

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advantan 0,1% crema

Advantan 0,1% crema idrofoba

Advantan 0,1% unguento

Advantan 0,1% soluzione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advantan 0,1% crema

1 g di crema contiene: metilprednisolone aceponato 1 mg (0,1%)

Eccipienti con effetti noti: alcool cetostearilico e butilidrossitoluene.

Advantan 0,1% crema idrofoba

1 g di crema contiene: metilprednisolone aceponato 1 mg (0,1%)

Advantan 0,1% unguento

1 g di unguento contiene: metilprednisolone aceponato 1 mg (0,1%)

Advantan 0,1% soluzione cutanea

1 ml di soluzione contiene: metilprednisolone aceponato 1 mg (0,1%)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema (emulsione olio in acqua, crema opaca di colore da bianco a giallognolo).

Crema idrofoba (emulsione acqua in olio, crema opaca di colore da bianco a giallognolo).

Unguento (unguento translucido da bianco a giallognolo).

Soluzione cutanea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Advantan crema, crema idrofoba e unguento:

Eczema costituzionale (dermatite atopica, neurodermite); eczema volgare; eczema da contatto allergico ed irritativo; eczema disidrosico; eczema dei bambini.

Advantan soluzione cutanea:

Dermatosi del cuoio capelluto a carattere infiammatorio e associate a prurito quali: eczema costituzionale (dermatite atopica, neurodermite), eczema seborroico, eczema da contatto, eczema nummulare, eczema volgare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, Advantan, nella forma più idonea alle caratteristiche cutanee, deve essere applicato per via topica in strato sottile con un leggero massaggio, una volta al giorno, sull'area cutanea interessata. Advantan soluzione cutanea deve essere applicato goccia a goccia, sempre una volta al giorno, sulle aree interessate dalla patologia, con un leggero massaggio.

Advantan è disponibile in quattro forme farmaceutiche: crema, crema idrofoba, unguento e soluzione cutanea.

La formulazione di Advantan crema (1 g di Advantan crema contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato), per il suo elevato contenuto in acqua, permette il fluire degli essudati ed è pertanto particolarmente adatta al trattamento delle forme eczematose secernenti in fase acuta, delle zone cutanee soggette a macerazione, scoperte e ricoperte da peli. Nel caso l'applicazione di Advantan crema per periodi prolungati induca un'eccessiva secchezza cutanea si deve passare ad una formulazione a maggiore contenuto grasso (Advantan crema idrofoba od unguento).

La formulazione Advantan crema idrofoba (1 g di Advantan crema idrofoba contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato) assicura alla cute un appropriato apporto lipidico senza bloccare la traspirazione e gli scambi di calore. Per le sue caratteristiche Advantan crema idrofoba presenta un campo d'impiego alquanto ampio che spazia dalle affezioni cutanee non eccessivamente secernenti fino a quelle non particolarmente secche.

La formulazione di Advantan unguento (1 g di Advantan unguento contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato), con la base anidra ad effetto occlusivo, mantiene l'umidità cutanea ammorbidendo lo strato cutaneo ispessito e facilitando la penetrazione del principio attivo. Pertanto Advantan unguento è particolarmente indicato nelle forme secche e negli stadi cronici.

La formulazione di Advantan soluzione cutanea (1 ml di Advantan soluzione contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato) risulta particolarmente indicata nelle dermatosi del cuoio capelluto e delle zone ricoperte da peli, in quanto consente un'omogenea distribuzione e, di conseguenza, penetrazione del principio attivo.

In generale la durata del trattamento con Advantan crema, crema idrofoba e unguento, non deve superare le 12 settimane nell'adulto, mentre non deve superare le 4 settimane con Advantan soluzione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Advantan crema, crema idrofoba ed unguento nei neonati al di sotto dei 4 mesi non è stata stabilita.

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio quando Advantan crema, crema idrofoba e unguento è somministrato ai bambini. In generale, la durata del trattamento non deve superare le 4 settimane nei bambini.

La sicurezza di Advantan soluzione nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

4.3 Controindicazioni

Advantan non deve essere usato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, presenza nella zona da trattare di processi tubercolari o luetici, infezioni virali (es. varicella, herpes zoster), rosacea, dermatite periorale, ulcere, acne vulgaris, dermatiti atrofiche e reazioni cutanee a vaccinazioni.

Malattie cutanee accompagnate da infezioni batteriche o fungine (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I corticosteroidi devono essere somministrati solo alla minima dose possibile, specialmente nei bambini, e solo per il periodo assolutamente necessario per raggiungere e mantenere l'effetto terapeutico desiderato.

In caso di trattamento su estese aree cutanee la durata della terapia dovrà essere opportunamente definita.

Inoltre, nel trattamento di patologie cutanee accompagnate da infezioni batteriche e/o fungine è richiesta una specifica terapia.

Infezioni cutanee locali possono essere esacerbate dall'uso topico di glucocorticoidi.

Nessun dato clinico è disponibile sull'uso di Advantan soluzione cutanea nei bambini.

L'applicazione del medicinale sul volto è controindicata in caso di presenza di rosacea o di dermatite periorale (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere prestata attenzione quando si utilizza Advantan ad evitare contatto con occhi, ferite aperte e mucose. Advantan soluzione cutanea è infiammabile: non deve essere applicato vicino a fiamme libere.

Non è stata osservata alcuna interferenza sulla funzionalità surrenalica nei bambini dopo trattamento non occlusivo con Advantan unguento su estese aree cutanee (40-90% della superficie corporea). A seguito dell'applicazione di Advantan crema idrofoba sul 60% della superficie corporea sotto bendaggio occlusivo per 22 ore, è stata osservata una soppressione dei livelli plasmatici di cortisolo e un'influenza sul ritmo circadiano nei volontari sani adulti, pertanto si rende necessario in tali situazioni limitare al minimo indispensabile il tempo di trattamento.

L'impiego dei corticosteroidi su ampie superfici corporee o per prolungati periodi di tempo, in particolare sotto bendaggio occlusivo, aumenta significativamente il rischio di effetti indesiderati. Si deve evitare il trattamento in bendaggio occlusivo se non indicato. Si noti che il pannolino così come le aree intertriginose possono fungere da bendaggio occlusivo.

In caso di trattamento di ampie superfici corporee, la durata del trattamento deve essere più breve possibile dal momento che non si può escludere completamente la possibilità di assorbimento o di effetti sistemici.

Così come per tutti i corticosteroidi l'uso non adeguato può mascherare la sintomatologia clinica.

Così come è noto per i corticosteroidi sistemici, anche con l'impiego dei corticosteroidi per uso cutaneo è possibile la comparsa di glaucoma (ad es. dopo l'impiego a dosi eccessive o su aree estese per periodi prolungati, con tecniche di bendaggio occlusivo o dopo l'applicazione sulla cute intorno agli occhi).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

L'impiego specie se prolungato dei prodotti per uso cutaneo può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia adeguata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Advantan 0.1 % crema contiene alcool cetostearilico. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto).

Advantan 0.1 % crema contiene idrossitoluene butilato. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). L'idrossitoluene butilato può anche causare irritazione degli occhi e delle mucose.

Popolazione pediatrica

Advantan non deve essere usato in bendaggio occlusivo. Si noti che il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo.

È necessaria un'attenta valutazione del rischio/beneficio nel caso di bambini di età compresa tra 4 mesi e 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono note ad oggi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili informazioni riguardo l'influenza di metilprednisolone aceponato sulla fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati sull'utilizzo di metilprednisolone aceponato nelle donne in gravidanza.

Studi sperimentali sugli animali con metilprednisolone aceponato hanno mostrato effetti embriotossici e/o teratogeni per dosi che superano la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3).

Come regola generale, nelle donne in stato di gravidanza l'uso di corticosteroidi deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza. In particolare, durante la gravidanza e l'allattamento deve essere evitato il trattamento su estese aree cutanee, l'uso prolungato o il bendaggio occlusivo.

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che vi può essere un possibile aumentato rischio di palatoschisi nei neonati da donne trattate con corticosteroidi sistemici durante il primo trimestre di gravidanza.

L'indicazione clinica per il trattamento con Advantan in gravidanza deve essere attentamente rivista e i benefici soppesati in funzione dei potenziali rischi.

Allattamento

Nei ratti è stato dimostrato che il metilprednisolone aceponato non si trasferisce ai neonati attraverso il latte. Non è però noto se il metilprednisolone aceponato sia secreto nel latte materno, dato che i corticosteroidi somministrati per via sistemica sono stati riscontrati nel latte materno. Non è noto se la somministrazione topica di Advantan può portare ad un sufficiente assorbimento sistemico di metilprednisolone aceponato tale da determinare quantità rilevabili nel latte materno.

Per questo motivo, si deve prestare attenzione quando Advantan è somministrato a donne che allattano.

Le donne in allattamento non devono essere trattate sul seno.

Durante l'allattamento si deve evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Advantan non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici ed elencati nelle tabelle seguenti, sono definiti secondo la frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

• **Advantan 0.1% crema**

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Non nota *
Infezioni e infestazioni			Infezioni micotiche della pelle	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore, prurito	Secchezza, eritema, vescicole, follicoliti, eruzione cutanea, parestesia	Cellulite, edema, irritazione.	Ipertricosi
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità al farmaco		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Pioderma, fessure della pelle, teleangiectasie, atrofia della pelle, acne.	Strie della cute, dermatite periorale, scolorimento della cute, reazione allergica cutanea
Patologie dell'occhio				visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)

• **Advantan 0.1% crema idrofoba**

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Non nota *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Bruciore, prurito	Eritema, secchezza, vescicole, irritazione, eczema, edema periferico,.	Follicoliti, ipertricosi

somministrazione			
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Atrofia della pelle, ecchimosi, impetigine, pelle grassa,	Acne, teleangiectasie, strie della cute, dermatite periorale, scolorimento della cute, reazione allergica cutanea
Patologie dell'occhio			visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)

•**Advantan 0.1% unguento**

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota *
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Follicoliti, bruciore.	Pustole, vescicole, prurito, dolore, eritema, papule.	Ipertricosi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Fissure della pelle, teleangiectasie	Acne, atrofia della cute, strie della cute, dermatite periorale, scolorimento della cute, reazione allergica cutanea
Patologie dell'occhio			visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)

•**Advantan 0.1% soluzione cutanea**

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Non nota*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore	Prurito, dolore, follicoliti, sensazione di calore localizzata, secchezza, irritazione, eczema.	Vescicole, eritema, ipertricosi
Patologie della cute		Seborrea del capo,	Acne,

e del tessuto sottocutaneo		perdita di capelli.	teleangiectasie, atrofia della pelle, strie della cute, dermatite periorale, scolorimento della cute, reazione allergica cutanea
Patologie dell'occhio			visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)

* Potenziali effetti indesiderati che non sono stati osservati durante gli studi clinici.

Possono verificarsi effetti sistemici dovuti all'assorbimento se vengono applicate preparazioni topiche a base di corticosteroidi.

E' stata utilizzata la terminologia MedDra più appropriata (MedDra versione 11.1) per descrivere una certa reazione avversa, i suoi sintomi e le condizioni legate ad essi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Qualora si manifestassero casi di atrofia cutanea dovuti a sovradosaggio del preparato topico, il trattamento deve essere interrotto. Normalmente i sintomi regrediscono in 10 -14 giorni.

I risultati degli studi sulla tossicità acuta con il metilprednisolone aceponato non hanno indicato alcun rischio di intossicazione acuta a seguito di applicazione cutanea singola di un eccessivo quantitativo (applicazione su un'ampia superficie in condizioni che favoriscono l'assorbimento) o di ingestione accidentale.

A seguito di accidentale ingestione di Advantan soluzione cutanea possono manifestarsi effetti legati all'alcool isopropilico, componente della base. Tali effetti possono presentarsi come sintomi di depressione a carico del sistema nervoso centrale anche solo con pochi millilitri di medicinale.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati dermatologici, corticosteroidi, potenti (gruppo III).

Codice ATC: D07AC14

Dopo applicazione topica, Advantan inibisce le reazioni cutanee infiammatorie ed allergiche nonché quelle associate ad iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e soggettiva (prurito, bruciore, dolore).

E' noto che il metilprednisolone aceponato si lega anch'esso ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita 6 α -metilprednisolone-17-propionato, che si forma per scissione dell'estere a livello cutaneo.

Il complesso steroide-recettore si lega a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici.

Il legame con il complesso steroide-recettore produce l'attivazione della sintesi della macrocortina; questa sostanza inibisce il rilascio dell'acido arachidonico e quindi la formazione di mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni.

L'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l'inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito.

L'attività vasocostrittiva dei glucocorticoidi deriva dall'inibizione della sintesi di prostaglandine ad effetto vasodilatatorio o dal potenziamento dell'effetto vasocostrittivo dell'adrenalina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metilprednisolone aceponato è idrolizzato nell'epidermide e nel derma a 6 α -metilprednisolone-17-propionato, suo principale metabolita, che si lega più saldamente del prodotto di partenza al recettore per i corticoidi - chiara indicazione di "bioattivazione" cutanea.

La percentuale e l'entità di assorbimento percutaneo di un corticosteroide topico dipende da un numero di fattori quali la struttura chimica del composto, la natura del veicolo, la concentrazione del composto nel veicolo, le condizioni di esposizione (area trattata, durata dell'esposizione, trattamento aperto o occlusivo) e le caratteristiche della cute (tipo e gravità della patologia, localizzazione anatomica ecc.).

L'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato dalle formulazioni di crema, crema idrofoba e unguento è stato studiato in volontari sani. L'assorbimento percutaneo dopo l'applicazione non occlusiva di Advantan unguento (20 g per 2 volte al giorno) per 5 giorni è stato stimato dello 0.35% corrispondente ad un carico di corticosteroide pari a circa 4mcg/kg/giorno.

In condizioni di bendaggio occlusivo l'applicazione di 15 g per 2 volte al giorno di Advantan crema per 7 giorni determina un assorbimento percutaneo medio del 2.5% circa corrispondente ad un carico di corticosteroide sistemico di circa 10mcg/kg/giorno. L'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato attraverso la pelle sperimentalmente danneggiata dalla rimozione dello strato corneo è risultato decisamente

più elevato. Negli adulti psoriasici e nei pazienti atopici, l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato dall'unguento è stato di circa 2.5%.

E' stato valutato l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato su volontari dopo una singola applicazione di una quantità di Advantan 0.1% soluzione cutanea ≤5 ml e in pazienti con psoriasi del cuoio capelluto dopo l'applicazione una volta al giorno per 4 settimane

In entrambi gli studi non è stata rilevata alcuna esposizione sistemica del farmaco. Sulla base dei limiti di quantificazione, l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato da Advantan 0.1% soluzione cutanea nel cuoio capelluto è stata stimata essere al di sotto del 10%, corrispondente ad un carico di corticoidi inferiore a 4-7 mcg /kg/giorno.

Dopo essere entrato in circolo, il prodotto primario dell'idrolisi di metilprednisolone aceponato, 6 α -metilprednisolone-17-propionato, è rapidamente coniugato con acido glucuronico e, come tale, inattivato.

I metaboliti di metilprednisolone aceponato (metabolita principale: 6 α -metilprednisolone-17-propionato-21-glucuronide) sono eliminati principalmente per via urinaria con una emivita di circa 16 ore. A seguito di somministrazione e. v., l'eliminazione attraverso urine e feci è stata completata entro 7 giorni. Non vi è accumulo nell'organismo del principio attivo o di metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tollerabilità sistemica a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee e dermiche, il metiprednisolone aceponato ha mostrato un profilo d'azione tipico di un glucocorticoide.

Da questi risultati è possibile concludere che in seguito all'uso terapeutico di Advantan non sono prevedibili effetti collaterali diversi da quelli tipici dei glucocorticoidi anche in condizioni estreme, come l'applicazione su ampie superfici corporee e/o con bendaggio occlusivo.

Studi di embriotossicità con Advantan hanno portato a risultati tipici dei glucocorticoidi, cioè sono stati evidenziati nei relativi test specifici effetti embriotossici e/o effetti teratogenici.

A fronte di questi risultati, bisogna prestare una particolare attenzione nel prescrivere Advantan durante la gravidanza. I risultati degli studi epidemiologici sono riepilogati nel paragrafo "4.6 Gravidanza ed allattamento".

Né studi in vitro su batteri e sulle cellule dei mammiferi per l'individuazione di mutazioni genetiche, né studi in vitro e in vivo per l'individuazione di mutazioni genetiche dei cromosomi hanno fornito alcuna indicazione di un potenziale genotossico del metilprednisolone aceponato.

Non sono stati condotti specifici studi di tumorigenicità utilizzando metilprednisolone aceponato. La conoscenza della struttura, del meccanismo dell'effetto farmacologico e dei risultati degli studi di tollerabilità sistemica con somministrazione prolungata, non indicano

nessun aumento di rischio di tumori. Dato che un'esposizione immunosoppressiva efficace dal punto di vista sistemico non è stata raggiunta con un'applicazione cutanea di Advantan nelle condizioni d'uso raccomandate, non si prevede alcuna influenza sul verificarsi dei tumori.

