1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advantan® 0,1% Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 g Creme enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat (0,1%).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 100 g Creme enthalten
2,5 g Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) und 0,006 g Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
(siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Öl in Wasser Emulsion, weiße bis gelbliche opake Emulsion

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% Creme 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.
Wenn unter längerer Anwendung von Advantan 0,1% Creme die Haut zu stark austrocknet, sollte auf eine Zubereitung mit höherem Fettgehalt (Advantan Salbe oder Fettsalbe) übergegangen werden.

Kinder und Jugendliche
Für die Anwendung von Advantan 0,1% Creme bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Im Allgemeinen sollte die Anwendungsdauer bei Kindern 3 Wochen nicht überschreiten.
Advantan 0,1% Creme wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 3 Jahren.

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% Creme 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 Bedin-

gungen 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.

Die in Advantan 0,1% Creme enthaltenen sonstigen Bestandteile Cetylstearylalkohol und Butylhydroxytoluol können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) auslösen. Butylhydroxytoluol kann darüber hinaus Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen.

Der sonstige Bestandteil (Hartfett) in Advantan 0,1% Creme kann die Wirksamkeit von Latexprodukten, wie z. B. Kondomen und Diaphragmen, reduzieren.
Dieses Arzneimittel enthält 1,0 g Benzylalkohol pro 100 g Creme. Benzylalkohol kann allergische
Reaktionen und/oder leichte lokale Reizungen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche
Advantan 0,1% Creme 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% Creme 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% Creme 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% Creme in einer ausreichend hohen systemischen Resorption resultiert, um detektierbare Mengen in menschlicher Muttermilch nachzuweisen.
Daher sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Advantan 0,1% Creme bei stillenden Frauen angewendet wird.
Bei stillenden Frauen darf Advantan 0,1% Creme 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% Creme 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% Creme 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	Selten	Nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektion der Haut	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind-lichkeit gegen den Wirkstoff		
Augenerkrankungen				Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pyodermitis, Hautfissuren, Tele-angiektasien, Hautatrophie, Akne	Striae, periorale Dermatitis, Hautverfärbung, allergische Hautreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Applikationsstelle: Brennen, Juckreiz	An der Applikationsstelle: Hauttrockenheit, Erythem, Bläschen, Follikulitis, Ausschlag, Parästhesie	An der Applikationsstelle: Cellulitis, Ödem, Hautreizungen	Hypertrichose

*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% Creme 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-Methyl-prednisolon-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 mitose-hemmenden 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% Creme 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 perkutane Resorption von MPA nach Anwendung von Advantan 0,1% Creme wurde an gesunden Probanden untersucht. Die tägliche Verabreichung von 2 x 20 g Advantan 0,1% Creme unter okklusiven Bedingungen über 8 Tage führte zu einer mittleren perkutanen Resorption von ca. 3 % entsprechend einer systemisch bioverfügbaren Corticoid-Tagesdosis von ca. 20 µg/kg/Tag. Die perkutane Resorption von MPA durch die zuvor durch Entfernung der Hornschicht abgetragene Haut war deutlich erhöht (ca. 16 % 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% Creme 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% Creme 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% Creme 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% Creme 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% Creme 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

Benzylalkohol
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.)
Decyloleat
Gereinigtes Wasser
Glycerol 85%
Glycerolmonostearat 40-55
Glyceroltrialkanoat (C_8-C_{18})
Hartfett
Macrogolstearat 2000
Natriumedetat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Tuben mit Schraubverschlüssen aus Polyethylen

Packungsgrößen:
15 g Creme
25 g Creme
50 g Creme
100 g Creme

10 x 50 g Creme
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

22296.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22296.00.00
Datum der Erteilung der Zulassung 30. September 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 09. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig