

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advantan Milch 0,1% Emulsion zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Anwendung auf der Haut
(Öl in Wasser-Emulsion, weiße, undurchsichtige Emulsion)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere akute exogene Ekzeme (allergische Kontaktdermatitis, irritative Kontaktdermatitis, nummulares Ekzem, dyshidrotisches Ekzem, Ekzema vulgare) und endogene Ekzeme (atopische Dermatitis, Neurodermitis), stark entzündetes seborrhoisches Ekzem.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Anwendungsdauer bei Erwachsenen sollte im Allgemeinen 2 Wochen nicht überschreiten.

Bei stark entzündetem seborrhoischem Ekzem sollten die betroffenen Flächen im Gesicht nicht länger als 1 Woche behandelt werden.

Wenn unter der Anwendung von Advantan Milch die Haut zu stark austrocknet, wird abhängig vom individuellen Hauttyp eine zusätzliche indifferente Therapie (W/O-Emulsion oder Einphasenfettsalbe) zum Auffetten der Haut empfohlen.

Pädiatrische Bevölkerung

Eine Dosisanpassung bei der Anwendung von Advantan Milch bei Säuglingen ab 4 Monaten oder älter, Kindern und Jugendlichen ist nicht erforderlich.

Die Therapie ist bei Kindern prinzipiell auf möglichst kurze Zeiträume zu beschränken.

Die Sicherheit von Advantan Milch bei Säuglingen unter 4 Monaten ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.3. Gegenanzeigen

Advantan Milch darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, tuberkulösen oder luetischen Prozessen sowie Virose (z. B. Herpes, Varicellae), Rosacea, perioraler Dermatitis, Ulcera, Acne vulgaris, Hautatrophien und Vakzinationsreaktionen im Behandlungsbereich.

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, insbesondere bei Kindern, wie es zur Erzielung und Erhaltung der gewünschten therapeutischen Wirkung unbedingt erforderlich ist.

Bei bakteriell infizierten Hautkrankheiten und/oder Pilzbefall ist eine zusätzliche spezifische Therapie erforderlich.

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

Wie bei allen anderen Glukokortikoiden kann bei unsachgemäßer Anwendung die klinische Symptomatik maskiert werden.

Bei der Anwendung ist darauf zu achten, dass Advantan Milch nicht in die Augen, auf tiefe offene Wunden und Schleimhäute gelangt.

Advantan Milch darf nicht auf große Hautflächen angewandt werden (mehr als 40% der Körperoberfläche)

Nach Anwendung von MPA (Advantan 0,1%) Salbe auf 60 % der Hautoberfläche über 22 Stunden unter Okklusivverbänden wurde 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. Eine Behandlung unter Okklusivverbänden sollte 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 größerer Flächen sollte die Anwendungsdauer, möglichst kurzgehalten werden, da die Möglichkeit einer Resorption sowie systemische Wirkungen des Glukokortikoids nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Ein Bestandteil (Hartfett) kann die Wirksamkeit von Latexprodukten wie Kondome und Diaphragmen beeinträchtigen.

Dieses Medikament enthält 1,25 g Benzylalkohol pro 100 g. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und/oder leichte lokale Reizungen verursachen.

Pädiatrische Bevölkerung

Advantan Milch sollte nicht unter Okklusivbedingungen abgewendet werden. Es ist zu beachten, dass Windeln wie ein Okklusivverband wirken können. Dies ist insbesondere zutreffend, da Advantan Milch nicht bei Säuglingen unter 4 Monaten empfohlen wird.

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 bekannt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft, und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Advantan Milch bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Methylprednisolonaceponat haben embryotoxische und/oder teratogene Wirkungen bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, gezeigt (siehe Punkt 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 Milch 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 Milch eine ausreichende systemische Resorption von Methylprednisolonaceponat zur Folge hat, um nachweisbare Mengen in der menschlichen Muttermilch zu ergeben. Deshalb sollte Advantan Milch bei stillenden Frauen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei stillenden Müttern sollte Advantan Milch nicht im Brustbereich angewendet werden. Insbesondere ist eine großflächige oder langfristige Applikation sowie die Anwendung von Okklusivverbänden zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Advantan Milch 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).

Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	nicht bekannt*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen an der Applikationsstelle	An der Applikationsstelle: Schmerzen, Vesikel, Pruritus, Bläschen, Erosion	An der Applikationsstelle: Trockenheit, Erythem, Follikulitis, Hypertrichose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ekzeme, Hautexfoliation, Hautfissuren	Akne, Telangiektasie, Hautatrophie, Hautstriae, periorale Dermatitis, Hautverfärbung
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4.)

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

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 akuten Toxizitätsstudien mit Methylprednisolonaceponat zeigen, dass kein akutes Intoxikationsrisiko nach einmaliger dermaler Applikation einer Überdosis

(großflächige Applikation 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.

Wirkmechanismus

Advantan Milch 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).

Pharmakodynamische Wirkungen

Es ist bekannt, dass Methylprednisolonaceponat selbst an den intrazellulären Glukokortikoidrezeptor bindet und das trifft besonders auf den Hauptmetabolit 6 α - Methylprednisolon-17-propionat zu, der nach Spaltung des Esters in der Haut entsteht.

Der Steroidrezeptorkomplex bindet an bestimmte Bereiche der DNA und löst dadurch eine Serie 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 Prostaglandine und Leukotriene.

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide kann durch die Hemmung der Zytokinsynthese und einem bis jetzt nicht so 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 Glukokortikosteroide.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 5 klinischen Studien wurden insgesamt 716 Patienten im Alter von 4 Monaten bis 95 Jahren mit Advantan Milch behandelt. Der Hauptwirksamkeitsparameter war die Reduktion des Total Symptom Score der ausgewählten objektiven Symptome Erythema, Ödeme, Vesikel, Bläschen, Nässen und Jucken über die Studienperiode.

Der therapeutische Gesamterfolg (vollständige Heilung und deutliche Verbesserung) in den klinischen Studien, in denen Advantan Milch einmal täglich bei unterschiedlichen Arten von Ekzemen verabreicht wurde, reichte von 82,5% bis 88,9% (im Durchschnitt 85%).

Nebenwirkungen traten bei 5% der Patienten, die einmal täglich mit MPA behandelt wurden, auf. Die auftretenden Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer.

Pädiatrische Population

Advantan Milch einmal täglich verabreicht wurde über einen Zeitraum von 2 Wochen an 73 Kindern im Alter von 4 Monaten bis 14 Jahren untersucht. Der therapeutische Gesamterfolg betrug 88,9%. Die Sicherheit bei Kindern war gleich der bei Erwachsenen im Hinblick auf die Art der Nebenwirkungen und deren Häufigkeit, so weit dies bei der wesentlich geringeren Population abschätzbar ist.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolonaceponat wird aus der Grundlage verfügbar. Die Konzentration in Hornschicht und lebender Haut nimmt von außen nach innen hin ab.

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

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der perkutanen Resorption eines topischen Kortikoids hängen von einer Reihe von Faktoren ab: chemische Struktur der Verbindung, Zusammensetzung der Grundlage, Konzentration der Verbindung in der Grundlage, Applikationsbedingungen (behandelte Fläche, Anwendungsdauer, offen oder Okklusion) und Hautstatus (Art und Schwere der Hauterkrankung, anatomische Lage usw).

Für die Untersuchung der perkutanen Resorption von Methylprednisolonaceponat aus der Milchformulierung wurde der Hautzustand artifiziell verändert. Die intakte Haut wurde mit der artifiziell entzündeten (UV-B-Erythem) und artifiziell geschädigten Haut (Entfernung der Hornschicht) verglichen. Das Ausmaß der Resorption durch die artifiziell entzündete Haut war sehr gering (0,24 % der Dosis) und war nur marginal höher als die Resorption durch die intakte Haut (0,15 % der Dosis). Die perkutane Resorption des Methylprednisolonaceponat durch die durch Stripping vorgeschädigte Haut resultiert in deutlich höheren Werten (15% der Dosis).

Nach Erreichen des Blutkreislaufes wird das primäre Hydrolyseprodukt von MPA, 6 α -Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glukuronsäure konjugiert und dadurch inaktiviert.

Für entzündete Haut könnte die systemische Belastung nach Ganzkörperbehandlung mit zweimal 20 g/Tag Advantan Milch ungefähr eine absorbierte Belastung von ca. 2 μ g MPA/kg KG pro Tag erreichen.

Die Metaboliten von Methylprednisolonaceponat (Hauptmetabolit: 6 α -Methylprednisolon-17-propionat-21-glukuronid) werden hauptsächlich über die Nieren mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden ausgeschieden.

Nach i.v. Applikation war die Exkretion mit 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 Verträglichkeit: 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 Milch 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 Milch führten zu Ergebnissen, wie sie für Glukokortikosteroide charakteristisch sind, d. h. zur Induktion von embryolethalen und/oder teratogenen Wirkungen im entsprechenden Testsystem. Angesichts dieser Befunde ist Advantan Milch während der Schwangerschaft mit Vorsicht zu verschreiben.

Genotoxizität: 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.

Tumorigenität: 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 Milch 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

mittelkettige Triglyceride
Hartfett
Macrogol-2-stearylether
Macrogol-21-stearylether
Benzylalkohol
Natriumedetat
Glycerol (85%)
gereinigtes Wasser

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 3 Monaten aufbrauchen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus laminiertem Aluminium, außen lackiert, Innenschicht aus Polyethylen, weiße Schraubkappe aus Polypropylen
Die Tuben sind mit einem abziehbaren Siegel versehen.

Packungsgrößen: Tuben zu 20 g, 50 g und 100 g

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
1-22211

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung: 12.11.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.11.2007

10. STAND DER INFORMATION
April 2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten