

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, nummuläres Ekzem, dyshidrotisches Ekzem, Eczema vulgaris) und endogene Ekzeme (atopische Dermatitis, Neurodermitis), stark entzündetes seborrhoisches Ekzem.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen 2 Wochen nicht überschreiten. Bei stark entzündetem seborrhoischem Ekzem sollten betroffene Hautpartien 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.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Advantan® Milch bei Säuglingen ab 4 Monaten, Kindern und Jugendlichen ist eine Anpassung der Dosierung von Advantan® Milch nicht erforderlich. Die Therapie ist bei Kindern prinzipiell auf möglichst kurze Zeiträume zu beschränken. Advantan® Milch wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Säuglingen unter 4 Monaten aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit. Es gibt keine Erfahrungen bei Säuglingen unter 4 Monaten.

4.3 Gegenanzeigen

Advantan® Milch darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei tuberkulösen oder syphilitischen Prozessen,
- bei viralen Infektionen (z. B. Herpes oder Varizellen),
- bei Rosazea,
- bei perioraler Dermatitis,
- bei Ulzera,
- bei Acne vulgaris,

- bei Hautatrophien,
- bei Impfreaktionen im Behandlungsreich,
- bei bakteriell und mykotisch infizierten Hautkrankheiten (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucocorticoide sind insbesondere 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.

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

Lokale Hautinfektionen können möglicherweise durch die topische Anwendung von Glucocorticoiden verstärkt werden.

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

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

Advantan® Milch darf nicht großflächig (auf mehr als 40 % der Körperoberfläche) angewendet werden.

Nach Anwendung von MPA (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 Windeln und die Anwendung auf intertriginösen Bereichen okklusive Bedingungen darstellen können. Wie von systemischen Corticoiden bekannt, kann sich auch bei Anwendung lokaler Corticoide Grüner Star (Glaukom) entwickeln, insbesondere unter den oben genannten Bedingungen oder nach Anwendung auf der Haut in Augennähe.

Bei der Behandlung größerer Flächen sollte die Anwendungsdauer möglichst kurz gehalten werden, da die Möglichkeit einer Resorption sowie systemische Wirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Kinder und Jugendliche

Advantan® Milch sollte nicht unter okklusiven Bedingungen angewendet werden. Es ist zu beachten, dass Windeln wie ein Okklusivverband wirken können. Dies ist insofern relevant, als dass Advantan® Milch nicht für die Anwendung bei Säuglingen unter 4 Monaten empfohlen wird.

Bei Anwendung von Advantan® Milch bei Säuglingen und Kindern zwischen 4 Monaten und 3 Jahren ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Methylprednisolonaceponat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Methylprednisolonaceponat haben embryotoxische und/ oder teratogene Wirkungen bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Daten etlicher epidemiologischer Studien lassen vermuten, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten bei Neugeborenen besteht, deren Mütter im ersten Trimenon systemisch mit Glucocorticoiden behandelt wurden.

Die klinische Indikation für die Anwendung von Advantan® Milch bei Schwangeren muss sorgfältig abgewogen und der Nutzen gegen das Risiko einer Anwendung bei Schwangeren abgewägt werden.

Grundsätzlich sollten in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft keine corticoidhaltigen Zubereitungen zum äußerlichen Gebrauch angewendet werden.

Insbesondere ist während der Schwangerschaft und Stillzeit eine großflächige Applikation, längere Anwendung oder Anwendung unter Okklusivverbänden zu vermeiden.

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® Milch in einer ausreichend hohen systemischen Resorption resultiert, um detektierbare Mengen in menschlicher Muttermilch nachzuweisen.

Daher sollte Advantan® Milch bei stillenden Frauen umsichtig angewendet werden.

Bei stillenden Frauen sollte Advantan® Milch nicht im Brustbereich angewendet werden. Die Anwendung auf größeren Flächen, über längere Zeiträume oder von okklusiven Verbänden sollte während der Stillzeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Advantan® Milch hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien war die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung nach der Anwendung von Advantan® Milch Brennen an der Applikationsstelle.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien auftraten und in der folgenden Tabelle beschrieben werden, sind entsprechend der MedDRA-Konvention wie folgt definiert: Sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$ oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Der am ehesten zutreffende MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und daraus resultierende Folgen zu beschreiben.

Siehe Tabelle unten

Ebenso wie nach topischer Anwendung von anderen Corticoiden können die folgenden lokalen Nebenwirkungen auftreten (Häufigkeit nicht bekannt): Hautatrophie, Follikulitis, Trockenheit und Erythem an der Applikationsstelle, Striae, Hypertrichose, Teleangiectasien, periorale Dermatitis, Hautverfärbung, Akne und/oder allergische Hautreaktionen auf bestimmte Inhaltsstoffe des Präparates. 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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 Einnahme besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III), ATC Code: D07AC14

Wirkmechanismus

Advantan® Milch hemmt nach lokaler Anwendung entzündliche, allergische und mit Hyperproliferation einhergehende Hautreaktionen und führt zur Rückbildung der ob-

jektiven Symptome (Rötung, Ödem, Nasen) und der subjektiven Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerz).

Pharmakodynamische Wirkungen

Es ist bekannt, dass Methylprednisolonaceponat selbst und insbesondere sein Hauptmetabolit 6 α -Methylprednisolon-17-propionat, der nach Spaltung des Esters in der Haut entsteht, an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor binden.

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 Macrocortinsynthese. Macrocortin hemmt die Freisetzung von Arachidonsäure und damit die Entstehung von Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandine und Leukotriene.

Die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide 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 vasokonstriktorischen Effektes des Adrenalins führen schließlich zur vasokonstriktorischen Wirkung der Glucocorticosteroide.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Insgesamt wurden 716 Patienten im Alter von 4 Monaten bis 95 Jahren in 5 klinischen Studien mit Advantan® Milch behandelt. Das Hauptzielkriterium für die Bewertung der Wirksamkeit war die Reduzierung des „Total Symptom Score“ für die ausgewählten objektiven Symptome Erythem, Ödem, Bläschen, papulöser Ausschlag, Nassen und Juckreiz über die gesamte Studiendauer. Der therapeutische Gesamterfolg (vollständige Heilung und deutliche Verbesserung) in den klinischen Studien bei einmal täglicher Anwendung von Advantan® Milch bei Patienten mit verschiedenen Formen von Ekzemen betrug 82,5 % bis 88,9 % (Mittelwert 85 %).

Bei 5 % der Patienten, die einmal täglich mit Methylprednisolonaceponat behandelt wurden, traten unerwünschte Ereignisse auf. Im Allgemeinen waren die unerwünschten Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität.

Kinder und Jugendliche

Die einmal tägliche Anwendung von Advantan® Milch wurde über 2 Wochen an 73 Kindern und Jugendlichen von 4 Monaten bis 14 Jahren untersucht. Der therapeutische Gesamterfolg betrug 88,9 %. Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Advantan® Milch bei Kindern und Jugendlichen entsprach der Unbedenklichkeit der

Anwendung bei Erwachsenen hinsichtlich der Art und der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, soweit dies aus von der im Vergleich wesentlich kleineren Population der untersuchten Kinder und Jugendlichen geschlussfolgert werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolonaceponat (MPA) 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 hydrolysiert. Dieser bindet stärker an den Corticoidrezeptor als die Ausgangsverbindung, was auf eine Bioaktivierung in der Haut hinweist.

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der perkutanen Resorption eines topischen Corticoids 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 von Methylprednisolonaceponat durch die durch Stripping vorgeschädigte Haut resultierte in deutlich höheren Werten (15 % der Dosis).

Nach großflächiger Ganzkörperbehandlung entzündeter Haut mit Advantan® Milch wurde die systemische Exposition gegenüber Methylprednisolonaceponat bestimmt. Die bioverfügbare tägliche Dosis betrug 2 μ g Methylprednisolonaceponat pro kg Körpergewicht nach zweimal täglicher Anwendung mit je 20 g Advantan® Milch.

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

Bei Ganzkörperbehandlung von entzündeter Haut mit 2 \times täglich 20 Gramm Advantan® Milch kann theoretisch als systemische Exposition eine resorbierte Menge von annäherungsweise 2 μ g Methylprednisolonaceponat pro Kilogramm Körpergewicht und Tag angenommen werden.

Die Metaboliten von MPA (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.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ekzem, Exfoliation der Haut, Fissuren der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen an der Applikationsstelle	Im Bereich der Applikationsstelle: Schmerzen, Bläschen, Pruritus, papulöser Ausschlag, Erosion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toleranz:

Systemische Verträglichkeitsstudien nach wiederholter subkutaner und dermalen Anwendung von Methylprednisolonaceponat (MPA) zeigten das Wirkprofil eines typischen Glucocorticoids. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass nach therapeutischer Anwendung von Advantan® Milch 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® Milch führten zu Ergebnissen, die typisch für Glucocorticoide sind, d. h. bei entsprechenden Prüfsystemen werden embryonale und/oder teratogene Wirkungen induziert. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sollte Advantan® Milch während der Schwangerschaft nur mit besonderer Vorsicht verordnet werden.

Genotoxizität:

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.

Tumorigenität:

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® Milch unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen nicht erreicht wird, ist kein Einfluss auf das Auftreten von Tumoren zu erwarten.

Lokale Verträglichkeit:

In Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von MPA und Advantan® Milch auf Haut und Schleimhaut wurden keine Befunde erhoben, die über das Ausmaß der bekannten topischen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden hinausgehen.

Sensibilisierung:

An der Haut des Meerschweinchens zeigte MPA kein sensibilisierendes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride
 Glyceroltrialkanoat (C₈-C₁₈)
 Macrogol-2-stearylether (Ph. Eur.)
 Macrogol-21-stearylether
 Benzylalkohol
 Natriumedetat (Ph. Eur.)
 Glycerol 85 %
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Tube ist Advantan® Milch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus laminierten Aluminium, außen lackiert, Innenschicht aus Polyethylen und weiße Schraubkappe aus Polypropylen.

Packungsgrößen: Tuben zu 20 g, 50 g, 100 g und 10 x 50 g (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
 Otto-Schott-Straße 15
 D-07745 Jena
 Telefon: 03641 648888
 Telefax: 03641 648889
 E-Mail: hautgesundheits@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

22299.00.04

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.07.1998 / 12.11.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt