

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advantan - dermatologische Lösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat (entspricht 0,1% (w/v) Methylprednisolonaceponat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Lösung zur Anwendung auf der Kopfhaut

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von entzündlichen und juckenden Dermatosen der behaarten Kopfhaut wie z. B. atopische Dermatitis (endogenes Ekzem, Neurodermitis); seborrhoisches Ekzem, Kontaktekzem; nummuläres Ekzem, vulgäres Ekzem.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Advantan Lösung wird topisch verwendet und 1mal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetropft und leicht eingerieben.

Die Anwendungsdauer sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

#### Pädiatrische Bevölkerung

Die Unbedenklichkeit von Advantan Lösung ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten vorhanden.

#### 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 Zoster) Rosacea, periorale Dermatitis 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 nur so lange und nur in so niedriger Dosierung anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes 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 Lösung nicht mit den Augen oder tiefen offenen Wunden in Kontakt kommt.

Advantan Lösung ist leicht entzündlich; sie sollte nicht in der Nähe von offenen Flammen angewandt werden.

Nach Anwendung von Advantan 0,1% - (als 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 langdauernde Anwendung topischer Kortikosteroide erhöht, insbesondere unter Okklusion, das Risiko von Nebenwirkungen beträchtlich. Behandlungen unter Okklusivverband sollten vermieden werden, ausser wenn indiziert. Es ist zu beachten, dass Windeln sowie intertriginöse Bereiche wie ein Okklusivverband wirken können.

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).

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.

#### Pädiatrische Bevölkerung

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

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Advantan - Lösung bei Kindern vor.

#### 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 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 Lösung 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 Lösung eine ausreichende systemische Resorption von Methylprednisolonaceponat zur Folge hat, um nachweisbare Mengen in der menschlichen Muttermilch zu ergeben. Deshalb sollte Advantan bei stillenden Frauen mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

#### **4.8. Nebenwirkungen**

In klinischen Studien war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung Brennen 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 ( $\geq 1/10$ ); 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). Nebenwirkungen wurden in der entsprechenden Kategorie nach der gepoolten Analyse von klinischen Studien aufgenommen. Häufigkeiten werden gemäß der MedDRA Konvention definiert

| <b>Systemorganklassen</b>                                           | <b>Häufig</b>                     | <b>Gelegentlich</b>                                                                                                       | <b>Nicht bekannt*</b>                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Brennen an der Applikationsstelle | An der Applikationsstelle:<br>Pruritus ,<br>Schmerzen,<br>Follikulitis,<br>Wärmegefühl,<br>Trockenheit,<br>Reizung, Ekzem | Bläschen, Erythem,<br>Hypertrichose                                                                                                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                   | Seborrhoe capitis,<br>Haarausfall                                                                                         | Akne,<br>Teleangiiektasie,<br>Hautatrophie,<br>Hautstriae, periorale<br>Dermatitis,<br>Hautverfärbung,<br>allergische<br>Hautreaktionen |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                            |                                   |                                                                                                                           | Verschwommenes Sehen (siehe auch 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**

Aufgrund der Ergebnisse aus akuten Toxizitätsprüfungen mit Methylprednisolonaceponat ist nach einmaliger dermalen Verabreichung einer Überdosis (großflächige Auftragung unter

Verhältnissen, welche die Resorption begünstigen) nicht mit einem akuten Vergiftungsrisiko zu rechnen. Nach versehentlicher oraler Einnahme von Advantan - Lösung sind Effekte des Grundlagenbestandteils Isopropanol zu erwarten, welche sich schon ab Mengen von einigen Millilitern als Symptome einer ZNS-Depression äußern können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)

ATC Code: D07AC 14

Advantan - Lösung 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  $\alpha$  - 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 Macro cortinsynthese. Macro cortin 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 vasokonstriktorisches Effektes des Epinephrins führen schließlich zur vasokonstriktorisches Wirkung der Glukokortikoide.

### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Methylprednisolonaceponat (MPA) wird nach Applikation der Lösung in der Haut freigesetzt. Die Konzentration im Stratum corneum und in lebender Haut nimmt von außen nach innen hin ab.

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

Geschwindigkeit und Ausmaß der perkutanen Resorption eines Kortikoids wie MPA hängen von einer Reihe von Faktoren ab, zu der die chemische Struktur der Verbindung, die Zusammensetzung der Grundlage, die Konzentration des Wirkstoffs in der Grundlage und die Expositionsbedingungen (Dosis pro Fläche, Expositionsdauer, offene oder okklusive Anwendung) sowie der Hautzustand (Art und Schwere der Hauterkrankung, anatomischer Lage etc.) gehören.

Untersuchungen zur perkutanen Resorption von Methylprednisolonaceponat aus Advantan - Lösung wurden nach einmaliger Applikation an gesunden Probanden sowie nach einmal

täglicher Applikation für 4 Wochen an Patienten mit Psoriasis capitis durchgeführt. Dabei wurden  $\leq 5$  ml Advantan - Lösung einmal täglich auf die Kopfhaut appliziert.

In keiner der Studien wurde eine systemische Arzneimittelexposition festgestellt. Ausgehend von der Nachweisgrenze wurde abgeschätzt, dass die perkutane Resorption von MPA aus der Advantan 0,1% - Lösung auf der Kopfhaut unter 10% betrug, was einer Kortikoidbelastung von weniger als 4-7  $\mu\text{g/kg/Tag}$  entspricht.

Nach Erreichen der systemischen Zirkulation wird das primäre Hydrolyseprodukt von MPA, 6 $\alpha$ -Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glukuronsäure konjugiert und dadurch inaktiviert.

Die Metaboliten von MPA (Hauptmetabolit: 6 $\alpha$ -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 dermalen Verabreichung zeigte MPA das Wirkungsprofil eines typischen Glukokortikoides. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass nach therapeutischer Anwendung von Advantan - Lösung 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 - Lösung 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 - Lösung 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 dermalen Verabreichung von Advantan - Lösung unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erreicht wird, ist kein Einfluss auf das Auftreten eines Tumors zu erwarten.

In Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von MPA auf Haut und Schleimhaut wurden keine Befunde erhoben, die über das Ausmaß der bekannten topischen Nebenwirkungen von Glukokortikoiden hinausgehen. Aufgrund experimenteller Ergebnisse sind keine Reizwirkungen durch Advantan - Lösung auf der Haut zu erwarten. Ein Kontakt mit den Augen sollte wegen der bekannten Reizwirkung des Grundlagenbestandteils Isopropanol auf die Schleimhaut vermieden werden.

MPA zeigte kein Sensibilisierungspotential auf der Haut von Meerschweinchen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

**6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Isopropylmyristat  
Isopropylalkohol

**6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Nach Anbruch 40 Tage haltbar.

**6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Leicht entzündlich

**6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Mehrfach-Dosis-Behältnis (Schraubflasche mit Tropfeinsatz) aus weiß eingefärbtem Polyethylen.

Packungsgrößen: Flaschen zu 15 ml, 20 ml, 30 ml und 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

**6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-21795

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.2. 1997  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.11.2001

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2019

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

NR, apothekenpflichtig