

**ADVANTAN®**  
**(aceponato de metilprednisolona)**

**Creme dermatológico 1 mg/g**  
**Loção 1mg/g**  
**Solução 1mg/mL**

**LEO Pharma Ltda.**

**Bula do Profissional de Saúde**



Dermatology  
beyond the skin

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Advantan®**  
**aceponato de metilprednisolona**

### APRESENTAÇÕES

Creme dermatológico 1 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 15 g.

Loção 1 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 20 g.

Solução 1 mg/mL: embalagem contendo um frasco com 20 mL.

### USO TÓPICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CREME)

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 MESES (LOÇÃO)

#### USO ADULTO (SOLUÇÃO)

### COMPOSIÇÃO

Cada grama de Advantan® creme contém 1 mg (0,1%) de aceponato de metilprednisolona

Excipientes: oleato de decila, monoestearato de glicerila, álcool cetosteárico, cera dura, triglicerídeos esteárico-mirístico-cáprico-caprílico, estearato de polioxila, glicerol, edetato dissódico, álcool benzílico, butil-hidroxitolueno e água purificada.

Cada grama de Advantan® loção contém 1 mg (0,1%) de aceponato de metilprednisolona

Excipientes: triglicerídeos de cadeia mista, triglicerídeos esteárico-mirístico-cáprico-caprílico, álcool polioxietileno-2-estearílico, álcool polioxietileno-21-estearílico, álcool benzílico, edetato dissódico, glicerol e água purificada.

Cada mL de Advantan® solução contém 1 mg (0,1%) de aceponato de metilprednisolona

Excipientes: miristato de isopropila e álcool isopropílico.

Gradação alcoólica: 93,5%.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Advantan® creme é indicado para o tratamento de dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermatite), eczema de contato, eczema vulgar, eczema degenerativo, eczema disidrótico, eczema em crianças.

Advantan® loção é indicado para o tratamento de eczema exógeno agudo (dermatite de contato alérgica, eczema degenerativo tóxico, eczema seborreico, eczema numular (microbiano), eczema disidrótico, eczema de estase, eczema vulgar) e dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermatite), eritema solar.

Advantan® solução é indicado para o tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo como, por exemplo, dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermatite), eczema seborreico, eczema de contato, eczema numular e eczema vulgar.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aceponato de metilprednisolona é um corticoide tópico de quarta geração classificado como agente anti-inflamatório potente com perfil de resposta rápido e efetivo no tratamento de dermatoses inflamatórias como a dermatite atópica. Após aplicação tópica, Advantan® reduz reações cutâneas alérgicas e inflamatórias, bem como reações associadas à hiperproliferação, proporcionando regressão dos sintomas objetivos (eritema, edema, exsudação) e subjetivos (prurido, ardor e dor).

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS



### **Propriedades Farmacodinâmicas**

Após aplicação tópica, Advantan® reduz reações cutâneas alérgicas e inflamatórias, bem como reações associadas à hiperproliferação, proporcionando regressão dos sintomas objetivos (eritema, edema, exsudação) e subjetivos (prurido, ardor e dor).

Sabe-se que o aceponato de metilprednisolona liga-se ao receptor intracelular de glicocorticoide do mesmo modo que seu principal metabólito, 17-propionato de 6 $\alpha$ -metilprednisolona, o qual é formado após clivagem do éster na pele.

O complexo receptor-esteroide liga-se a determinadas regiões do DNA, desencadeando, assim, uma série de efeitos biológicos.

A ligação do complexo receptor-esteroide resulta na indução da síntese de macrocortina. A macrocortina inibe a liberação do ácido araquidônico e, conseqüentemente, a formação de mediadores inflamatórios, tais como prostaglandinas e leucotrienos.

A ação imunossupressora dos glicocorticoides pode ser explicada pela inibição da síntese de citocina e pelo efeito antimitótico que, por enquanto, não está completamente esclarecido.

A inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras ou a potencialização do efeito vasoconstritor da adrenalina resulta, finalmente, na atividade vasoconstritora dos glicocorticosteroides.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Após aplicação de Advantan®, o aceponato de metilprednisolona torna-se disponível na pele. A concentração do fármaco no estrato córneo e nas demais camadas cutâneas diminui de acordo com a profundidade da pele.

O aceponato de metilprednisolona é hidrolisado na epiderme e derme, produzindo seu principal metabólito, 17-propionato de 6 $\alpha$ -metilprednisolona, o qual se liga mais firmemente ao receptor de corticoide do que ao fármaco, indicando a ocorrência de uma bioativação na pele.

A taxa e a extensão da absorção percutânea de um corticoide tópico depende de uma série de fatores: estrutura química do composto, da composição do veículo (base da formulação), concentração da substância no veículo, condições de exposição (área tratada, duração da exposição, aplicação aberta ou oclusiva) e condições da pele (tipo e gravidade da doença cutânea, local de aplicação, etc.).

Após atingir a circulação sistêmica, o produto da hidrólise primária do aceponato de metilprednisolona, 17-propionato de 6 $\alpha$ -metilprednisolona, é rapidamente conjugado com ácido glicurônico e, assim, inativado.

Os metabólitos do aceponato de metilprednisolona (o principal metabólito é 21-glicuronídeo-17-propionato de 6 $\alpha$ -metilprednisolona) são eliminados primariamente por via renal, com tempo de meia-vida de aproximadamente 16 horas. Após administração intravenosa, a excreção pela urina e fezes foi completada em 7 dias. Não há acúmulo da substância ou de seus metabólitos no corpo.

#### **- Advantan® creme**

A absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona a partir da formulação em creme foi investigada em voluntários sadios. A absorção percutânea após aplicação de aceponato de metilprednisolona unguento (2 x 20 g por dia) durante 5 dias foi estimada em 0,34% correspondente a uma carga de corticoide de aproximadamente 2  $\mu$ g/kg/dia; após aplicação aberta de aceponato de metilprednisolona pomada (2 x 20 g por dia) durante 8 dias foram 0,65% (absorção) ou 4  $\mu$ g/kg/dia (carga).

Sob condições oclusivas, a aplicação diária de 2 x 20 g de Advantan® creme durante 8 dias levou a uma absorção percutânea média de cerca de 3% correspondente a uma carga sistêmica de corticoide de cerca de 20  $\mu$ g/kg/dia. A absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona através da pele previamente lesionada pela remoção do estrato córneo resultou em absorção distintamente mais elevada (13-27% da dose). Em pacientes adultos atópicos



• Dermatology  
beyond the skin

e com psoríase, a absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona do unguento foi de cerca de 2,5%. Em 3 crianças atópicas (9-10 anos de idade), a absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona do unguento foi de cerca de 0,5-2% e, portanto, não mais elevada do que aquela comparada aos adultos.

#### - Advantan® loção

Para investigação da absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona a partir da formulação loção, a condição da pele foi alterada artificialmente. Comparou-se pele íntegra com pele artificialmente inflamada (eritema produzido por UV-B) e pele artificialmente lesionada (remoção de estrato córneo). A extensão da absorção através da pele inflamada artificialmente foi muito baixa (0,24% da dose) sendo apenas levemente mais elevada que a absorção através da pele íntegra (0,15% da dose). A absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona através da pele previamente lesionada por escoriação resultou em valores distintamente mais elevados (15% da dose).

Para pele inflamada, a carga sistêmica após tratamento do corpo inteiro com aplicação de 20 g de Advantan® loção 2 vezes ao dia poderia corresponder a uma carga absorvida de aproximadamente 2 µg de aceponato de metilprednisolona por kg de peso corporal por dia.

#### - Advantan® solução

A absorção percutânea de aceponato de metilprednisolona com o uso de até 5 mL de Advantan® solução foi investigada após aplicação única em voluntários e após aplicação diária, durante 4 semanas, em pacientes com psoríase do couro cabeludo.

Nenhuma exposição sistêmica ao fármaco foi detectada em ambos os estudos.

Considerando-se o limite de quantificação, a absorção percutânea do aceponato de metilprednisolona de Advantan® solução através do couro cabeludo foi avaliada como sendo menor que 10%, correspondente a uma carga de corticoide menor que 4 µg a 7 µg/kg/dia.

#### Dados pré-clínicos de segurança

Em estudos de tolerância sistêmica com administração dérmica e subcutânea repetida, o aceponato de metilprednisolona demonstrou o perfil de ação de um típico glicocorticoide. Com base nesses resultados, pode-se concluir que não são esperadas outras reações adversas, além daquelas típicas dos glicocorticoides, com o uso terapêutico de Advantan® creme, solução e loção, mesmo sob condições extremas, tais como a aplicação sobre uma superfície extensa e/ou oclusão.

Estudos de embriotoxicidade com Advantan® creme, solução e loção demonstraram resultados típicos de glicocorticoides, isto é, efeitos teratogênicos e/ou embrioletais são induzidos no sistema de teste apropriado. Em vista destes achados, deve-se ter cautela ao prescrever Advantan® creme, solução e loção durante a gravidez. Os resultados de estudos epidemiológicos estão resumidos no item “Gravidez e lactação”.

Investigações *in vitro* para determinação de mutação gênica em células de bactérias e de mamíferos e investigações *in vitro* e *in vivo* para detecção de mutações gênicas e cromossômicas não forneceram qualquer indicação de potencial genotóxico do aceponato de metilprednisolona.

Não foram realizados estudos específicos de tumorigenicidade com aceponato de metilprednisolona. O conhecimento disponível sobre a estrutura, mecanismo de ação farmacológica e os resultados dos estudos de tolerância sistêmica com administração a longo prazo não indicam qualquer aumento no risco de ocorrência de tumor. Uma vez que não ocorre exposição sistêmica imunossupressiva efetiva com a aplicação dérmica de Advantan® creme, solução e loção sob as condições recomendadas de uso, nenhuma influência sobre a ocorrência de tumores é esperada.

Em investigações da tolerância local de aceponato de metilprednisolona e as formulações de Advantan® sobre a pele e a mucosa, não foram encontrados outros achados além das reações adversas típicas conhecidas para os glicocorticoides.

O aceponato de metilprednisolona não demonstrou potencial de sensibilização na pele de porquinhos-da-índia.



#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Advantan® é contraindicado para pacientes com presença de processos tuberculosos ou sífilíticos na região a ser tratada, doenças virais (por exemplo, varicela, herpes zoster), rosácea, e reações cutâneas pós-vacinação na região a ser tratada.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

Advantan® creme e loção também são contraindicados em caso de dermatite perioral, úlceras, acne vulgar e doenças cutâneas atróficas.

Advantan® loção é contraindicado em crianças com idade inferior a 4 meses, devido à ausência de dados clínicos nesta faixa etária. A utilização em crianças pequenas, com mais de 4 meses de idade, deve ser precedida de cuidadosa avaliação do risco/benefício.

**Advantan® loção é contraindicado para menores de 4 meses.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em patologias cutâneas infectadas por bactérias e/ou fungos é necessário tratamento específico adicional. Infecções cutâneas localizadas podem ser agravadas pelo uso de glicocorticoides tópicos.

Até o momento não existem dados clínicos disponíveis sobre o uso de Advantan® solução em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade.

Por se tratar de uma solução inflamável, Advantan® solução não deve ser manuseado em áreas próximas de chamas.

Advantan® não deve entrar em contato com os olhos e feridas profundas abertas. Também se deve evitar que Advantan® creme e loção entrem em contato com mucosas.

Durante o uso de aceponato de metilprednisolona em unguento (0,1%) em superfícies cutâneas extensas (40-90% da superfície corporal) em tratamentos não-oclusivos, não foi observada alteração na função adrenocortical em crianças.

Após aplicação de aceponato de metilprednisolona em pomada (0,1%) em 60% da área da superfície cutânea sob condições oclusivas por 22 horas, foram observadas supressão dos níveis plasmáticos de cortisol e influência sobre o ritmo circadiano em voluntários adultos saudáveis.

A aplicação tópica de corticosteroides em grandes superfícies do corpo ou durante períodos prolongados, em particular sob oclusão, aumenta significativamente o risco de reações adversas sistêmicas. Observar que o uso de fraldas pode ser condição oclusiva.

Advantan® loção não deve ser utilizado sob condição de oclusão. Observar que o uso de fraldas pode representar condição oclusiva. Isto é especialmente relevante uma vez que o uso de Advantan® loção não é recomendado em crianças abaixo de 4 meses de idade.

A exemplo do que ocorre com os corticoides sistêmicos, pode-se desenvolver glaucoma com o uso de corticoides tópicos (por exemplo, após aplicação de doses elevadas ou aplicação em áreas extensas por período prolongado, uso de técnica oclusiva ou aplicação sobre a pele ao redor dos olhos).

Alguns excipientes de Advantan® creme e de Advantan® loção podem reduzir a eficácia de produtos feitos de látex, como preservativos e diafragmas.



• Dermatology  
beyond the skin

Dois excipientes contidos em Advantan® creme (álcool cetosteárilico e butil-hidroxitolueno) podem causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contato). O butil-hidroxitolueno também pode causar irritação nos olhos e membranas mucosas.

#### **- Gravidez e lactação**

##### **Gravidez**

Não há dados adequados sobre o uso de Advantan® em mulheres grávidas.

Estudos experimentais realizados em animais com aceponato de metilprednisolona demonstraram efeitos teratogênicos e/ou embriotóxicos com doses similares às doses terapêuticas (veja o item “Dados pré-clínicos de segurança”). De modo geral, deve-se evitar o uso de formulações tópicas contendo corticoides durante o primeiro trimestre de gravidez. Particularmente, deve-se evitar o uso de tais formulações no tratamento de áreas extensas, uso prolongado ou curativos oclusivos durante a gravidez.

Estudos epidemiológicos sugerem a possibilidade de aumento do risco de fendas palatinas em recém-nascidos de mulheres que foram tratadas com glicocorticosteroides durante o primeiro trimestre de gravidez. A indicação clínica para o tratamento com Advantan® deve ser cuidadosamente avaliada considerando-se os riscos e benefícios para a gestante.

**Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Lactação**

Em ratas foi demonstrado que o aceponato de metilprednisolona praticamente não é transferido aos neonatos pelo leite. Foi reportado que corticosteroides administrados sistematicamente foram encontrados no leite humano, entretanto, não se sabe se o aceponato de metilprednisolona é secretado no leite humano da mesma forma. Não é conhecido se a administração tópica de Advantan® poderia resultar em absorção sistêmica suficiente de aceponato de metilprednisolona para produzir quantidades detectáveis no leite humano. Portanto, deve-se ter cautela quando Advantan® for administrado a mulheres lactantes.

Não se deve aplicar Advantan® creme e loção sobre as mamas em mulheres lactantes.

O tratamento de áreas extensas, uso prolongado e curativos oclusivos devem ser evitados durante a lactação.

#### **- Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Advantan® não exerce influência sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não são conhecidas até o momento.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Advantan® creme e solução é de 24 meses a partir da data de fabricação.

O prazo de validade de Advantan® loção é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Advantan® creme apresenta-se como um creme branco a amarelado e opaco.

Advantan® loção apresenta-se como uma emulsão branca e opaca.

Advantan® solução apresenta-se como uma solução límpida e opaca.



**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.  
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Salvo recomendação médica em contrário, Advantan® deve ser usado conforme as recomendações abaixo.

### - Advantan® creme

Salvo recomendação médica em contrário, aplicar uma camada fina do creme uma vez ao dia nas regiões afetadas. De modo geral, a duração do tratamento não deve exceder 12 semanas em adultos e 4 semanas em crianças. Não é necessário ajuste de dose quando Advantan® creme é administrado a crianças e adolescentes.

### - Advantan® loção

Aplicar uma camada fina da loção uma vez ao dia nas regiões afetadas, friccionando levemente. Advantan® loção deve ser usado somente pelo período necessário. De modo geral, a duração do tratamento não deve exceder 2 semanas.

Se ocorrer ressecamento cutâneo excessivo com o uso da loção, dependendo do tipo individual de pele envolvido, recomenda-se a utilização de um adjuvante terapêutico neutro (emulsão A/O ou de um unguento de fase única) como um agente emoliente da pele.

Não é necessário ajuste de dose para administração de Advantan® loção a crianças acima de 4 meses de idade e adolescentes. A segurança do uso de Advantan® loção em crianças abaixo de 4 meses de idade não foi estabelecida. Nenhum dado está disponível.

### - Advantan® solução

Aplicar a solução, uma vez ao dia, gotejando nas regiões afetadas e friccionar levemente. De modo geral, a duração do tratamento não deve exceder 4 semanas. A segurança de Advantan® solução em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foi estabelecida. Nenhum dado está disponível.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, as reações adversas observadas mais frequentemente incluem queimação no local da aplicação para Advantan® creme, loção e solução e também prurido no local da aplicação para Advantan® creme.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos e descritas abaixo estão definidas de acordo com a convenção de frequência MedDRA: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados e de frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Foi utilizado MedDRA versão 12.0.

### - Advantan® creme

Classificação por sistema corpóreo	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios gerais e reação no local de administração	Queimação no local de aplicação Prurido no local de aplicação	Ressecamento no local da aplicação, eritema no local da aplicação, vesículas no local da aplicação, foliculite no local da aplicação, erupção no local da aplicação, parestesia no local da aplicação	Celulite no local da aplicação, edema no local da aplicação, irritação no local da aplicação
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade ao fármaco	



• Dermatology  
beyond the skin

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Piodermite, fissuras cutâneas, telangiectasia, atrofia cutânea, infecção cutânea fúngica, acne
--	--	--	--

**- Advantan® loção**

<b>Classificação por sistema corpóreo</b>	<b>Comum</b>	<b>Incomum</b>
Distúrbios gerais e reação no local de administração	Queimação no local de aplicação	Dor no local da aplicação, vesículas no local da aplicação, prurido no local da aplicação, pústulas no local da aplicação, erosão no local da aplicação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Eczema, descamação, fissuras cutâneas

**- Advantan® solução:**

<b>Classificação por sistema corpóreo</b>	<b>Comum</b>	<b>Incomum</b>
Distúrbios gerais e reação no local de administração	Queimação no local de aplicação	Prurido no local da aplicação, dor no local da aplicação, foliculite no local da aplicação, calor no local da aplicação, ressecamento no local da aplicação, irritação no local da aplicação, eczema no local da aplicação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Dermatite seborreica, perda de cabelo

Como ocorre com outros corticoides para aplicação tópica, as seguintes reações adversas podem ocorrer: atrofia da pele, estria cutânea, hipertricose, telangiectasia, dermatite perioral, despigmentação da pele no local da aplicação e/ou reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos componentes da formulação. Efeitos sistêmicos devido à absorção podem ocorrer quando formulações tópicas contendo corticoides são aplicadas.

Com o uso de Advantan® creme e loção pode ocorrer foliculite no local da aplicação; com o uso de Advantan® loção e solução pode ocorrer acne e eritema no local da aplicação; com o uso de Advantan® loção também pode causar ressecamento no local da aplicação.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Os resultados de estudos de toxicidade aguda não indicaram qualquer risco de intoxicação aguda após uma única aplicação tópica de uma superdose (aplicação sobre uma área extensa sob condições favoráveis de absorção) ou ingestão oral inadvertida.

Efeitos do álcool isopropílico (um dos componentes do veículo) podem ocorrer após ingestão oral inadvertida de Advantan® solução; estes efeitos podem apresentar-se como sintomas de depressão do sistema nervoso central, mesmo com a ingestão de pequena quantidade da solução.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**





• Dermatology  
beyond the skin

## DIZERES LEGAIS

MS 1.8569.0010

**Farm. Resp.:** Patricia Racy Dias - CRF-SP 31.855

### **Advantan® creme e loção**

**Fabricado por:**

LEO Pharma Manufacturing Italy S.r.l.

Segrate, Itália

### **Advantan® solução**

**Fabricado por:**

Berlimed S.A.

Madrid, Espanha

### **Advantan® creme, loção e solução**

**Registrado por:**

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis Carlos Berrini, 1645, Cj. 71

CEP 04571-011 - São Paulo - SP

CNPJ 11.424.477/0001-10

### **Importado e comercializado por:**

LEO Pharma Ltda.

Itapevi, São Paulo

CNPJ 11.424.477/0002-00

**Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799**

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/04/2021.**



Advantan\_VPS02\_creme, loção e solução CCDS v1.0