

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advantan® 0,1% - Salbe

2. qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

weiße bis gelbliche, opake Salbe (w/o Emulsion)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hauterkrankungen, die auf eine lokale Glucokortikoidtherapie ansprechen.

Allergische und ekzematöse Erkrankungen der Haut wie:

Atopische Dermatitis (endogenes Ekzem, Neurodermitis); Kontaktekzem; degeneratives, seborrhoisches, dyshidrotisches, vulgäres Ekzem; Intertrigo, Anal- und Genitalekzem, nummulares Ekzem.

Weitere Indikationen für Steroidbehandlungen wie:

Lichen ruber planus et verrucosus, Lupus erythematodes chronicus discoides, nicht infizierte Insektenstiche mit starker Ödembildung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Advantan Salbe wird topisch verwendet und 1mal täglich auf die betroffenen Hautpartien dünn aufgetragen und leicht eingerieben.

Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen bei Erwachsenen 12 Wochen nicht überschreiten.

Pädiatrische Bevölkerung

Die Unbedenklichkeit von Advantan Salbe bei Säuglingen unter 4 Monaten ist bisher nicht erwiesen.

Eine Dosisanpassung bei der Anwendung von Advantan - Salbe an Säuglingen, Kindern und Jugendlichen ist nicht erforderlich.

Die Anwendungsdauer bei Kindern sollte im Allgemeinen 4 Wochen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tuberkulose und luetische Prozesse im Behandlungsbereich; Viruserkrankungen (z.B. Varicellae, Herpes), Rosacea, periorale Dermatitis, Ulcera, Acne vulgaris, Hautatrophien und Vakzinationsreaktionen im Behandlungsbereich.

Bei bakteriell und mykotisch infizierten Hautkrankheiten siehe Punkt 4.4.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glukokortikoide sind, vor allem bei Kindern, nur so lange und nur in so niedriger Dosierung anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung der gewünschten therapeutischen Wirkung unbedingt erforderlich ist.)

Die Gefahr lokaler Hautinfektionen kann unter der topischen Anwendung von Glukokortikoiden erhöht sein.

Bei bakteriellen Hauterkrankungen und/oder Mykosen ist zusätzlich eine spezifische Therapie erforderlich.

Bei der Anwendung ist darauf zu achten, dass die Salbe nicht mit den Augen, tiefen offenen Wunden oder Schleimhäuten in Kontakt kommt.

Advantan Salbe darf nicht auf großen Hautflächen angewandt werden (mehr als 40% der Körperoberfläche).

Nach Anwendung von Advantan - Salbe auf 60 % der Hautoberfläche über 22 Stunden unter Okklusivverbänden wurden an gesunden erwachsenen Probanden eine Suppression der Plasmacortisolspiegel und eine Beeinflussung des zirkadianen Rhythmus beobachtet.

Die extensive großflächige oder langandauernde Anwendung topischer Kortikosteroide erhöht insbesondere unter Okklusion signifikant das Risiko für Nebenwirkungen.

Behandlungen unter Okklusivverbänden sollten vermieden werden, außer wenn indiziert. Es ist zu beachten, dass Windeln sowie intertriginöse Bereiche wie ein Okklusivverband wirken können.

Bei der Behandlung großer Hautareale sollte die Anwendungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden, da die Möglichkeit einer Resorption oder systemische Effekte nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Bei unsachgemäßer Behandlung kann, wie bei allen anderen Glukokortikoiden auch, die klinische Symptomatik maskiert werden.

Wie von systemischen Kortikoiden bekannt, kann sich auch bei Anwendung lokaler Kortikoide ein Glaukom entwickeln (z. B. nach hochdosierter oder großflächiger Anwendung über einen längeren Zeitraum, nach Anwendung von Okklusivverbänden oder nach Applikation auf der Haut in Augennähe).

Einige der sonstigen Bestandteile (dickflüssiges Paraffin, weißes Vaseline, gebleichtes Wachs) in Advantan Salbe können die Wirksamkeit von Latexprodukten, wie z.B. Kondomen und Diaphragmen, beeinträchtigen.

Pädiatrische Bevölkerung

Advantan Creme sollte nicht unter Okklusivbedingungen angewendet werden. Es ist zu beachten, dass Windeln wie ein Okklusivverband wirken können.

Eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung ist im Falle von Kindern zwischen 4 Monaten und 3 Jahren erforderlich.

Sehstörungen

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine Wechselwirkungen bekannt.

4.6. Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Methylprednisolonacetat auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Advantan - Salbe bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Methylprednisolonaceponat haben bei Dosierungen, die die therapeutische Dosis überschritten, embryotoxische und/oder teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Zahlreiche epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten bei Neugeborenen besteht, deren Mütter im ersten Trimenon mit systemischen Glukokortikoiden behandelt wurden.

Die klinische Indikation zur Behandlung mit Advantan Salbe muss sorgfältig überprüft werden und die Vorteile gegenüber den Risiken bei Schwangeren abgewogen werden.

Im Allgemeinen sollten im ersten Trimenon einer Schwangerschaft keine kortikoidhaltigen Zubereitungen zur topischen Anwendung gelangen.

Insbesondere ist eine großflächige oder langfristige Applikation sowie die Anwendung von Okklusivverbänden während der Schwangerschaft und Stillzeit zu vermeiden.

Stillzeit

An Ratten zeigte sich so gut wie kein Übergang von Methylprednisolonaceponat über die Muttermilch in die Neugeborenen. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Methylprednisolonaceponat in die menschliche Muttermilch übergeht, da Berichte über ein Auftreten von systemisch verabreichten Kortikosteroiden in der menschlichen Muttermilch vorliegen. Es ist nicht bekannt, ob die topische Verabreichung von Advantan - Salbe eine ausreichende systemische Resorption von Methylprednisolonaceponat zur Folge hat, um nachweisbare Mengen in der menschlichen Muttermilch zu ergeben. Deshalb sollte Advantan - Salbe bei stillenden Frauen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei stillenden Müttern darf Advantan – Salbe nicht im Brustbereich angewendet werden. Eine großflächige oder langfristige Applikation sowie die Anwendung von Okklusivverbänden sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4.).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Advantan Creme und Salbe waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Brennen und Pruritus an der Applikationsstelle.

Bei der Advantan Fettsalbe wurden am häufigsten Follikulitis und Brennen an der Applikationsstelle beobachtet.

Nebenwirkungen wurden in der entsprechenden Kategorie nach der gepoolten Analyse von klinischen Studien aufgenommen.

Häufigkeiten werden gemäß der MedDRA Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Applikationsstelle: Brennen, Pruritus	An der Applikationsstelle: Erythem, Trockenheit, Bläschen, Reizung, Ekzem, Peripheres Ödem	Follikulitis, Hypertrichose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautatrophie, Ekchymose, Impetigo, fettige Haut	Teleangiektasie, Hautstriae, periorale Dermatitis, Hautverfärbung, allergische Hautreaktionen, Akne
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)

* mögliche Nebenwirkungen wurden nicht in Studien beobachtet

Systemische Effekte können infolge einer Resorption nach Auftragen topischer Zubereitungen, die Kortikosteroide enthalten, auftreten.

Der geeignetste MedDRA Begriff (MedDRA 11.1) wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und Begleiterscheinungen zu beschreiben.

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 über das folgende nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Ergebnisse aus Studien zur akuten Toxizität zeigen, dass kein akutes Intoxikationsrisiko nach einmaliger dermaler Applikation einer Überdosis (großflächige Applikation unter günstigen Resorptionsbedingungen) oder einer versehentlichen oralen Einnahme zu erwarten ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)

ATC Code: D07AC 14

Advantan – Salbe hemmt nach lokaler Anwendung entzündliche, allergische und mit Hyperproliferation einhergehende Hautreaktionen und führt zur Rückbildung objektiver Symptome (Erythem, Ödem, Nässen) und subjektiver Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerz).

Es ist bekannt, dass Methylprednisolonaceponat selbst an den intrazellulären Glukokortikoidrezeptor bindet und dies trifft auch besonders für seinen Hauptmetaboliten 6 α - Methylprednisolon-17-propionat zu, der nach Spaltung in der Haut entsteht.

Der Steroidrezeptorkomplex bindet an bestimmte Bereiche der DNA und löst dadurch eine Reihe biologischer Effekte aus.

Durch die Bindung des Steroidrezeptorkomplexes kommt es zur Induktion der Macrocortinsynthese. Macrocortin hemmt die Freisetzung von Arachidonsäure und damit die Entstehung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen.

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide kann durch die Hemmung der Zytokinsynthese und einem bis jetzt noch nicht vollständig verstandenen mitosehemmenden Effekt erklärt werden.

Die Hemmung der Synthese von vasodilatierenden Prostaglandinen bzw. die Potenzierung des vasokonstriktorischen Effektes des Epinephrins führen schließlich zur vasokonstriktorischen Wirkung der Glukokortikoide.

Eine weder nässende noch sehr trockene Beschaffenheit der Haut erfordert ein ausgewogenes Fett- und Wasserverhältnis der Grundlage. Advantan 0,1% - Salbe fettet die Haut leicht, ohne Wärme und Flüssigkeit zu speichern. Advantan 0,1% - Salbe hat von den 3 Zubereitungen das breiteste Anwendungsgebiet.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolonaceponat (MPA) wird in der Haut aus allen Rezepturen (Creme, Salbe, Fettsalbe) freigesetzt. Die Konzentration im Stratum corneum und in lebender Haut nimmt von außen nach innen hin ab.

Methylprednisolonaceponat wird in der Epidermis und Dermis zum Hauptmetaboliten 6 α -Methylprednisolon-17-propionat hydrolysiert. Dieser bindet stärker an den Kortikoidrezeptor als die Ausgangsverbindung, was auf eine „Bioaktivierung“ in der Haut hinweist.

Das Ausmaß der perkutanen Resorption eines topischen Kortikoids hängt von mehreren Faktoren ab: der chemischen Struktur der Verbindung, der Zusammensetzung des Vehikels,

der Konzentration der Verbindung im Vehikel, den Applikationsbedingungen (behandelte Fläche, Dauer der Exposition, offen / okklusiv) und der Hautbeschaffenheit (Art und Schwere der Hautreaktionen, Körperregion, etc.).

Die perkutane Resorption von Methylprednisolonaceponat aus der Salbe wurde an gesunden Probanden untersucht. Die perkutane Resorption nach offener Applikation der Advantan Salbe (2 x 20 g täglich) über 8 Tage betrug 0,65%, was einer Kortikoidbelastung von 4 µg/kg/Tag entspricht.

Die perkutane Resorption von Methylprednisolonaceponat durch geschädigte Haut nach Entfernen der Hornschicht hatte eine deutlich höhere Resorption (13 - 27% der Dosis) zur Folge.

Nach Erreichen der systemischen Zirkulation wird das primäre Hydrolyseprodukt von Methylprednisolonaceponat, 6 α -Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glucuronsäure konjugiert und in der Folge inaktiviert. Die Metaboliten von Methylprednisolonaceponat (Hauptmetabolit: 6 α -Methylprednisolon-17-propionat-21-glukuronid) werden hauptsächlich über die Niere mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden ausgeschieden. Nach i.v. Applikation war die Exkretion über Urin und Faeces innerhalb von 7 Tagen vollständig. Eine Anreicherung von Wirkstoff oder Metaboliten im Organismus findet nicht statt.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In systemischen Verträglichkeitsprüfungen nach wiederholter subkutaner und dermaler Verabreichung zeigte MPA das Wirkungsprofil eines typischen Glukokortikoides. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass nach therapeutischer Anwendung von Advantan Salbe selbst unter extremen Bedingungen wie großflächiger Applikation und/oder Okklusion keine anderen als die für Glukokortikoide typischen Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Untersuchungen zur Embryotoxizität mit Advantan – Salbe führten zu Ergebnissen, wie sie für Glukokortikosteroide charakteristisch sind, d. h. zur Induktion von embryoletalen und/oder teratogenen Wirkungen im entsprechenden Testsystem. Angesichts dieser Befunde ist Advantan – Salbe während der Schwangerschaft mit Vorsicht zu verschreiben. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sind im Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“ zusammengefasst.

Weder In-vitro-Untersuchungen zur Erfassung von Genmutationen an Bakterien und Säugerzellen noch In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Erfassung von Chromosomen- und Genmutationen ergaben Hinweise auf ein genotoxisches Potential von MPA.

Spezielle Tumorigenitätsstudien wurden mit MPA nicht durchgeführt. Aufgrund der Kenntnisse über die Struktur und den pharmakologischen Wirkmechanismus sowie der Ergebnisse aus systemischen Verträglichkeitsprüfungen mit Langzeitanwendung ergeben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko einer Tumorbildung. Da keine systemisch wirksame immunsuppressive Exposition nach dermaler Verabreichung von Advantan – Salbe unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erreicht wird, ist kein Einfluss auf das Auftreten eines Tumors zu erwarten.

Lokale Verträglichkeitsprüfungen von Methylprednisolonaceponat und Advantan-Formulierungen haben auf der Haut und der Schleimhaut keine anderen Ergebnisse als die von Glukokortikoiden bekannten topischen Nebenwirkungen ergeben.

Methylprednisolonaceponat zeigte kein Sensibilisierungspotential auf der Haut von Meerschweinchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

gebleichtes Wachs
dickflüssiges Paraffin
Dehymuls E
weißes Vaseline
gereinigtes Wasser

6.2. Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tuben: 3 Jahre
Tiegel: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Tuben:

Nicht über 25°C lagern

Für Tiegel:

Nicht über 25°C lagern

Den Tiegel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen innerhalb von 3 Monaten aufbrauchen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus reinem Aluminium, Innenschicht aus Epoxydharz, Außenschicht auf Polyesterbasis, heißsiegelfähiger Lack auf Polyamidbasis im Tubenfalz. Schraubkappe aus Polyethylen mit hoher Dichte.

Tiegel mit 300 g aus Kunststoff, Polypropylen weiß, Dichtscheibe aus Polypropylen, transparent und Schraubkappe aus Polypropylen, gelb.

Packungsgrößen: Tuben zu 15 g und 30g
 Tiegel zu 300 g

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

1-19576

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.12.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten