u>	<u>ardor no local</u>	<u>secura no local de</u>	<u>celulite no local</u>	<u>hipertricrose</u>

<u>e reação no local de administração</u>	<u>de aplicação,</u> <u>prurido no local de aplicação</u>	<u>aplicação,</u> <u>eritema no local de aplicação,</u> <u>vesículas no local de aplicação,</u> <u>foliculite no local de aplicação,</u> <u>erupção cutânea no local de aplicação,</u> <u>parestesia no local de aplicação</u>	<u>de aplicação,</u> <u>edema no local de aplicação,</u> <u>irritação no local de aplicação</u>	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>		<u>hipersensibilidade medicamentosa</u>		
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	<u>acne</u>		<u>piodermite,</u> <u>fissuras cutâneas,</u> <u>telangiectasia,</u> <u>atrofia cutânea,</u>	<u>estria cutânea</u> <u>dermatite perioral</u> <u>descoloração da pele</u> <u>reação alérgica cutânea</u>

- Advantan pomada

<u>Classes de sistemas de órgãos</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Desconhecido*</u>
<u>Perturbações gerais e reação no local de administração</u>	<u>ardor no local de aplicação,</u> <u>prurido no local de aplicação</u>	<u>eritema no local de aplicação,</u> <u>secura no local de aplicação,</u> <u>vesículas no local de aplicação,</u>	<u>foliculite no local de aplicação,</u> <u>hipertricrose</u>

		<u>irritação no local de aplicação,</u> <u>eczema no local de aplicação,</u> <u>edema periférico</u>	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>			<u>hipersensibilidade medicamentosa</u>
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	<u>acne</u>	<u>atrofia cutânea,</u> <u>equimose,</u> <u>impetigo,</u> <u>pele oleosa</u>	<u>telangiectasia,</u> <u>estria cutânea,</u> <u>dermatite perioral,</u> <u>descoloração da pele,</u> <u>reação alérgica cutânea</u>

* Não foram observados efeitos indesejáveis potenciais nos ensaios clínicos,

Tal como outros corticoides para aplicação tópica, poderão ocorrer os seguintes efeitos secundários locais: atrofia cutânea, estrias cutâneas, foliculite no local de aplicação, hipertrichose, telangiectasia, dermatite perioral, descoloração cutânea e reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos excipientes das formulações.

Poderão ocorrer efeitos sistémicos devido a absorção quando preparações tópicas contendo corticoides são aplicadas.

Para descrever uma certa reação e os seus sinónimos e situações relacionadas foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os resultados dos estudos de toxicidade aguda com aceponato de metilprednisolona não indicam que seja esperado qualquer risco de intoxicação aguda, após a aplicação dérmica única de uma sobredosagem (aplicação numa área extensa sob condições favoráveis à absorção) ou ingestão oral inadvertida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 13.5 Medicamentos usados em afeções cutâneas. Corticosteroides de aplicação tópica, código ATC: D07AC14

Após aplicação tópica, Advantan creme e pomada reduz as reações cutâneas inflamatórias e alérgicas, assim como reações associadas a aumento da regeneração celular, conduzindo a uma regressão dos sintomas objetivos (eritema, edema, exsudação) e das queixas subjetivas (prurido, ardor, dor).

Sabe-se que o aceponato de metilprednisolona se liga ao recetor intracelular dos glucocorticoides, sendo este facto especialmente relevante para o principal metabolito, 6 α -metilprednisolona-17-propionato, o qual é formado após clivagem do éster na pele.

O complexo recetor esteroide liga-se a certas regiões de ADN e, deste modo, desencadeia uma série de efeitos biológicos.

A ligação do complexo recetor esteroide resulta na indução da síntese da macrocortina. A macrocortina inibe a libertação do ácido araquidónico e, deste modo, a formação de mediadores inflamatórios, tais como as prostaglandinas e leucotrienos.

A ação imunossupressora dos glucocorticoides pode ser explicada pela inibição da síntese de citocinas e por um efeito antimitótico, os quais não são bem compreendidos até ao momento.

A inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras ou a potenciação do efeito vasoconstritor da epinefrina resulta finalmente na atividade vasoconstritora dos glucocorticoides.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aceponato de metilprednisolona torna-se disponível a partir da formulação base. A concentração no estrato córneo e na pele são diminuídas da superfície para a profundidade. O aceponato de metilprednisolona é hidrolisado na epiderme e derme no metabolito principal, 6 α -metilprednisolona-17-propionato, o qual tem maior afinidade para o receptor corticoide do que o aceponato de metilprednisolona, indicando bioativação na pele. A razão e extensão de absorção percutânea de um corticoide tópico dependem de uma série de fatores: estrutura química do composto, a composição do veículo, a concentração do composto no veículo, as condições de exposição (área tratada, duração da exposição, com ou sem oclusão) e o estado da pele (tipo e gravidade da doença de pele, local anatómico, etc.).

A absorção percutânea de aceponato de metilprednisolona a partir das formulações de creme e de pomada tem sido investigada em voluntários saudáveis. A absorção percutânea após a aplicação sem oclusão de Advantan pomada (2 x 20 g diariamente) durante 8 dias foi de 0,65% (absorção) ou de 4 μ g/kg/dia (carga). Sob condições oclusivas, a aplicação diária de 2 x 20 g de Advantan creme durante 8 dias levou a uma absorção percutânea média de ca. 3%, correspondendo a uma carga de corticoide sistémico de ca. 20 μ g/kg/dia. A absorção percutânea de aceponato de metilprednisolona através de pele pré-danificada, pela remoção do estrato córneo, resultou numa absorção distintamente superior (13-27% da dose).

Depois de atingir a circulação sistémica, o produto da hidrólise primária de aceponato de metilprednisolona, 6 α -metilprednisolona-17-propionato, é rapidamente conjugado com ácido glucorónico e, como resultado, inativado. Os metabolitos de aceponato de metilprednisolona (metabolito principal: 6 α -metilprednisolona-17-propionato-21-glucoronido) são eliminados primariamente através dos rins, com uma semivida de cerca de 16 horas. Após administração i.v., a eliminação na urina e fezes foi completa dentro de 7 dias. No organismo não se verifica acumulação de substância ativa ou dos seus metabolitos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de tolerância sistémica após administração subcutânea e dérmica repetida, o aceponato de metilprednisolona apresentou o perfil de ação de um glucocorticoide típico. Através destes resultados pode concluir-se que, com a utilização terapêutica de Advantan creme e pomada, não são de esperar efeitos secundários além dos tipicamente atribuídos aos glucocorticoides, mesmo em condições extremas como a aplicação sobre uma grande superfície e/ou sob oclusão.

Os estudos de embriotoxicidade com Advantan creme e pomada revelaram os resultados típicos dos glucocorticoides, isto é, os efeitos embriotoxiais e/ou teratogénicos são induzidos no sistema de teste apropriado. No seguimento destes factos, deve haver particular cuidado quando se prescreve Advantan creme e pomada durante a gravidez. Os resultados de estudos epidemiológicos estão sumariados na secção 4.6.

Não houve qualquer indicação de potencial genotóxico do aceponato de metilprednisolona nos testes *in vitro* para deteção de mutações genéticas em bactérias e em células de mamífero nem nos testes *in vivo* e *in vivo* para deteção de mutações cromossómicas e genéticas.

Não se efetuaram ensaios específicos de tumorigenicidade com aceponato de metilprednisolona. Os conhecimentos existentes sobre a estrutura e o mecanismo do efeito farmacológico, bem como os resultados obtidos através dos estudos de tolerância sistémica

com a administração prolongada, não indicam qualquer aumento do risco na ocorrência de tumor. Uma vez que não é atingida uma exposição imunossupressora efetiva sistêmica com a aplicação dérmica de Advantan creme e pomada nas condições de utilização recomendadas, não é de esperar qualquer influência na ocorrência de tumores.

Nos testes de tolerância local do aceponato de metilprednisolona e das formulações de Advantan na pele e mucosa, não se verificaram efeitos secundários tópicos além dos atribuídos aos glucocorticoides.

O aceponato de metilprednisolona não mostrou potencial sensibilizante na pele do porquinho-da-índia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Advantan creme
Oleato de decilo
Monostearato de glicerilo
Álcool cetosteárilico
Witepsol W35
Softisan 378
Estearato de polietilenoglicol 40
Glicerol 85%
Edetato dissódico
Álcool benzílico
Butil-hidroxitolueno (E321)
Água purificada

Advantan pomada
Cera branca de abelhas
Parafina líquida
Dehymuls E
Vaselina branca
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnagas com 30 g.

As bisnagas são de alumínio, cujo interior é revestido com uma resina epoxi; a parte exterior é revestida por um poliéster. O fecho com rosca é constituído por polietileno de alta densidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Advantan, 1 mg/g, creme

Nº de registo: 2150886 - 30 g creme, 1 mg/g, bisnaga de alumínio provida de fecho com rosca

Advantan, 1 mg/g, pomada

Nº de registo: 2151082 - 30 g, pomada, 1 mg/g, bisnaga de alumínio provida de fecho com rosca

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de outubro de 1992

Data da última renovação: 24 de fevereiro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO