FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advantan® 0,1% Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat (0,1%).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe
Weiße bis gelbliche opake Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Advantan 0,1% Salbe wird 1-mal täglich dünn auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen und leicht eingerieben.

Erwachsene
Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen bei Erwachsenen 6 Wochen nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche
Für die Anwendung von Advantan 0,1% Salbe bei Kindern und Jugendlichen ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Im Allgemeinen sollte die Anwendungsdauer bei Kindern 3 Wochen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tuberkulöse oder syphilitische Prozesse
- Virale Infektionen (z. B. Herpes oder Varizellen)
- Rosazea
- Periorale Dermatitis
- Ulzera
- Acne vulgaris
- Atrophische Hautkrankheiten
- Impfreaktionen im Behandlungsbereich
- Bakterielle und mykotische Hauterkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucocorticoide sind nur in niedrigster Dosierung anzuwenden, insbesondere bei Kindern, und nur so lange wie es zur Erzielung und Erhaltung der gewünschten therapeutischen Wirkung unbedingt erforderlich ist.

Zusätzlich ist eine spezielle Therapie bei bakteriellen und/oder mykotischen Hautinfektionen notwendig.

Lokale Hautinfektionen können möglicherweise durch topisch applizierte Glucocorticoide verstärkt werden.

Bei Anwendung ist darauf zu achten, dass Advantan 0,1% Salbe nicht in die Augen, tiefe offene Wunden oder auf Schleimhäute gelangt.
Nach Anwendung von Advantan 0,1% Salbe auf 60% der Hautoberfläche von gesunden erwachsenen Probanden unter okklusiven Bedingungen über 22 Stunden wurde die Unterdrückung der Plasma-Cortisol-Spiegel und ein Einfluss auf den Tagesrhythmus beobachtet. Die großflächige oder lang andauernde Anwendung großer Mengen topischer Corticosteroide, insbesondere unter Okklusion, erhöht signifikant das Risiko für Nebenwirkungen. Die Anwendung unter okklusiven Bedingungen sollte vermieden werden, außer für den Fall, dass sie indiziert ist. Es ist zu beachten, dass sowohl Windeln als auch intertriginöse Bereiche okklusive Bedingungen darstellen können.
Bei der Behandlung größerer Hautflächen sollte die Anwendungsdauer möglichst kurz gehalten werden, da die Möglichkeit einer Resorption sowie systemische Wirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Wie bei allen anderen Glucocorticoiden können bei unsachgemäßer Anwendung klinische Symptome maskiert werden.

Wie von systemischen Corticoiden bekannt, kann sich auch bei Anwendung lokaler Corticoide Grüner Star (Glaukom) entwickeln (z. B. nach hoch dosierter oder großflächiger Anwendung über einen längeren Zeitraum, nach Verwendung von Okklusivverbänden oder nach Anwendung auf der Haut in Augennähe).

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Bei der Behandlung mit Advantan 0,1% Salbe im Genital- oder Analbereich kann es wegen der sonstigen Bestandteile Paraffin und Vaselin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit der Kondome kommen.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Advantan 0,1% Salbe sollte nicht unter okklusiven Bedingungen angewendet werden. Es ist zu beachten, dass Windeln wie ein Okklusivverband wirken können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Advantan 0,1% Salbe bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien mit Methylprednisolonaceponat haben embryotoxische und/oder teratogene Wirkungen bei Dosen, die die therapeutischen Dosen übersteigen, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Daten aus epidemiologischen Studien lassen vermuten, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten bei Neugeborenen besteht, deren Mütter im ersten Trimenon mit systemischen Glucocorticoiden behandelt wurden.
Die klinische Indikation für die Anwendung von Advantan 0,1% Salbe während der Schwangerschaft sollte sorgfältig geprüft und das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss abgewogen werden.
Grundsätzlich sollten im ersten Trimenon keine corticoidhaltigen Zubereitungen zum topischen Gebrauch angewendet werden. Vor allem sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit die Anwendung auf größeren Flächen, über längere Zeiträume oder die Anwendung von okklusiven Verbänden vermieden werden.

Stillzeit
Untersuchungen an Ratten zeigten praktisch keinen Übergang von Methylprednisolonaceponat durch die Muttermilch auf das Neugeborene. Es ist allerdings nicht bekannt, ob Methylprednisolonaceponat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Nach systemischer Verabreichung von Corticosteroiden an stillende Frauen wurde die Ausscheidung in die Muttermilch beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die topische Anwendung von Advantan 0,1% Salbe in einer ausreichend hohen systemischen Resorption resultiert, um detektierbare Mengen in menschlicher Muttermilch nachzuweisen.
Daher sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Advantan 0,1% Salbe bei stillenden Frauen angewendet wird.
Bei stillenden Frauen darf Advantan 0,1% Salbe nicht im Brustbereich angewendet werden. Vor allem darf keine Anwendung auf größeren Flächen, die Anwendung über längere Zeiträume oder die Anwendung von okklusiven Verbänden während der Stillzeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität
Es sind keine Daten über den Einfluss von Methylprednisolonaceponat auf die Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Advantan 0.1% Salbe hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen nach der Anwendung von Advantan 0,1% Salbe Brennen und Juckreiz an der Applikationsstelle.

Nebenwirkungen wurden in der entsprechenden Kategorie nach der gepoolten Analyse von klinischen Studien aufgenommen. Häufigkeiten werden gemäß der MedDRA- Konvention definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautatrophie, Ekchymose, Impetigo, fettige Haut	Akne, Tele-angiektasien, Striae, periorale Dermatitis, Hautverfärbung, allergische Haut-reaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Applikationsstelle: Brennen und Juckreiz	An der Applikationsstelle: Erythem,Trocken-heit, Bläschen, Reizung, Ekzem, peripheres Ödem	Hypertrichose An der Applikationsstelle: Follikulitis

*Mögliche Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden.

Es kann zu systemischen Effekten infolge Resorption nach topischer Anwendung von corticoidhaltigen Arzneimitteln kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ergebnisse aus akuten Toxizitätsstudien zeigen, dass kein akutes Intoxikationsrisiko nach einmaliger dermaler Applikation einer Überdosis (großflächige Anwendung unter günstigen Resorptionsbedingungen) oder einer versehentlichen oralen Einnahme besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III), ATC-Code: D07AC 14

Advantan 0,1% Salbe hemmt nach lokaler Anwendung entzündliche, allergische und mit Hyperproliferation einhergehende Hautreaktionen und führt zur Rückbildung der objektiven Symptome (Rötung, Ödem, Nässen) und der subjektiven Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerz).Sicher ist, dass Methylprednisolonaceponat (MPA) selbst und besonders gut der nach der Spaltung des Esters in der Haut entstehende Hauptmetabolit 6α-Methylprednisolon-17-propionat an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor gebunden werden.
Der Steroid-Rezeptor-Komplex bindet an bestimmte Bereiche der DNA und löst dadurch eine Serie biologischer Effekte aus.
Durch die Bindung des Steroid-Rezeptor-Komplexes kommt es zur Induktion der Macrocortinsynthese. Macrocortin hemmt die Freisetzung von Arachidonsäure und damit die Entstehung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene.

Die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide kann mit einer Hemmung der Zytokin-Synthese und einem bisher nicht gut verstandenen mitosehemmenden Effekt erklärt werden.
Die Hemmung der Synthese der vasodilatierenden Prostaglandine bzw. die Potenzierung des vasokonstriktiven Effektes des Adrenalins führen schließlich zur vasokonstriktiven Wirkung der Glucocorticosteroide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolonaceponat (MPA) wird aus der Advantan 0,1% Salbe verfügbar. Die Wirkstoffkonzentration in Hornschicht und lebender Haut nimmt von außen nach innen hin ab.
MPA wird in Epidermis und Dermis zu dem Hauptmetaboliten 6α-Methylprednisolon-17-propionat hydrolysiert. Dieser bindet stärker an den Corticoidrezeptor, was auf eine „Bioaktivierung" in der Haut hinweist.
Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der perkutanen Resorption eines topischen Corticoids hängt von einer Reihe von Faktoren ab: der chemischen Struktur des Wirkstoffs, der Zusammensetzung der Zubereitung, der Konzentration des Wirkstoffs in der Zubereitung, den Expositionsbedingungen (behandelte Fläche, Dauer der Anwendung, offen/okklusiv) und dem Hautzustand (Art und Schweregrad der Hauterkrankung, Applikationsstelle etc.).
Die Resorption von MPA durch die Haut nach Anwendung von Advantan 0,1% Salbe wurde an gesunden Probanden untersucht. Nach offener Applikation von Advantan 0,1% Salbe (2 x täglich 20 g) über 8 Tage war die perkutane Resorption 0,65% entsprechend einer systemisch bioverfügbaren Corticoid-Tagesdosis von 4 µg/kg/Tag. Die perkutane Resorption von MPA durch die zuvor durch Entfernung der Hornschicht abgetragene Haut war deutlich erhöht (ca. 13% der Dosis).
Nach dem Erreichen der systemischen Zirkulation wird das primäre Hydrolyseprodukt von MPA, 6α-Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glucuronsäure konjugiert und dadurch inaktiviert.
Die Metaboliten von MPA (Hauptmetabolit: 6α-Methylprednisolon-17-propionat-21-glucuronid) werden hauptsächlich über den Harn mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden ausgeschieden. Nach i.v. Applikation war die Exkretion in Harn und Stuhl innerhalb von 7 Tagen vollständig. Eine Anreicherung von Wirkstoff oder Metaboliten im Organismus findet nicht statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Verträglichkeitsstudien nach wiederholter subkutaner und dermaler Anwendung von Methylprednisolonaceponat (MPA) zeigten das Wirkprofil eines typischen Glucocorticoids. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass nach therapeutischer Anwendung von Advantan 0,1% Salbe keine anderen Nebenwirkungen als jene zu erwarten sind, die typisch für Glucocorticoide sind, selbst unter extremen Bedingungen wie großflächige Applikation und/oder Okklusion.
Embryotoxizitätsstudien mit Advantan 0,1% Salbe führten zu Ergebnissen, die typisch für Glucocorticoide sind, d.h. bei entsprechenden Prüfsystemen werden embryoletale und/oder teratogene Wirkungen induziert. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sollte Advantan 0,1% Salbe während der Schwangerschaft nur mit besonderer Vorsicht verordnet werden. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sind zusammengefasst unter Abschnitt 4.6.
Weder *in-vitro* Untersuchungen auf Genmutationen in Bakterien und Säugetierzellen noch *in-vitro* und *in-vivo* Untersuchungen auf Chromosomen- und Genmutationen haben einen Hinweis auf ein genotoxisches Potential von MPA ergeben.
Spezifische Tumorigenitätsstudien wurden mit MPA nicht durchgeführt. Die Kenntnis bezüglich der Struktur, des pharmakologischen Wirkmechanismus und der Ergebnisse aus systemischen Verträglichkeitsstudien nach Langzeitanwendung zeigen keine Zunahme des Risikos für Tumoren. Da eine systemisch wirksame Immunsuppression durch dermale Applikation von Advantan 0,1% Salbe unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen nicht erreicht wird, ist kein Einfluss auf das Auftreten von Tumoren zu erwarten.
In Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von MPA und Advantan 0,1% Salbe auf Haut und Schleimhaut wurden keine Befunde erhoben, die über das Ausmaß der bekannten topischen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden hinausgehen.

An der Haut des Meerschweinchens zeigte MPA kein sensibilisierendes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dioctadecylcitrat - Pentaerythritoldicocoat[3-hydroxy-3,4-bis(octadecyloxycarbonyl)butanoat] - Bienenwachs - Aluminiumstearat - Gemisch
Dickflüssiges Paraffin
Gebleichtes Wachs
Gereinigtes Wasser
Weißes Vaselin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch der Tube ist Advantan 0,1% Salbe 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Tuben mit Schraubverschlüssen aus Polyethylen

Packungsgrößen:
15 g Salbe
25 g Salbe
50 g Salbe
100 g Salbe
10 x 50 g Salbe
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

22296.00.01
22299.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22296.00.01

Datum der Erteilung der Zulassung	30. September 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung	9. Juli 2008

22299.00.01

Datum der Erteilung der Zulassung:	30.September 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	24. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig