



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6553**

BUENOS AIRES, **13 NOV 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014681-12-6 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: POMADA GRASA 0,1%, 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 71 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.

*Handwritten initials:*  
D  
M R



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6553**

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 48 a 68, desglosando de fojas 48 a 54, para la Especialidad Medicinal denominada **ADVANTAN / ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA**, forma farmacéutica y concentración: **POMADA GRASA 0,1%**, 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.

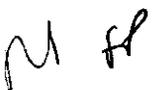
Expediente Nº 1-0047-0000-014681-12-6

DISPOSICIÓN Nº

**6553**

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

nc

6553



PROYECTO DE PROSPECTO

**ADVANTAN<sup>®</sup>**  
**POMADA GRASA**  
**ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Composición**

1 gramo de Advantan<sup>®</sup> pomada grasa contiene 1 miligramo de aceponato de metilprednisolona (concentración 0,1%) en un excipiente de: parafina blanca blanda, parafina líquida, cera microcristalina y aceite de castor hidrogenado.

**Acción terapéutica**

Corticoide tópico (Antinflamatorio, antialérgico).

Vía de administración tópica.

**Indicaciones**

Eczema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eczema de contacto, eczema degenerativo, eczema dishidrótico vulgar, eczema numular, eczema no clasificado, eczema en niños.

**Propiedades farmacológicas**

**Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico: corticosteroides, potentes (grupo III), código ATC: D07AC14.

Después de la aplicación tópica, Advantan<sup>®</sup> pomada grasa suprime las reacciones inflamatorias y alérgicas de la piel, así como las reacciones asociadas a la hiperproliferación, produciendo la regresión de los signos objetivos (eritema, edema, exudación) y de los síntomas subjetivos (prurito, ardor, dolor).

Se sabe que tanto el aceponato de metilprednisolona (MPA) por sí mismo y especialmente su metabolito principal, el 17-propionato de 6 $\alpha$ -metilprednisolona, que se forma después de la hidrólisis del éster en la piel, se unen al receptor glucocorticoide intracelular.

El complejo receptor esteroide se une a algunas regiones del DNA, y desencadena así una serie de efectos biológicos.

El enlace del complejo receptor esteroide induce la síntesis de la macrocortina. La macrocortina inhibe la liberación del ácido araquidónico y por ello la formación de mediadores de la inflamación, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos.

El efecto inmunosupresor de los glucocorticoides puede ser explicado mediante la inhibición de la síntesis de las citoquinas y un efecto antimitótico, que todavía no está bien esclarecido.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras o de los mediadores

M H

**BAYER S.A.**  
Bayer - (BIOGEN) Munro  
SILVIA FARRIZIO

Ricardo Gómez (Gómez) Martínez  
VIA RICARDO GÓMEZ MARTÍNEZ  
CÓDIGO TÉCNICO  
COMISIÓN TÉCNICA  
REGULA PROFESIONAL N° 13.110

333



del efecto vasoconstrictor de la adrenalina resultan, finalmente, en 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®. 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 6α-metilprednisolona, que se liga con mayor firmeza que la sustancia original al receptor corticoide, una señal de "bioactivación" en la piel.

La tasa 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.).

La absorción percutánea del aceponato de metilprednisolona para las formulaciones crema, pomada y pomada grasa ha sido investigada en voluntarios sanos. La absorción percutánea luego de la aplicación abierta de Advantan® pomada grasa (2 x 20 g diarios) por 5 días fue estimada de 0,34%, correspondiendo a una carga de corticoide de aproximadamente 2 mcg/kg/día. La absorción percutánea de aceponato de metil prednisolona a través de la piel dañada previamente por remoción del estrato córneo resultó en una absorción marcadamente superior (13-27% de la dosis). En pacientes adultos psoriáticos y atópicos, la absorción percutánea de aceponato de metilprednisolona de la pomada grasa fue de alrededor de 2,5%. En tres niños atópicos (9-10 años de edad), la absorción percutánea de aceponato de matilprednisolona de la pomada grasa fue de alrededor de 0,5-2%, y por lo tanto no mayor en comparación con los adultos.

Después de alcanzar la circulación sistémica, el producto principal de la hidrólisis del MPA, el 17-propionato de 6α-metilprednisolona se conjuga rápidamente con el ácido glucurónico y finalmente se inactiva. Los metabolitos del MPA (metabolito principal: 17-propionato-21-glucurónido de 6α-metilprednisolona) se eliminan principalmente por vía renal, con una vida media de aproximadamente 16 horas. Tras la administración intravenosa, la excreción por la orina y las heces se completó dentro de los 7 días. No se observó acumulación de sustancia ni de metabolitos en el organismo.

**Posología y método de administración**

Advantan® se debe usar en su formulación adecuada a la condición de la piel, aplicándolo en capa fina una vez al día sobre las áreas afectadas.

La duración del tratamiento en adultos no deberá sobrepasar en general, un período de 12 semanas.

*Pacientes pediátricos:* No se requiere ajuste de dosis cuando Advantan® es administrado a niños y adolescentes. La duración del tratamiento no deberá sobrepasar en general un período de 4 semanas.

**Contraindicaciones**

- Tuberculosis o procesos sifilíticos en el área a tratar, enfermedades

Handwritten initials "R" and "fb".

Handwritten signature and stamp: DENIER S.A., R. Gutiérrez 1132 (BARRIO EL MUNDO), SILVANO FABRIZIO, CALDERADA.

Stamp: RICARDO GUTIERREZ S.A.S. - (RIGS) Médico, VEROCA CALABRO, COLOMBIA, MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.110.

6553



virales (por ejemplo varicela, herpes zoster), rosácea, dermatitis perioral, úlcera, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas postvacunales en el área a tratar.

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

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

Las enfermedades dermatológicas infectadas por bacterias u hongos requieren un tratamiento específico adicional.

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

No se han observado alteraciones de la función suprarrenal en niños tratados con Advantan® pomada grasa 0,1% de modo no oclusivo, en áreas extensas (40-60% de la superficie corporal).

La aplicación tópica de corticoides sobre extensas áreas del cuerpo o por un período prolongado de tiempo, en particular bajo condiciones de oclusión, aumenta significativamente los riesgos de efectos secundarios sistémicos. Tener en cuenta que los pañales pueden ser oclusivos.

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).

### **Datos de seguridad preclínica**

En estudios de tolerancia sistémica, el aceponato de metilprednisolona mostró el perfil de acción de un típico glucocorticoide, luego de administraciones repetidas por vía subcutánea y dérmica. De estos resultados se puede concluir, que con el uso terapéutico de Advantan® crema, pomada o pomada grasa, no son de esperar efectos secundarios diferentes de los típicos de los glucocorticoides, incluso en condiciones extremas tales como la aplicación sobre una gran superficie y / u oclusión.

En los estudios de embriotoxicidad con Advantan® crema, pomada y pomada grasa, se obtuvieron los resultados típicos de los glucocorticoides, p. ej. en sistemas de investigación adecuados se indujeron efectos embrietales y teratogénicos. Con base en estos hallazgos, se debe tener especial cuidado cuando se prescribe Advantan® 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 MPA tuviese potencial genotóxico.

No se realizaron estudios específicos de tumorigenicidad con MPA. 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®, bajo las condiciones de

MA

BAZEL S.A.  
R. OCHOA  
S. FABRIZIO  
APODERADA

BAZER S.A.  
Ricardo Gutierrez  
VICERRECTOR  
FABRIL S. A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.116



6553

empleo recomendadas, no se llega a una exposición inmunosupresora sistémicamente efectiva, no se espera influencia alguna sobre la ocurrencia de tumores.

En investigaciones de tolerancia local, el aceponato de metilprednisolona y las formulaciones de Advantan® sobre la piel y mucosas, no mostraron otros efectos secundarios tópicos diferentes a los conocidos de los glucocorticoides.

El aceponato de metilprednisolona no mostró potencial sensibilizante sobre la piel de los conejillos de india.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

No hay datos adecuados acerca de la utilización de Advantan® crema, pomada o pomada grasa en mujeres embarazadas.

Ensayos clínicos experimentales realizados en animales con aceponato de metilprednisolona han mostrado embriotoxicidad y/o efectos teratogénicos (ver: "Datos de seguridad preclínica"). Como regla general, no deben aplicarse preparados tópicos que contienen corticoides durante el primer trimestre del embarazo. En particular, se debe evitar el tratamiento prolongado o en áreas extensas.

Estudios epidemiológicos sugieren que podría existir posiblemente un riesgo aumentado de hendiduras orales en recién nacidos de mujeres que fueron tratadas con glucocorticoides sistémicos durante el primer trimestre del embarazo.

Debe considerarse cuidadosamente la indicación clínica del tratamiento con Advantan® crema, pomada o pomada grasa, y se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo - beneficio en mujeres embarazadas y durante la lactancia.

### **Lactancia**

En ratas, el aceponato de metilprednisolona no mostró prácticamente transferencia a los recién nacidos a través de la leche. Sin embargo, no se sabe si el aceponato de metilprednisolona se secreta en la leche humana, como se ha reportado con los corticosteroides administrados por vía sistémica que aparecen en la leche humana. No se sabe si la administración tópica de Advantan® crema, pomada o pomada grasa poseen una absorción sistémica suficiente de aceponato de metilprednisolona para producir cantidades detectables en la leche humana. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra Advantan® crema, pomada o pomada grasa a una mujer que está amamantando.

Durante la lactancia las mujeres no deben aplicarse el producto en los senos. El tratamiento de grandes áreas, el uso prolongado o apósitos oclusivos deben evitarse durante la lactancia.

### **Efectos en la habilidad de conducir o utilizar maquinaria**

Advantan® pomada grasa no ha mostrado tener influencia en la habilidad de conducir o utilizar maquinaria.

*RF*

*RF*

**BAYER S.A.**  
R. Gutiérrez 3652 - (1100) Montevideo  
**FABRIZIO**  
APODERADA

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (1100) Montevideo  
**VERÓNICA CAYARO**  
FARMACÉUTICA  
CO-DELEGADA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

6553



### Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Ninguna conocida hasta el momento.

### Efectos secundarios

En estudios clínicos, los efectos secundarios observados con más frecuencia para Advantan® pomada oleosa fueron foliculitis y ardor en el sitio de aplicación.

En estudios clínicos, las frecuencias observadas de los efectos secundarios, definidas de acuerdo a la convención de frecuencias MedDRA (versión 12), se encuentran en la tabla que se detalla a continuación:

Muy frecuentes (>1/10),  
frecuentes (>1/100, <1/10),  
no frecuentes (>1/1000; <1/100),  
raros (>1/10000, <1/1000),  
muy raros (<1/10000) y  
no conocidas (no pueden ser estimadas por falta de datos).

### Advantan® pomada grasa 0,1%

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	No frecuentes	No conocidos (No pueden ser estimadas por falta de datos)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Foliculitis en el sitio de aplicación, ardor en el sitio de aplicación	Pústulas en el sitio de aplicación, ampollas en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, dolor en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, pápulas en el sitio de aplicación.	
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		Fisuras en la piel, telangiectasia	Acné

Como con otros corticoides de aplicación tópica, los siguientes efectos secundarios pueden aparecer: atrofiás en la piel, estrías en la piel, foliculitis en el lugar de aplicación, hipertrichosis, telangiectasia, dermatitis perioral, decoloración en la piel, y reacciones alérgicas en la piel por alguno de los componentes de la formulación. Al aplicar el producto, pueden aparecer efectos secundarios debido a que el producto contiene corticoides.

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (PISO 5º) M.C.  
VERÓNICA CASARO  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL

MA

*[Handwritten signature]*

BAYER S.A.  
R. Gutiérrez 3652 - (PISO 5º) Muro  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

6553



### Sobredosificación

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda con MPA 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 ingesta accidental o de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

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

### Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 25°C.

### Presentación

Caja conteniendo tubo de 5, 10, 15 20 y 30 gramos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Monroe 1378, C.P. C1428BKN C.A.B.A. por

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

Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 45.481

Versión: CCDS 9.1

Fecha de la última revisión:

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA CAGARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 100000

NR

6553



## PROYECTO DE RÓTULO

### ADVANTAN® POMADA GRASA ACEPONATO DE METILPREDNISOLONA

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### Composición

1 gramo de Advantan® pomada grasa contiene 1 miligramo de aceponato de metilprednisolona (concentración 0,1%) en un excipiente de: parafina blanca blanda, parafina líquida, cera microcristalina y aceite de castor hidrogenado.

#### Posología y método de administración

Ver prospecto adjunto.

#### Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 25°C.

#### Presentación

Caja conteniendo tubo de 5, 10, 15 20 y 30 gramos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado en Monroe 1378, C.P. C1428BKN C.A.B.A. por

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

Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.481

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

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.122