Risultati di studi di tollerabilità locale, a seguito di applicazione topica di metilprednisolone aceponato e delle formulazioni di Advantan su cute e mucose, non hanno evidenziato effetti collaterali locali diversi da quelli legati all'uso di glucocorticoidi.

Sensibilizzazione: si è dimostrato che il metilprednisolone aceponato non ha alcun potenziale sensibilizzante nella cavia.

Il potere atrofizzante locale valutato in studi controllati su ratto, coniglio e cane è risultato molto scarso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Advantan crema: decile oleato, glicerolmonostearato 40-55, **alcool cetostearilico**, gliceridi semisintetici solidi, trigliceridi di acidi grassi vegetali saturi, polioxil-40-stearato, glicerolo 85%, disodio edetato, alcool benzilico, **butilidrossitoluene**, acqua depurata.

Advantan crema idrofoba: vaselina bianca, paraffina liquida, cera bianca, esteri alifatici ad alto peso molecolare, acqua depurata.

Advantan unguento: vaselina bianca, paraffina liquida, cera microcristallina, olio di ricino idrogenato.

Advantan soluzione cutanea: isopropilmiristato, alcool isopropilico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Crema, crema idrofoba e soluzione cutanea: 3 anni

Crema: dopo la prima apertura: 3 mesi.

Unguento: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Crema e crema idrofoba: conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Unguento e soluzione cutanea: conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Crema, crema idrofoba e unguento: tubo da 20 g .

Crema disponibile anche in tubo da 50 g

Tubi in alluminio rivestiti internamente con lacca protettiva epossifenolica. Tappo a vite in polietilene.

Soluzione cutanea: flacone da 20 ml.

Flacone multidose in polietilene bianco, (con contagocce e tappo a vite).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advantan 0,1% crema tubo da 20 g	A.I.C. n. 028159010
Advantan 0,1% crema idrofoba tubo da 20 g	A.I.C. n. 028159022
Advantan 0,1% unguento tubo da 20 g	A.I.C. n. 028159034
Advantan 0,1% soluzione cutanea flacone da 20 ml	A.I.C. n. 028159046
Advantan 0,1% crema tubo da 50 g	A.I.C. n. 028159073

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Crema, crema idrofoba e unguento: 31.12.1992/16.11.2007

Soluzione cutanea: 28.07.1998/16.11.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advantan 0,1 % emulsione cutanea

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato (0,1%).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Emulsione cutanea

(emulsione olio in acqua, emulsione di colore bianco opaco).

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eczema acuto esogeno (dermatite allergica da contatto, dermatite irritativa da contatto, eczema nummulare, eczema disidrosico, eczema volgare) ed endogeno (dermatite atopica, neurodermite) da lieve a moderato, eczema seborroico gravemente infiammato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Advantan emulsione cutanea deve essere utilizzato topicamente e applicato in strato sottile, una volta al giorno sull'area cutanea interessata, con un leggero massaggio.

In genere, la durata del trattamento non deve superare le 2 settimane nell'adulto.

Nell'eczema seborroico gravemente infiammato, le aree del volto interessate non devono essere trattate per più di una settimana.

Se si dovesse presentare in seguito all'uso di Advantan emulsione cutanea una eccessiva secchezza cutanea, che può dipendere dalle caratteristiche individuali della cute coinvolta, si raccomanda l'uso di una terapia adiuvante neutra come emolliente cutaneo (es. una emulsione acqua in olio o un unguento).

Popolazione pediatrica

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio quando Advantan emulsione cutanea è somministrato ai lattanti di 4 mesi o più grandi, ai bambini e agli adolescenti.

Di regola, la durata del trattamento deve essere ridotta al minimo indispensabile nei bambini.

La sicurezza di Advantan emulsione cutanea nei lattanti al di sotto dei 4 mesi non è stata accertata. Non ci sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

Advantan emulsione cutanea non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; presenza nella zona da trattare di processi tubercolari o luetici, infezioni virali (come herpes o varicella), rosacea, dermatite periorale, ulcere, acne vulgaris, dermatiti atrofiche e reazioni cutanee a vaccinazioni.

Patologie cutanee batteriche o micotiche (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I glucocorticoidi devono essere solo impiegati alla dose più bassa possibile, specialmente nei bambini, e solo per il tempo assolutamente necessario per raggiungere e mantenere l'effetto terapeutico desiderato.

Nel trattamento di malattie cutanee accompagnate da infezioni batteriche e/o fungine è opportuno associare una terapia specifica.

Le infezioni cutanee locali possono essere peggiorate dall'uso dei glucocorticoidi topici.

Come per tutti i glucocorticoidi l'uso indiscriminato può mascherare sintomatologie di interesse clinico.

Advantan emulsione cutanea non deve venire a contatto con gli occhi, ferite aperte profonde e mucose.

Advantan emulsione cutanea non deve essere applicato su aree estese (più del 40% della superficie corporea).

A seguito dell'applicazione di MPA (Advantan 0.1%) crema idrofoba sul 60% della superficie corporea sotto bendaggio occlusivo per 22 ore, è stata osservata una soppressione dei livelli plasmatici di cortisolo e un'influenza sul ritmo circadiano nei volontari sani adulti.

L'impiego dei corticosteroidi topici su ampie superfici corporee o per prolungati periodi di tempo, in particolare sotto bendaggio occlusivo, aumenta significativamente il rischio di effetti collaterali. Il trattamento in condizioni occlusive deve essere evitato se non indicato. E' da notare che i pannolini così come le aree intertriginose possono fungere da condizioni occlusive.

Così come noto per i corticosteroidi sistemici, anche con l'impiego dei corticosteroidi topici è possibile la comparsa di glaucoma (ad es. dopo impiego a dosi eccessive o su aree estese per periodi prolungati, con tecniche di bendaggio occlusivo o dopo applicazione sulla cute attorno agli occhi).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

In caso di trattamento di estese aree cutanee la durata della terapia deve essere opportunamente limitata in quanto la possibilità di assorbimento o di un effetto sistemico non può essere completamente esclusa.

Popolazione pediatrica

Advantan emulsione cutanea non deve essere usato sotto bendaggio occlusivo. E' da notare che il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. Ciò è particolarmente importante in quanto l'utilizzo di Advantan emulsione cutanea non è raccomandato nei lattanti al di sotto dei 4 mesi.

Nei bambini tra i 4 mesi e i 3 anni Advantan emulsione cutanea va utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono note ad oggi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Non è disponibile nessuna informazione relativa all'influenza del metilprednisolone aceponato sulla fertilità.

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di metilprednisolone aceponato nelle donne in stato di gravidanza. Studi condotti su animali con impiego di metilprednisolone aceponato hanno evidenziato effetti embriotossici e/o teratogeni a dosaggi superiori alla dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3).

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che vi può essere un aumentato rischio di palatoschisi nei neonati di donne trattate con glucocorticosteroidi sistemici durante il primo trimestre di gravidanza.

Le indicazioni cliniche per il trattamento con Advantan emulsione cutanea nelle donne in gravidanza devono essere attentamente riviste e rivalutato il rapporto beneficio/rischio.

In generale, l'uso di preparazioni topiche a base di corticosteroidi deve essere evitato durante i primi tre mesi di gravidanza.

In particolare durante la gravidanza e l'allattamento è da evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi.

Allattamento

Nei topi è stato dimostrato che il metilprednisolone aceponato non si trasferisce ai neonati attraverso il latte. Non è però noto se il metilprednisolone aceponato sia secreto nel latte umano, dato che i corticosteroidi somministrati per via sistemica sono stati riscontrati nel latte umano. Non è noto se la somministrazione topica di Advantan emulsione cutanea possa portare ad un assorbimento sistemico di metilprednisolone aceponato tale da determinare quantità rilevabili nel latte umano.

Per questo motivo, si deve prestare attenzione quando Advantan emulsione cutanea è somministrato a donne che allattano.

Le donne in allattamento non devono essere trattate sul seno.

Durante l'allattamento si deve evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso di Advantan emulsione cutanea non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, il più frequente effetto indesiderato osservato include bruciore al sito di applicazione.

La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici ed elencati nella tabella seguente, sono definiti secondo la convenzione di frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Il termine MedDRA più appropriato è stato usato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
---	---------------	-------------------	-----------------

Patologie dell' occhio			Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eczema, esfoliazione della pelle, fessure della pelle.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore al sito di applicazione	Dolore al sito di applicazione, vescicole al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, pustole al sito di applicazione, erosione al sito di applicazione.	

Come per altri corticosteroidi per uso topico, potrebbero manifestarsi i seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota): atrofia della pelle, secchezza al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, strie cutanee, follicolite al sito di applicazione, ipertricosi, teleangiectasie, dermatiti periorali, decolorazione cutanea, acne e/o reazioni allergiche della cute dovute ad uno qualsiasi dei componenti della formulazione. Possono verificarsi effetti sistemici dovuti all'assorbimento se vengono applicate preparazioni topiche a base di corticosteroidi.

Segnalazioni delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> .

4.9 Sovradosaggio

I risultati degli studi sulla tossicità acuta con metilprednisolone aceponato non hanno dato indicazioni di alcun rischio di intossicazione acuta a seguito di applicazione cutanea singola di

un eccessivo quantitativo (applicazione su un'ampia superficie in condizioni che favoriscono l'assorbimento) o di ingestione accidentale.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi, potenti (gruppo III), codice ATC D07AC14.

Meccanismo d'azione

Dopo applicazione topica, Advantan emulsione cutanea inibisce le reazioni cutanee infiammatorie ed allergiche nonché quelle associate ad iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e soggettiva (prurito, bruciore, dolore).

Effetti farmacodinamici

E' noto che il metilprednisolone aceponato si lega anch'esso ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita 6 α -metilprednisolone-17-propionato, che si forma per deesterificazione cutanea.

Il complesso steroide-recettore si lega a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici.

Il legame del complesso steroide-recettore produce l'attivazione della sintesi della macrocortina; questa sostanza inibisce il rilascio dell'acido arachidonico e quindi la formazione di mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni.

L'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l'inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito.

L'attività vasocostrittiva dei glucocorticoidi deriva dall'inibizione della sintesi di prostaglandine ad effetto vasodilatatorio o dal potenziamento dell'effetto vasocostrittivo dell'adrenalina.

Efficacia clinica e sicurezza

Un totale di 716 pazienti di età compresa tra i 4 mesi e i 95 anni sono stati trattati con Advantan emulsione cutanea in 5 studi clinici. Il principale parametro di efficacia valutato negli studi clinici è stato la riduzione dello score totale della sintomatologia dei sintomi selezionati oggettivamente quali eritema, edema, vescicole, papule, essudazione e prurito durante il periodo di studio.

Il successo terapeutico totale (completa guarigione e netto miglioramento) durante gli studi clinici effettuati con la somministrazione di una dose giornaliera di Advantan emulsione cutanea in pazienti con vari tipi di eczema, varia dall'82.5% all'88.9% (85% in media).

Gli eventi indesiderati (EI) si sono verificati nel 5% dei pazienti trattati una volta al giorno con metilprednisolone aceponato. Gli EI che si sono verificati, sono generalmente di intensità da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

La somministrazione giornaliera di Advantan emulsione cutanea è stata studiata per un periodo di 2 settimane in 73 bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 14 anni. L'effetto terapeutico totale è stato dell'88.9%. La sicurezza nei bambini si è dimostrata la stessa degli adulti a seconda dei tipi di effetti indesiderati e della loro frequenza, così come si può dedurre dalla popolazione molto più limitata che è stata esaminata nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metilprednisolone aceponato diventa disponibile dalla formulazione base dopo applicazione sulla cute e la concentrazione nello strato corneo e negli strati viventi cutanei diminuisce dall'esterno all'interno.

Il metilprednisolone aceponato è idrolizzato nell'epidermide e nel derma a 6 α -metilprednisolone-17-propionato, suo principale metabolita, che si lega più saldamente del prodotto di partenza al recettore per i corticoidi, chiara indicazione di "bioattivazione" cutanea.

La percentuale e l'entità di assorbimento percutaneo di un corticosteroide topico dipende da un numero di fattori quali la struttura chimica del composto, la natura del veicolo, la concentrazione del composto nel veicolo, le condizioni di esposizione (area trattata, durata dell'esposizione, trattamento aperto o oclusivo) e le caratteristiche della cute (tipo e gravità della patologia, localizzazione anatomica ecc.).

Per studiare l'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato dalla formulazione di Advantan emulsione cutanea, sono state sperimentalmente modificate le condizioni della cute. Aree di cute sana sono state paragonate a aree di cute sperimentalmente infiammata (eritema indotto da UV-B) e sperimentalmente danneggiata (rimozione dello strato corneo). Il quantitativo assorbito attraverso la cute sperimentalmente infiammata è risultato molto basso (0,24% della dose applicata) e si è presentato solo leggermente più elevato di quello assorbito dalla cute sana (0,15% della dose applicata). L'assorbimento percutaneo del metilprednisolone

aceponato attraverso la cute pre-danneggiata mediante stripping è risultato sensibilmente più elevato (15% della dose applicata).

Dopo essere entrato in circolo, il prodotto primario dell'idrolisi di MPA, 6 α -metilprednisolone-17-propionato, è rapidamente coniugato con acido glucuronico e, come tale, inattivato.

Per la cute infiammata, dopo un completo trattamento corporeo con Advantan emulsione cutanea 20 g per 2 volte al giorno, si potrebbe raggiungere una quantità assorbita di circa 2· μ g al giorno di metilprednisolone aceponato per Kg di peso corporeo.

I metaboliti di MPA (prodotto principale: 6 α -metilprednisolone-17-propionato-21-glucuronide) sono eliminati principalmente per via urinaria con una emivita di circa 16 ore. A seguito di somministrazione e. v., l'eliminazione attraverso urine e feci è stata completata entro 7 giorni. Non vi è accumulo nell'organismo di principio attivo o di metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tollerabilità sistemica

Negli studi di tollerabilità sistemica a seguito di ripetute somministrazioni sotto cutanee e dermiche, il metiprednisolone aceponato ha mostrato un profilo d'azione tipico di un glucocorticoide. Da questi risultati è possibile concludere che in seguito all'uso terapeutico di Advantan emulsione cutanea non sono prevedibili effetti collaterali diversi da quelli tipici dei glucocorticoidi anche sotto condizioni estreme, come l'applicazione su ampie superfici corporee e/o sotto bendaggio occlusivo.

Studi di embriotossicità con Advantan emulsione cutanea hanno portato a risultati tipici dei glucocorticoidi, cioè gli effetti embrioletali e/o teratogenici sono stati indotti in specifici test. Alla luce di questi risultati deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive Advantan emulsione cutanea durante la gravidanza.

Genotossicità

Nè studi in vitro su batteri e sulle cellule dei mammiferi per l'individuazione di mutazioni genetiche, né studi in vitro e in vivo per l'individuazione di mutazioni genetiche dei cromosomi hanno fornito alcuna indicazione di un potenziale genotossico del metilprednisolone aceponato.

Tumorigenicità

Non sono stati condotti specifici studi di tumorigenicità utilizzando metilprednisolone aceponato. La conoscenza della struttura, del meccanismo dell'effetto farmacologico e dei

risultati di studi di tollerabilità sistemica con somministrazione prolungata, non indicano nessun aumento di rischio di tumori. Dato che un'esposizione immunosoppressiva efficace dal punto di vista sistemico non è stata raggiunta con un'applicazione cutanea di Advantan emulsione cutanea nelle condizioni d'uso raccomandate, non si prevede alcuna influenza sul verificarsi dei tumori.

Tollerabilità locale

Risultati di studi di tollerabilità locale, a seguito di applicazione topica di metilprednisolone aceponato e delle formulazioni di Advantan su cute e mucose, non hanno evidenziato effetti collaterali locali diversi da quelli già noti legati all'uso di glucocorticoidi.

Sensibilizzazione

Si è dimostrato che il metilprednisolone aceponato non ha alcun potenziale sensibilizzante nella cavità.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Elenco degli eccipienti*

Trigliceridi a catena media

Trigliceridi degli acidi caprilico-caprico-miristico-stearico

Macrogol(2)stearil etere

Macrogol(21)stearil etere

Alcool benzilico

Disodio edetato

Glicerolo 85%

Acqua depurata

6.2 *Incompatibilità*

Non pertinente.

6.3 *Periodo di validità*

3 anni.

La validità dopo la prima apertura del tubo è di 3 mesi.

6.4 *Precauzioni particolari per la conservazione*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 *Natura e contenuto della confezione*

Tubo in alluminio laminato, laccato esternamente e rivestito internamente con uno strato di polietilene. Tappo a vite bianco in polipropilene.

Confezione: Tubi da 20 e 50 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danimarca.

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tubo 20 g A.I.C. n. 028159059

Tubo 50 g A.I.C. n. 028159061

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.01.1999/12.11.2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO