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

DISPOSICIÓN Nº 2886

BUENOS AIRES, 22 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005656-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ADVANTAN / METILPREDNISOLONA ACEPONATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN 0,100 g/100 ml, 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 58 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.

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

DISPOSICIÓN Nº 2886

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 35 a 55, desglosando de fojas 35 a 41, para la Especialidad Medicinal denominada ADVANTAN / METILPREDNISOLONA ACEPONATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN 0,100 g/100 ml, 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.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-005656-12-5

DISPOSICIÓN Nº 2886

nc

2886

SUBSECRETARIA DE MESA DE ENTRADAS
FOLIO 35
M.S.A.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

Advantan®
Solución
Aceponato de metilprednisolona
0,1%

Venta bajo receta | Industria Española

Composición
Cada 100 ml de solución contiene:
Aceponato de metilprednisolona 0,100 g
Excipientes: Miristato de isopropilo 5,000 g, alcohol isopropílico 74,000 g.

Acción terapéutica
Antinflamatorio, antialérgico y antipruriginoso.
Código ATC: D07AC14.

Indicaciones
Para el tratamiento de las dermatosis inflamatorias y pruriginosas en el cuero cabelludo, por ejemplo dermatitis atópica (neuro-dermitis), eczema seborreico, dermatitis de contacto, alérgica e irritativa, eczema vulgar, eczema numular.

Propiedades farmacológicas
Farmacodinamia
Luego de la aplicación tópica, Advantan® inhibe las reacciones cutáneas inflamatorias, alérgicas y las que cursan con hiper proliferación de células, provocando la regresión de los síntomas objetivos (eritema, edema, supuración) y las dolencias subjetivas (picazón, dolor, ardor).
Se sabe que el aceponato de metilprednisolona mismo se une al receptor glucocorticoide celular y especialmente su principal metabolito, el 17-propionato de 6 α-metilprednisolona, que se forma tras la hidrólisis del éster en la piel.
El complejo receptor esteroide se une a cierta región del ADN provocando una serie de efectos biológicos.
El conocimiento del mecanismo de la acción antinflamatoria es más preciso.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ G.D. (EL TEHO) MUNRO
VERONICA C. SARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA

La unión del complejo receptor esteroide induce la síntesis de la macrocortina. La macrocortina inhibe la liberación del ácido araquidónico y así la formación de mediadores inflamatorios tales como las prostaglandinas y los leucotrienos.
La acción inmunosupresiva de los glucocorticoides puede ser explicada por inhibición de la síntesis de citoquinas y un efecto antimitótico que hasta ahora no está totalmente comprendido.
De la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras o de la potenciación del efecto vasoconstrictor de la adrenalina resulta finalmente la actividad vasoconstrictora de los glucocorticoides.

Farmacocinética
Luego de la aplicación de Advantan® solución, el aceponato de metilprednisolona (AMP) se encuentra disponible en la piel. La concentración en el estrato córneo y en la piel viva disminuye desde afuera hacia adentro.

El AMP, es hidrolizado en la epidermis y en la dermis a su principal metabolito, el 17-propionato de 6 αmetilprednisolona, que se une más firmemente al receptor corticoideo, un signo de "bioactivación" en la piel.

La velocidad y grado de la absorción percutánea de un corticoide tal como el AMP depende de una serie de factores: estructura química de la sustancia, composición del vehículo, concentración de la sustancia en el vehículo, condiciones de exposición, (dosis – área, duración de la exposición, exposición abierta u oclusiva) y el estado de la piel (tipo y gravedad de la enfermedad cutánea, sitio anatómico, etc.).

La absorción percutánea del AMP de un volumen ≤ 5 ml de Advantan® solución fue investigada luego de una aplicación única en voluntarios sanos y luego de una aplicación diaria por 4 semanas en pacientes con psoriasis capilar. No se pudo detectar la exposición de la droga a nivel sistémico en ambos estudios.

Tomando en consideración el límite de detección, la absorción percutánea de AMP de la solución de Advantan® en el cuero cabelludo es menor al 10%, correspondiendo a una carga sistémica de corticoide menor a 4-7 µg/kg/día.
Luego de alcanzar la circulación sistémica, el producto de la hidrólisis primaria del AMP, 17-propionato-6α -metilprednisolona, es rápidamente conjugado con ácido glucurónico y por consiguiente inactivado.

Los metabolitos del AMP (principal metabolito: 17-propionato-21 glucurónido de 6 -metilprednisolona) son eliminados principalmente por vía renal con una vida media de aproximadamente 16 horas. Luego de la administración intravenosa, la excreción con la orina y las heces **de las sustancias marcadas con C_{17}** fue completada dentro

BAYER S.A.
RICARDO CUTI[illegible] (LOSEHD) MUNRO
VERÓNICA C. SARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

de los 7 días. No se observó acumulación de la sustancia ni de metabolitos en el cuerpo.

Posología y modo de administración
Se aplicará, por vía tópica, la solución de Advantan® gota a gota 1 vez al día sobre la zona afectada del cuero cabelludo, frotando suavemente.
En general, no debe usarse por un período superior a 4 semanas.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Procesos sifilíticos y tuberculosos cutáneos, otras infecciones virales (Ej.: varicela, herpes zoster), rosácea, y reacciones cutáneas posteriores a la aplicación de vacunas en el área a tratar.

Úlceras, heridas abiertas profundas y acné vulgar.

Advertencias y precauciones especiales de uso
Las enfermedades dermatológicas infectadas por bacterias u hongos requieren un tratamiento específico adicional.

Hasta ahora no se dispone de experiencia clínica sobre el empleo de Advantan® solución en niños.

Evítese el contacto de Advantan® solución con los ojos o con heridas profundas abiertas. Advantan® solución es inflamable, por lo tanto no debe aplicarse cerca de las llamas abiertas.

Abundantes aplicaciones de corticoides tópicos, en extensas áreas del cuerpo o por periodos prolongados de tiempo, en condiciones de oclusión, aumentan significativamente el riesgo de efectos adversos sistémicos.
Tal como se conoce para los corticoides sistémicos, también se puede desarrollar glaucoma a partir del uso de corticoides locales (p.ej., después de aplicaciones abundantes o extensas durante periodos prolongados de tiempo, bajo técnicas de vendaje oclusivo o aplicación cutánea alrededor de los ojos).
Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Ninguna conocida hasta el momento.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios de tolerancia sistémica después de administraciones repetidas por vía subcutánea y dérmica de aceponato de metilprednisolona, mostraron el perfil de la

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1653EHD) MUNRO
VERÓNICA CICARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11418

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

actividad de un típico glucocorticoide. Se puede concluir de estos resultados, que el uso terapéutico de la solución de Advantan sin efectos secundarios distintos al de los típicos glucocorticoides, son de esperar incluso en condiciones extremas tales como la aplicación sobre una gran superficie y / o oclusión.

En los estudios de embriotoxicidad con Advantan® solución se obtuvieron los resultados típicos de los glucocorticoides, p. ej. en sistemas de investigación adecuados se indujeron efectos embrioletales y teratogénicos después de una exposición a dosis suficientemente altas. Con base en estos hallazgos, se debe tener especial cuidado cuando se prescribe Advantan® solución durante el embarazo. Los resultados de los estudios epidemiológicos están resumidos en la sección "Embarazo y lactancia".

Ni las investigaciones in vitro para la detección de mutaciones genéticas en células bacterianas y de mamíferos, ni las investigaciones in vitro e in vivo para la detección de mutaciones de cromosomas y genes indicaron que el aceponato de metilprednisolona tuviese potencial genotóxico.

No se realizaron estudios específicos de tumorogenicidad con aceponato de metilprednisolona. Los conocimientos sobre la estructura, el mecanismo del efecto farmacológico y los resultados obtenidos en los estudios de tolerancia sistémica con administración prolongada no indican aumento alguno en el riesgo de ocurrencias de tumores. Puesto que con la aplicación tópica de Advantan® solución, bajo las condiciones de empleo recomendadas, no se llega a una exposición inmunosupresora sistémicamente efectiva, no se espera influencia alguna sobre la ocurrencia de tumores.

En investigaciones de la tolerancia local al aceponato de metilprednisolona y a las formulaciones de Advantan, sobre la piel y las mucosas, no se registraron otros hallazgos, además de los conocidos de los glucocorticoides.

El aceponato de metilprednisolona no mostró un potencial sensibilizante sobre la piel del conejillo de Indias.

Embarazo y lactancia
Embarazo
No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
Ensayos clínicos experimentales realizados en animales con aceponato de metilprednisolona han mostrado embriotoxicidad/ efectos teratogénicos a dosis similares a las dosis terapéuticas (ver: "Datos sobre seguridad preclínica").

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 1.[illegible] (1130CEHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

En general, el uso de preparaciones tópicas que contienen corticoides deben evitarse durante el primer trimestre de embarazo. En particular, el tratamiento sobre grandes áreas, el uso prolongado o la utilización de apósitos oclusivos deben ser evitados.

Una serie de estudios epidemiológicos sugiere que podría existir posiblemente un riesgo aumentado de labio y paladar hendido en recién nacidos de mujeres que fueron tratadas con glucocorticoides sistémicos durante el primer trimestre del embarazo.

La indicación clínica para el tratamiento con Advantan® solución, debe ser evaluada cuidadosamente; los beneficios deben sopesar contra los riesgos en mujeres embarazadas.

Lactancia
En las ratas, no se observó prácticamente transferencia de aceponato de metilprednisolona a los recién nacidos a través de la leche. Pero no se sabe si el aceponato de metilprednisolona se excreta en la leche materna humana como los corticoides administrados por vía sistémica, los cuales aparecen en la leche materna humana. No se sabe si la administración tópica de Advantan® solución posee una absorción sistémica suficiente de aceponato de metilprednisolona para producir cantidades detectables en la leche materna humana. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra Advantan® solución a una mujer durante el período de lactancia. El tratamiento de grandes áreas, el uso prolongado o apósitos oclusivos deben evitarse durante la lactancia.

Empleo en pediatría:
La seguridad de Advantan® solución en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Efectos en la habilidad de conducir o utilizar maquinaria
Advantan® solución no tiene influencia en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas
En estudios clínicos, el efecto secundario observado con mayor frecuencia es ardor en la zona de aplicación.
Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, observadas en la tabla que se encuentra a continuación, están definidas por la convención de frecuencias MeDRa:

BAYER S.A.
RICARDO OU... (3/JSTHD) MUNRO
VE... CASARO
... FARMACEUTICA
CO... TÉCNICA
M... PROFESIONAL Nº 13.119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, < 1/1000); muy raros (< 1/10000) incluyendo casos aislados. MedDRA versión 12.0 se utiliza para la codificación.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Quemazón en el lugar de aplicación	Prurito, dolor, foliculitis, calor, sequedad, irritación y/o eczema en el lugar de aplicación
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo		Seborrea capilar, pérdida de cabello

Al igual que con otros corticoides de aplicación tópica, pueden aparecer los siguientes efectos secundarios: atrofia cutánea, eritema en el lugar de aplicación, estrías en la piel, infección dermatológica, hipertricosis, telangiectasia, dermatitis perioral, decoloración de la piel, acné y/o reacciones alérgicas en la piel debido a algunos componentes de la formulación.
Pueden ocurrir efectos sistémicos debido a la absorción que puede ocurrir al aplicar la preparación tópica que contiene corticoides.

Sobredosificación
Los resultados de los estudios de toxicidad aguda con AMP no indican que se pueda esperar riesgo de intoxicación aguda luego de la aplicación tópica única de una sobredosis (aplicación sobre una extensa área bajo condiciones favorables de absorción). Luego de la ingestión oral inadvertida de Advantan® solución pueden esperarse efectos resultantes del componente de la base, isopropanol. Tales efectos podrían aparecer como síntomas de depresión del SNC luego de sólo unos pocos mililitros.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del país:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247,
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 658-7777,

Presentación
Frasco gotero con 20, 30 y 50 ml.

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar en ambiente fresco y seco a una temperatura no mayor a 25 °C.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1653EHD) MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.

2886

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fabricado por :

Berlimed S.A .Polígono Ind. Sta. Rosa s/n- Alcalá de Henares Madrid – España.

Importado y distribuido:

En Argentina por:

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 Nº 45.481

Versión: CCDS 09

Fecha de la última revisión:

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA