

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Advantan, 1 mg/g, crème
Advantan, 1 mg/g, pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de crème/pommade contient 1 mg d'acéponate de méthylprednisolone (0,1 %).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème (émulsion huile dans eau, crème opaque blanche à jaunâtre)
Pommade (émulsion eau dans huile, crème opaque blanche à jaunâtre)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes :

Eczéma endogène (dermatite atopique, névrodermite), eczéma de contact, eczéma dégénératif, eczéma dyshidrosique, eczéma nummulaire, eczéma non classé, eczéma chez l'enfant.

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade ne convient pas pour le traitement de la dermatite périorale et de l'acné rosacée.

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade est indiqué pour les adultes et les enfants âgés de 4 mois et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En général, on applique sur la peau atteinte la forme d'Advantan adaptée à la pathologie, 1 fois par jour, en couche mince, que l'on fait pénétrer par un massage léger.

De manière générale, la durée d'utilisation ne peut dépasser 12 semaines chez l'adulte.

Lorsque l'utilisation prolongée d'Advantan crème entraîne un dessèchement excessif de la peau, il faut passer à une forme plus grasse (Advantan pommade).

Population pédiatrique

La sécurité d'Advantan crème/pommade n'a pas été établie chez les nourrissons âgés de moins de 4 mois.

Aucune adaptation de la dose ne s'impose lorsqu'Advantan crème/pommade est utilisé chez l'enfant. De manière générale, la durée d'utilisation ne peut dépasser 4 semaines chez l'enfant.

Mode d'administration

Usage externe.

4.3 Contre-indications

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- Processus tuberculeux et luétiques (syphilitiques) dans la région à traiter, infections virales (p.ex. varicelle, zona), acné rosacée, dermatite périorale ulcéreuse, acné vulgaire, atrophies cutanées et réactions cutanées dans la région à traiter, après une vaccination.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affections cutanées bactériennes et mycosiques, voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes ne peuvent être utilisés qu'à la posologie la plus faible possible, surtout chez les enfants, et uniquement pendant la période absolument nécessaire pour obtenir et maintenir l'effet thérapeutique souhaité.

En présence d'affections cutanées infectées d'origine bactérienne et/ou d'affections fongiques, un traitement complémentaire spécifique est requis.

Les infections cutanées locales peuvent être aggravées par l'utilisation de glucocorticoïdes topiques.

Lors de l'application sur le visage, il faut veiller à éviter tout contact entre Advantan et les yeux, des plaies ouvertes profondes ou les muqueuses.

Lorsque l'utilisation prolongée d'Advantan, 1 mg/g, crème entraîne un dessèchement excessif de la peau, il faut passer à une forme plus grasse (Advantan, 1 mg/g, pommade).

Après l'application d'Advantan pommade sur 60% de la surface cutanée, dans des conditions occlusives, on a observé une inhibition du taux de cortisol dans le plasma et un effet sur le rythme circadien au bout de 22 heures, chez des volontaires adultes en bonne santé. L'application étendue de corticostéroïdes topiques sur des surfaces cutanées importantes ou durant une période prolongée, en particulier sous pansements occlusifs, augmente considérablement le risque d'effets indésirables. Il faut éviter d'appliquer le traitement dans des conditions occlusives, sauf indication formelle. NB : les langes et les surfaces intertrigineuses peuvent également s'apparenter aux conditions occlusives.

Lors du traitement de zones cutanées importantes, la durée du traitement doit être la plus courte possible si l'on ne peut exclure totalement la possibilité d'une absorption ou d'un effet systémique.

Comme avec tous les autres glucocorticoïdes, une utilisation non judicieuse peut masquer la symptomatologie clinique.

Comme avec les corticoïdes à usage systémique, un glaucome peut également se développer avec les corticoïdes à usage externe (notamment après l'utilisation de doses élevées, l'application sur une zone étendue pendant une longue période, l'utilisation de pansements occlusifs ou l'application au niveau du contour de l'œil).

Deux excipients d'Advantan, 1 mg/g, crème (l'alcool céstéarylique et le butylhydroxytoluène) peuvent induire des réactions cutanées locales (p. ex. dermatite de contact). Le butylhydroxytoluène peut également provoquer une irritation des yeux et des muqueuses.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Advantan, 1 mg/g, crème

Certains additifs dans Advantan crème (p. ex. Adeps Solidus (matières grasses solides)) peuvent réduire l'efficacité des produits en latex, tels que les préservatifs et les diaphragmes. Ce médicament

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

contient 1,0 g d'alcool benzylique par 100 g. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et/ou une légère irritation locale.

Advantan, 1 mg/g, pommade

Certains additifs dans Advantan pommade (p. ex. cire blanche, huile de paraffine épaisse et paraffine molle blanche) peuvent réduire l'efficacité des produits en latex, tels que les préservatifs et les diaphragmes.

Population pédiatrique

Advantan ne doit pas être utilisé dans des conditions occlusives. Il faut noter que les langes peuvent produire un effet occlusif. Ce point est particulièrement pertinent, étant donné que l'utilisation d'Advantan n'est pas recommandée chez les bébés de moins de 4 mois.

Chez les enfants âgés de 4 mois à 3 ans, le rapport risque/bénéfice doit être soigneusement évalué.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction n'est connue à ce jour.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

On ne dispose pas d'informations concernant l'effet de l'acéponate de méthylprednisolone sur la fertilité.

Grossesse

On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation de l'acéponate de méthylprednisolone chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal avec l'acéponate de méthylprednisolone ont mis en évidence des effets embryotoxiques et/ou tératogènes à des doses supérieures à la dose thérapeutique (voir rubrique 5.3).

Les études épidémiologiques suggèrent qu'il pourrait exister un risque accru de becs-de-lièvre (labium leporinum) chez les nouveau-nés de femmes traitées par glucocorticostéroïdes au cours des trois premiers mois de la grossesse.

Le bec-de-lièvre est un trouble rare ; si les glucocorticostéroïdes systémiques sont tératogènes, ils peuvent induire une augmentation de 1 à 2 cas par 1 000 femmes traitées au cours de la grossesse. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de glucocorticostéroïdes topiques durant la grossesse ; toutefois, il est probable qu'ils soient associés à un risque plus faible compte tenu de la très faible disponibilité systémique des glucocorticostéroïdes appliqués par voie externe.

Chez la femme enceinte, l'indication clinique d'un traitement par Advantan crème et pommade doit être soigneusement évaluée et les risques doivent être mis en balance avec les bénéfices.

De manière générale, l'utilisation de préparations topiques contenant des corticoïdes doit être évitée pendant le premier trimestre de la grossesse. En particulier, pendant la grossesse et l'allaitement, on évitera toute utilisation sur des surfaces étendues, pendant une période prolongée ou sous pansement occlusif.

Allaitement

Chez les rats, il s'est avéré que l'acéponate de méthylprednisolone n'est quasi pas transmis aux nouveau-nés via le lait maternel. On ignore toutefois si l'acéponate de méthylprednisolone est excrété dans le lait maternel humain : il a en effet été signalé que les corticostéroïdes administrés par voie systémique sont excrétés dans le lait humain. On ignore si l'administration topique d'Advantan

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

crème/pommade peut entraîner une absorption systémique suffisante d'acéponate de méthylprednisolone pour produire des quantités détectables dans le lait maternel humain. Advantan crème/pommade sera donc administré avec prudence chez la femme qui allaite.

Les mères qui allaitent ne doivent pas appliquer le médicament sur les seins. L'utilisation sur des surfaces étendues, pendant une période prolongée ou sous pansement occlusif doit être évitée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Advantan n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques menées avec Advantan crème et pommade étaient une sensation de brûlure et un prurit au site d'application.

Les fréquences des effets indésirables observés lors des études cliniques, mentionnées dans le tableau ci-dessous, sont définies selon les conventions MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

▪ Advantan, 1 mg/g, crème

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			infection fongique de la peau	
Affections du système immunitaire		hypersensibilité au produit		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			pyodermie, crevasses cutanées, télangiectasies, atrophie cutanée, acné	vergetures, dermatite périorale, décoloration de la peau, réactions cutanées allergiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	sensation de brûlure et prurit au site d'application	peau sèche, érythème, vésicules, folliculite, éruption cutanée et paresthésies au site d'application	cellulite, œdème et irritation au site d'application	hypertrichose
Affections oculaires		Vision floue (voir rubrique 4.4)		

▪ Advantan, 1 mg/g, pommade

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence
-------------------------------	----------	--------------	-----------

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	($\geq 1/100$, < 1/10)	($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections du système immunitaire			hypersensibilité au produit
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		atrophie cutanée, ecchymoses, impétigo, peau grasse	acné, télangiectasies, vergetures, dermatite péri-orale, décoloration de la peau, réactions cutanées allergiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	sensation de brûlure et prurit au site d'application	érythème, peau sèche, vésicules, irritation, eczéma au site d'application, œdème périphérique	folliculite au site d'application, hypertrichose
Affections oculaires		Vision floue (voir rubrique 4.4)	

* Effets indésirables possibles qui n'ont pas été observés lors des études cliniques

L'application de préparations topiques contenant des corticoïdes peut induire des effets systémiques dus à l'absorption.

Le terme MedDRA le plus adapté est utilisé pour décrire une réaction donnée ainsi que ses synonymes et les affections apparentées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet : www.fagg-afmps.be
E-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Les résultats des études de toxicité aiguë n'indiquent pas qu'un risque d'intoxication aiguë soit à prévoir après l'administration externe unique d'un surdosage (administration sur une surface étendue dans des conditions augmentant l'absorption) ou en cas d'ingestion accidentelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticostéroïdes, classe 3 : puissants, code ATC : D07AC14

En cas d'administration locale, Advantan, 1 mg/ml, crème/pommade inhibe les réactions cutanées inflammatoires, allergiques et associées à l'hyperprolifération, et induit la régression des symptômes objectifs (érythème, œdème, infiltration, lichénification) et des plaintes subjectives (prurit, sensation de brûlure, douleur).

On sait que l'acéponate de méthylprednisolone se lie aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes ; c'est en particulier le cas de son principal métabolite, le 6 α -méthylprednisolone-17-propionate, qui se forme dans la peau après la scission.

Le complexe de récepteurs stéroïdiens se lie à certaines zones de l'ADN, ce qui déclenche une série d'effets biologiques.

La liaison du complexe de récepteurs stéroïdiens entraîne l'induction de la synthèse de macrocortine. La macrocortine inhibe la libération d'acide arachidonique et, partant, la formation de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines et les leucotriènes.

L'action immunosuppressive des glucocorticoïdes s'explique par l'inhibition de la synthèse de cytokines et par un effet antimitotique, non entièrement élucidé à ce jour.

Enfin, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices ou la potentialisation de l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline induisent l'activité vasoconstrictrice des glucocorticoïdes.

L'efficacité thérapeutique des formes d'administration d'AMP 0,1% en crème et pommade a été étudiée et comparée à celle des produits de référence standards dans le cadre de 21 études cliniques contrôlées menées chez 2 559 patients présentant des dermatoses inflammatoires traitées par acéponate de méthylprednisolone (AMP) en crème et pommade.

Les pourcentages moyens de réponse s'élevaient à 88,4% pour le traitement unique quotidien par l'AMP en crème, à 87,6% pour l'AMP en pommade.

Les formes d'administration d'AMP 0,1% en crème et pommade se sont avérées sûres dans la population étudiée. Aucun effet systémique délétère n'a été observé. De même, aucun problème de sécurité n'a été signalé dans le cadre de la pharmacovigilance lors d'une utilisation normale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors de l'utilisation d'acéponate de méthylprednisolone à des posologies topiques actives, l'effet systémique est minime, tant chez l'homme que chez l'animal. Après un traitement sur une surface cutanée importante, les taux plasmatiques de cortisol restent dans les limites normales, le rythme circadien du cortisol est préservé et aucune diminution de la quantité de cortisol n'est observée dans les urines de 24 heures.

L'acéponate de méthylprednisolone (AMP) est biodisponible au départ de toutes les formulations (crème, pommade). La concentration au niveau de la couche cornée et de la peau vivante diminue de l'extérieur vers l'intérieur.

L'acéponate de méthylprednisolone est hydrolysé dans l'épiderme et dans le derme pour former le métabolite principal, le 17-propionate de méthyl-6 α -prednisolone. Ce dernier se lie plus fortement au récepteur des corticoïdes que le produit mère, ce qui constitue une indication de la bioactivation de la peau.

Le degré d'absorption percutanée d'un corticostéroïde topique dépend d'une série de facteurs, à savoir : la structure chimique du corticoïde, la composition de l'excipient, la concentration du corticoïde dans l'excipient, les modalités d'application (surface traitée, durée de l'exposition, mode ouvert ou occlusif), l'état de la peau (affection cutanée légère ou sévère, zone anatomique, etc.).

La résorption percutanée de l'acéponate de méthylprednisolone a été étudiée avec la crème et la pommade chez des volontaires en bonne santé. Lors de l'application ouverte de la pommade (2 x 20 g par jour) pendant 8 jours, on a mesuré une résorption de 0,65 %, correspondant à une charge de 4 μ g/kg/jour. Sous pansement occlusif, l'application de 2 x 20 g de crème pendant 8 jours induit une

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

résorption percutanée moyenne d'environ 3 %, ce qui correspond à une charge de corticoïde systémique d'environ 20 µg/kg/jour. La résorption percutanée d'acéponate de méthylprednisolone par une peau lésée au préalable (par élimination de la couche cornée) a induit une augmentation marquée de la résorption (13-27 % de la dose). Les études chez les patients jeunes et adultes atteints de névrodermatite et de psoriasis ont montré qu'en cas d'application ouverte, la résorption percutanée est à peine plus importante ($\leq 2,5$ %) que la résorption percutanée observée chez les volontaires présentant une peau saine (0,5 à 1,5 %).

Si la couche cornée est éliminée avant l'application, les taux de corticoïdes retrouvés dans la peau sont environ 3 fois plus élevés qu'après une application sur une peau intacte.

Lorsqu'il atteint la circulation systémique, le principal produit d'hydrolyse de l'AMP, le 6 α -méthylprednisolone-17-propionate, est conjugué à l'acide glucuronique dans le foie, ce qui entraîne son inactivation.

Les métabolites de l'acéponate de méthylprednisolone (principal métabolite : glucuronide-21 du 17-propionate de 6 α -méthylprednisolone) sont principalement excrétés par voie urinaire, avec une demi-vie d'environ 16 heures. Après l'administration IV, l'élimination dans les urines et les selles de la substance marquée au C14 était complète dans un délai de 7 jours. Aucune accumulation de la substance active ou des métabolites n'a été relevée dans l'organisme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de tolérance systémique examinant l'administration sous-cutanée et dermique répétée, l'acéponate de méthylprednisolone a présenté un profil d'action typique des glucocorticoïdes. On peut en déduire qu'après une utilisation thérapeutique d'Advantan crème ou pommade, aucun autre effet indésirable n'est à prévoir, si ce n'est les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes, et ce même dans des circonstances extrêmes comme lors de l'application sur une surface étendue et/ou sous pansement occlusif.

Les études embryotoxiques conduites avec Advantan crème ou pommade ont mis en évidence des résultats typiques des glucocorticoïdes, par exemple des effets embryolétaux et/ou tératogènes dans le système testé concerné. Advantan crème ou pommade doit donc être prescrit avec prudence pendant la grossesse (**voir rubrique 4.6**).

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucun signe de génotoxicité éventuelle pour l'acéponate de méthylprednisolone.

Aucune étude de tumorigénicité spécifique n'a été menée avec l'acéponate de méthylprednisolone. Les données disponibles concernant la structure, le mécanisme de l'effet pharmacologique, ainsi que les résultats des études de tolérance systémique évaluant une administration prolongée, ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de tumeurs. Etant donné que l'application dermique d'Advantan crème et pommade n'induit pas d'effet immunosuppresseur systémique effectif dans les circonstances d'utilisation recommandées, aucun effet n'est attendu sur l'apparition de tumeurs.

Pour l'AMP et les formes d'administration semi-solides d'Advantan, les études de tolérance locale évaluant les préparations semi-solides n'ont pas mis en évidence de propriétés irritantes pour la peau, mais bien un pouvoir irritant léger à modéré pour la conjonctive du lapin. Chez le chien, une atrophie cutanée légère et réversible a été observée après un traitement topique de 3 mois par Advantan pommade.

Chez le cobaye, l'acéponate de méthylprednisolone n'a pas montré de potentiel de sensibilisation cutanée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

6.1 Liste des excipients

Crème :

Décyloléate - monostéarate de glycérol - alcool céstéarylique - adeps solidus (graisse solide) - ester triple de glycérol et d'acides gras - ester de macrogol - glycérol - édétate disodique - alcool benzylique - dibutylhydroxytoluène - eau purifiée.

Pommade :

Cire blanche - huile de paraffine épaisse et paraffine molle blanche - Dehymuls® E (Derog. 42/660) - eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade : 3 ans.

La date de péremption correspond au dernier jour du mois mentionné sur l'emballage après EXP.

6.4 Précautions particulières de conservation

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade : tubes de 15 g et 30 g

Tubes en aluminium pur, recouverts de résine époxydique sur la face intérieure, et d'une couche en polyester sur la face extérieure ; barrette scellée. Le bouchon est en polyéthylène de haute densité.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Advantan, 1 mg/g, crème/pommade peut laisser sur les vêtements des taches grasses, qui se partent toutefois facilement au lavage.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

8. NUMERO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Advantan, 1 mg/g, crème : BE159327
Advantan, 1 mg/g, pommade : BE159311

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} octobre 1992

Date de dernier renouvellement : 16 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2019