



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

4293

BUENOS AIRES, 03 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001268-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto ADVANTAN / ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN 0,10 g/100 g, autorizado por el Certificado Nº 45.481.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 127 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4293

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos y de rótulos de fojas 95 a 124, desglosando de fojas 95 a 104, para la Especialidad Medicinal denominada ADVANTAN / ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN 0,10 g/100 g, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

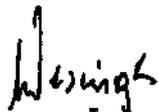
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.481 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-001268-13-1

DISPOSICIÓN Nº 4293

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4293



PROYECTO DE PROSPECTO
ADVANTAN®
EMULSIÓN
ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ITALIANA

FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión cutánea (emulsión de aceite en agua, emulsión blanca opaca)

Vía de administración tópica.

COMPOSICIÓN

Cada 100 g contiene:

Aceponato de metilprednisolona 0,10 g

Triglicéridos cadena media (Migliol 812), triglicéridos caprílico, cáprico y esteárico (Softisan 378), alcohol polioxietilénico (2)-estearílico (Brij 72), alcohol polioxietilénico (21)-estearílico (Brij 721), alcohol bencílico, edetato disódico, glicerol 85%, agua purificada .csp

ACCIÓN TERAPÉUTICA

(Código ATC: D07AC14)

Antiinflamatoria, antialérgica.

INDICACIONES

Tratamiento de eccema exógeno agudo (dermatitis alérgica de contacto, eccema numular, eccema dishidrótico), dermatitis atópica (neurodermatitis), eccema seborreico con inflamación severa.

Advantan® emulsión está indicada para adultos y niños a partir de los 4 meses de edad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Luego de la administración tópica, Advantan® emulsión inhibe las reacciones inflamatorias y alérgicas de la piel, así como las asociadas con hiperproliferación, llevando a la remisión de los signos objetivos (eritema, edema, exudación) y de los

síntomas (picañón, ardor, dolor).

Ricardo Gutiérrez 3652 (216035810) Muro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
C.A. PROFESIONAL N° 45.557
Advantan emulsión CCDS9

SILVIA FERNANDEZ
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (216035810) Muro



Se sabe que el aceponato de metilprednisolona por sí mismo y especialmente su metabolito principal, el 17-propionato de 6 α -metilprednisolona, que se forma tras la hidrólisis del éster en la piel, se unen al receptor glucocorticoide intracelular.

El complejo del receptor esteroide se liga a ciertas regiones del ADN, desencadenando, en consecuencia, una serie de efectos biológicos.

La unión del complejo del receptor esteroide da lugar a la inducción de la síntesis de la macrocortina. La macrocortina inhibe la liberación del ácido araquidónico, y así, la formación de mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos.

La acción inmunosupresora de los glucocorticoides se puede explicar por la inhibición de la síntesis de citoquinas y por un efecto antimitótico, que aún no está totalmente aclarado.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras o la potenciación del efecto vasoconstrictor de la adrenalina dan finalmente lugar a la actividad vasoconstrictora de los glucocorticoides.

Farmacocinética

El aceponato de metilprednisolona se encuentra disponible en la piel tras la aplicación de las formulaciones de Advantan® emulsión. La concentración en el estrato córneo y la piel viva disminuye de afuera hacia adentro.

El aceponato de metilprednisolona es hidrolizado en la epidermis y dermis al metabolito principal, 17-propionato de 6 α -metilprednisolona, que se liga con mayor firmeza que la sustancia original al receptor corticoide, lo que indica una señal de "bioactivación" en la piel.

La velocidad y grado de absorción percutánea de un corticosteroide tópico dependen de una serie de factores: la estructura química del compuesto, la composición del vehículo, la concentración del compuesto en el vehículo, las condiciones de exposición (área tratada, duración de la exposición, aplicación abierta u oclusiva) y el estado de la piel (tipo y gravedad de la enfermedad dermatológica, lugar anatómico, etc.).

Para investigar la absorción percutánea del aceponato de metilprednisolona contenido en la formulación en emulsión, se alteró artificialmente el estado de la piel. Se

Ricardo Gutiérrez 3652 - (51605END)
 VALERIA WILBERGER
 FARMADVANTAN emulsión _CCDS9
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

SILVIA AFRIZIO
 FARMADVANTAN emulsión
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (51605END) Montevideo



comparó piel intacta con piel artificialmente inflamada (eritema UV-B) y piel artificialmente deteriorada (extracción de la capa córnea). El grado de absorción a través de la piel artificialmente inflamada fue muy bajo (0,24% de la dosis), y fue ligeramente más alto que la absorción a través de la piel intacta (0,15% de la dosis). La absorción percutánea del aceponato de metilprednisolona a través de la piel previamente lesionada mediante abrasión resultó con valores distintivamente más altos (15% de la dosis).

Con la piel inflamada y luego del tratamiento en todo el cuerpo dos veces con 20 gramos/día de Advantan® emulsión, la carga sistémica podría alcanzar una carga de absorción de aproximadamente 2 µg de aceponato de metilprednisolona por día y por kg. de peso corporal.

Tras alcanzar la circulación sistémica, el producto principal de la hidrólisis primaria del aceponato de metilprednisolona, 17-propionato-6α-metilprednisolona se conjuga rápidamente con el ácido glucurónico y como resultado, se inactiva.

Los metabolitos del aceponato de metilprednisolona (metabolito principal: el 21-glucurónido del 17-propionato de 6α-metilprednisolona) se eliminan principalmente por vía renal con una semivida de aproximadamente 16 horas. Tras la administración intravenosa, la excreción en orina y heces se completó al cabo de 7 días. No se produce acumulación alguna de la sustancia farmacéutica ni de metabolitos en el organismo.

DOSIFICACIÓN Y EMPLEO

Advantan® emulsión es de uso tópico. Se debe aplicar una fina capa una vez al día en las áreas afectadas, frotando suavemente.

En general, la duración del tratamiento no debe exceder las 2 semanas en adultos.

En el eccema seborreico con inflamación severa, las zonas afectadas de la cara no deben ser tratadas durante más de una semana.

Población pediátrica: no es necesario ajustar la dosis cuando se aplica Advantan® emulsión a lactantes de 4 o más meses de edad, a niños y a adolescentes. Por principio, la duración del tratamiento en niños debe limitarse al mínimo. La seguridad de Advantan® emulsión en lactantes menores de 4 meses no ha sido determinada. No

Hay datos disponibles.

Ricardo Gutiérrez 3352 - (51605LHN) Munro
 VALERIA WINBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA Advantan® emulsión _ CCDS9
 MATRICULA PROFESIONAL N° 100000

SILVIA FABRIZIO
 ASISTENTE 3
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3352 - (51605LHN) Munro

4 2 9 13



CONTRAINDICACIONES

Procesos tuberculosos o sifilíticos, virosis (tales como varicela o herpes zoster), rosácea, dermatitis perioral, úlceras, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas posteriores a la aplicación de vacunas en el área a tratar.

Niños menores de 4 meses debido a la falta de experiencia. Advantan® emulsión no debe emplearse en los ojos ni en heridas profundas abiertas

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

En las enfermedades de la piel con infección bacteriana o fúngica, se requiere tratamiento adicional específico. Las infecciones locales pueden agravarse por el uso de glucocorticoides tópicos locales.

Al usar Advantan® emulsión se debe tener cuidado para evitar el contacto con los ojos, heridas abiertas profundas y mucosas.

Es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo en el caso de los niños de entre 4 meses y 3 años de edad.

No debe aplicarse en zonas intertriginosas.

No debe aplicarse en áreas extensas (más del 40% de la superficie corporal).

Cuando se traten zonas extensas de la piel, especialmente durante el embarazo o la lactancia, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, ya que no se puede descartar totalmente su absorción ni un efecto sistémico.

Tras la aplicación de Advantan 0,1% pomada al 60% de la superficie de la piel bajo oclusión durante 22 horas, se observó la inhibición de los niveles plasmáticos de cortisol e influencia sobre el ritmo circadiano en voluntarios adultos sanos. Advantan® emulsión no se debe usar en condiciones de oclusión. Notar que los pañales pueden ser oclusivos.

Como es conocido de los corticoides sistémicos, también se puede producir glaucoma por el uso de corticoides locales (p. ej. tras una aplicación extensa o en grandes dosis durante un período prolongado, con la utilización de técnicas de vendaje oclusivo o tras aplicación en la piel que rodea los ojos).

Si durante el tratamiento con Advantan® emulsión la piel se seca excesivamente, se recomienda, según el tipo de piel de la persona, utilizar un tratamiento neutral complementario (emulsiones agua en aceite o pomadas grasas monofásicas) como emoliente cutáneo.

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (016055HD) Montevideo

VALERIA GUTIÉRREZ
Advantan® emulsión _CCDS9

FARMACÉUTICA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

INGENIERA QUÍMICA PROFESIONAL

SILVIA FABRIZIO

APODERADA 4
BAYER S.A.

R. Gutiérrez 3652 - (016055HD) Montevideo

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han observado.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de Advantan® emulsión en embarazadas.

Los estudios con aceponato de metilprednisolona en animales han mostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos (ver "Datos preclínicos sobre seguridad") En general, durante el primer trimestre del embarazo se debe evitar el uso de preparados tópicos que contengan corticoides. En concreto, durante el embarazo se debe evitar el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado o los vendajes oclusivos.

Los estudios epidemiológicos sugieren que podría existir un aumento del riesgo de paladar hendido en recién nacidos de mujeres tratadas con glucocorticoides durante el primer trimestre del embarazo.

.Debe analizarse cuidadosamente la indicación clínica para el tratamiento con Advantan® Emulsión en embarazadas y comparar los beneficios y los riesgos.

Lactancia

En ratas, el aceponato de metilprednisolona prácticamente no se transmitió a los neonatos a través de la leche. Sin embargo, no se sabe si el aceponato de metilprednisolona se secreta en la leche humana, puesto que se ha informado la aparición en leche humana de corticosteroides administrados en forma sistémica. No se sabe si la administración tópica de Advantan® emulsión daría lugar a la absorción sistémica suficiente de aceponato de metilprednisolona como para que aparecieran cantidades detectables en la leche humana. Por lo tanto, se debe ser cauteloso al aplicar Advantan® emulsión a una mujer que esté amamantando.

Las mujeres que estén amamantando no deben tratarse las mamas. Durante la lactancia, se debe evitar el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado del producto y los vendajes oclusivos.

Empleo en pediatría

Se contraindica el empleo en niños menores de 4 meses debido a la falta de experiencia.

En tratamientos no oclusivos con Advantan 0,1% pomada grasa en áreas extensas

Ricardo Gutiérrez 3652 - (01605EHD) Munro
 Advantan Emulsión CCDS9
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 15.559

SILVIA ESTIVIZO
 APODERADA
 FAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (01605EHD) Munro



(40-90% de la superficie de la piel), no se han observado ningún trastorno de la función de la corteza suprarrenal en niños.

Advantan® emulsión no se debe usar en condiciones de oclusión. Nótese que los pañales pueden ser oclusivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Datos de seguridad preclínica

En los estudios de tolerancia sistémica tras la administración subcutánea y dérmica repetida, el aceponato de metilprednisolona mostró el perfil de actividad de un glucocorticoide típico. Puede concluirse de estos resultados que tras el tratamiento con Advantan® emulsión, no cabe esperar otros efectos secundarios que los típicos para los glucocorticoides, ni siquiera en condiciones extremas como la aplicación en grandes superficies u oclusión.

Estudios de embriotoxicidad con Advantan® emulsión llevaron a los resultados típicos para glucocorticoides, es decir, se inducen efectos embrioletales o teratogénicos en el modelo apropiado. A la vista de estos resultados, se debe tener especial cuidado al prescribir Advantan® emulsión durante el embarazo.

Ni las investigaciones *in vitro* para la detección de mutaciones genéticas en células bacterianas y de mamífero, ni los estudios *in vitro* e *in vivo* para la detección de mutaciones cromosómicas y genéticas, dieron indicación alguna de que el aceponato de metilprednisolona tenga potencial genotóxico.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre tumorigenicidad con el aceponato de metilprednisolona. El conocimiento sobre la estructura, el mecanismo de efecto farmacológico y los resultados de los estudios de tolerancia sistémica con administración prolongada no indican ningún aumento en el riesgo de aparición de la ocurrencia de tumores. Puesto que no se alcanza una exposición inmunosupresora sistémicamente efectiva a través de la aplicación dérmica de Advantan® emulsión en las condiciones de uso recomendadas, no se espera que influya en la aparición de tumores.

En las investigaciones sobre la tolerancia local del aceponato de metilprednisolona y de las formulaciones de Advantan en la piel y las mucosas, no se recogieron otros hallazgos que los efectos secundarios típicos ya conocidos para los glucocorticoides.

El aceponato de metilprednisolona no mostró potencial de sensibilización en la piel del cobayo.

VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 11115552

SILVIA APRIZIO
 FARMACÉUTICA
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHP)

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyeron ardor en el lugar de aplicación.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos que se proporcionan en la tabla a continuación, se definen de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia: muy común ($> 1/10$); común ($> 1/100, < 1/10$); poco común ($> 1/1.000; < 1/100$), raro ($> 1/10.000, < 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), incluidos los informes esporádicos. Para la codificación se ha utilizado MedDRA versión 12.0.

Clase de sistema orgánico	Común	Poco común
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Quemazón en el lugar de aplicación	Dolor, vesículas; prurito ; pústulas y/o erosión en el lugar de aplicación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eccema, descamación de la piel, fisuras cutáneas

Como con otros corticoides para aplicación tópica, pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios locales: atrofia cutánea, sequedad y eritema en el lugar de aplicación, estrías, foliculitis en el lugar de aplicación, hipertriosis, telangiectasia, dermatitis perioral, decoloración cutánea, acné o reacciones alérgicas cutáneas a cualquiera de los componentes de la formulación. Cuando se apliquen preparaciones tópicas que contienen corticoides, pueden aparecer efectos sistémicos debidos a la absorción.

SOBREDOSIS

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda con aceponato de metilprednisolona indican que es improbable el riesgo de intoxicación aguda, tras una sola aplicación tópica de una sobredosis (aplicación sobre una extensa área de la piel bajo condiciones favorables para la absorción) o ingestión oral inadvertida.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666/2247.-

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: TE: (0221) 451-5555.

Hospital A. Rosadas: TE: (011) 4654-6648/ 4658-7777.-

FARM. C Advantan emulsión _CCDS9

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRÍCULA PROFESIONAL

Ricardo Gutiérrez 2652
VALERIA WIKERKER
FARM. C Advantan emulsión _CCDS9
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

VALERIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER 7.A.
R. Gutiérrez 2652 - (011) 4962-6666

4293



PRESENTACIÓN

Caja conteniendo tubo x 20 g.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura no mayor 30°C.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños.

Cualquier duda consultar con el médico o farmacéutico quién posee información más detallada.

Fabricado por:

Intendis Manufacturing SpA, Via E, Schering 21, 20090 Segrate, Milán, Italia.

Importado y distribuido:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luís Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.481

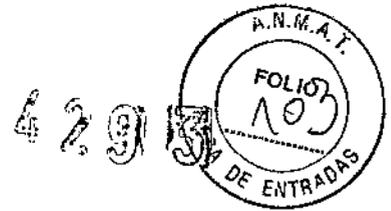
Versión CCDS 9.0

Fecha de la última revisión:

[Handwritten signature]
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N°

[Handwritten signature]
SILVIA SENTIZO
APOCRIPTA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

M



PROYECTO DE RÓTULO

ADVANTAN® EMULSIÓN ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ITALIANA

FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión cutánea (emulsión de aceite en agua, emulsión blanca opaca)

Vía de administración tópica.

COMPOSICIÓN

Cada 100 g contiene:

Aceponato de metilprednisolona 0,10 g

Excipientes Triglicéridos cadena media (Migliol 812), triglicéridos caprílico, cáprico y esteárico (Softisan 378), alcohol polioxietilénico (2)-estearílico (Brij 72), alcohol polioxietilénico (21)-estearílico (Brij 721), alcohol bencílico, edetato disódico, glicerol 85%, agua purificada .c.s.p

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIONES

Caja conteniendo tubo x 20 g.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura no mayor 30°C.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños.

Cualquier duda consultar con el médico o farmacéutico quién posee información más detallada.

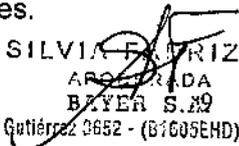
Fabricado por:

Intendis Manufacturing SpA, Via E, Schering 21, 20090 Segrate, Milán, Italia.

Importado y distribuido:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.


Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
BAYER S.A.
Advantan, emulsión, CCDS9
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15 552


SILVIA FABRIZIO
APROBADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Director Técnico: José Luís Role. Farmacéutico.

42913



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.481

Versión CCDS 9.0

Fecha de la última revisión:


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 19.552


SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

M