

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methylprednisolon Aristo 1 mg/g kožní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g emulze obsahuje methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1%).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,5 mg benzylalkoholu v 1 g emulze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní emulze

(emulze olej ve vodě, homogenní, bílá až bělavá roztíratelná emulze)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mírný až středně závažný akutní exogenní ekzém (alergická kontaktní dermatitida, iritační kontaktní dermatitida, numulární ekzém, dyshidrotický ekzém, neklasifikovaný ekzém) a endogenní ekzém (atopická dermatitida, neurodermatitida), silně zanícený seboroický ekzém.

Přípravek Methylprednisolon Aristo je určen pro dospělé, kojence od 4 měsíců, děti a dospívající.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Methylprednisolon Aristo se používá lokálně a aplikuje se jednou denně v tenké vrstvě na postižená místa, lehce se do pokožky vtírá.

Doba používání u dospělých nemá obecně přesáhnout 2 týdny.

U silně zaníceného seboroického ekzému se postižené oblasti obličeje nemají léčit déle než týden.

Jestliže při používání přípravku Methylprednisolon Aristo dochází k nadměrnému vysušování pokožky, doporučuje se, v závislosti na typu pokožky, použít neutrální adjuvantní terapii (emulzi voda/olej nebo jednofázovou mastnou mast) jako kožní emoliens.

Pediatrická populace

Úprava dávkování není při použití přípravku Methylprednisolon Aristo u kojenců od 4 měsíců, dětí a dospívajících nutná.

Obecně má být doba použití u dětí co nejkratší.

Bezpečnost přípravku Methylprednisolon Aristo u kojenců do 4 měsíců nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Kožní podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Methylprednisolon Aristo se nesmí používat:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při výskytu tuberkulózních nebo syfilitických projevů,
- při výskytu infekcí způsobených virem (jako je herpes nebo varicella),
- při výskytu rosacey,
- při výskytu periorální dermatitidy,
- při výskytu vředů, acne vulgaris,
- při výskytu atrofického kožního onemocnění a
- při postvakcinační kožní reakci na místech, která mají být ošetřena.
- Bakteriální a mykotická kožní onemocnění viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glukokortikoidy se smí používat pouze v co nejnižší dávce, zejména u dětí, a jen tak dlouho, jak je zcela nezbytné k dosažení a udržení požadovaného léčebného účinku.

U kožních onemocnění s bakteriální infekcí a/nebo u mykotických infekcí je nutná další, specifická léčba.

Místní kožní infekce se mohou lokálním použitím glukokortikoidů zesílit.

Jako u ostatních glukokortikoidů může neodborné použití maskovat klinickou symptomatologii.

Při použití přípravku Methylprednisolon Aristo je třeba zabránit kontaktu s očima, hlubokými otevřenými ranami a sliznicemi.

Přípravek Methylprednisolon Aristo se nesmí aplikovat na velké plochy (více než 40 % povrchu těla).

Po aplikaci methylprednisolon-aceponátu (0,1%) ve formě masti na 60 % povrchu kůže s následným okluzivním krytím po dobu 22 hodin bylo u zdravých dospělých dobrovolníků pozorováno snížení hladiny kortizolu v plazmě a vliv na cirkadiální rytmus. Rozsáhlá aplikace lokálních kortikosteroidů na velké plochy těla nebo po dlouhou dobu, zejména při okluzivním krytí, významně zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Pokud to není indikováno, je třeba se vyhnout léčbě s okluzivním krytím. Upozorňujeme, že plenky nebo intertriginózní oblasti mohou být místy s okluzivními vlastnostmi.

Jak je známo ze systémového použití kortikoidů, také při lokálním podání kortikoidů se může vyvinout glaukom (např. po aplikaci vyšších dávek, aplikaci na rozsáhlé plochy a po delší dobu, při použití okluzivních obvazových technik nebo po aplikaci na pokožku kolem očí).

Pomocná látka tvrdý tuk v přípravku Methylprednisolon Aristo může snížit účinnost latexových výrobků jako jsou kondomy a pesary.

Porucha zraku:

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k oftalmologovi za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Při ošetření rozsáhlých ploch pokožky má léčba trvat co nejkratší možnou dobu, protože nelze zcela vyloučit možnost absorpce nebo systémový účinek.

Pediatrická populace

Přípravek Methylprednisolon Aristo se nemá používat za okluzivních podmínek. Je nutné si uvědomit, že plenky mohou mít okluzivní účinek. To je zvláště důležité, jakkoli se přípravek Methylprednisolon Aristo nedoporučuje používat u dětí mladších než 4 měsíce.

U dětí ve věku od 4 měsíců do 3 let je potřeba provést důkladné zhodnocení přínosu a rizika.

Přípravek Methylprednisolon Aristo obsahuje benzylalkohol

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol může způsobit mírné místní podráždění.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud nejsou žádné známy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o používání methylprednisolon-aceponátu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie s methylprednisolon-aceponátem provedené na pokusných zvířatech prokázaly embryotoxické a/nebo teratogenní účinky při dávkách přesahujících terapeutické dávky (viz bod 5.3).

Řada epidemiologických studií naznačuje potenciálně zvýšené riziko orálních rozštěpů u novorozenců žen, které byly léčeny systémovými glukokortikoidy v prvním trimestru těhotenství. U těhotných žen je klinickou indikací k léčbě přípravkem Methylprednisolon Aristo třeba pečlivě vyhodnotit a zvážit přínosy a rizika.

Obecně platí, že je třeba se vyhnout použití lokálních přípravků s obsahem kortikoidů v prvním trimestru těhotenství. Během těhotenství a v období kojení je zejména třeba zamezit léčbě velkých ploch, dlouhodobému použití a okluzivnímu krytí.

Kojení

Methylprednisolon-aceponát nevykazoval u potkanů prakticky žádný přenos mateřským mlékem na novorozená mláďata. Není však známo, zda se methylprednisolon-aceponát vylučuje do lidského mateřského mléka, a bylo hlášeno, že systémově podávané kortikosteroidy byly nalezeny v lidském mateřském mléce. Není známo, zda lokální podání přípravku Methylprednisolon Aristo může vést k dostatečné systémové absorpci methylprednisolon-aceponátu, která by vedla k detekovatelným množstvím v lidském mateřském mléce.

Proto je při podávání přípravku Methylprednisolon Aristo kojícím matkám nutná opatrnost.

U kojících matek se nemá přípravek aplikovat na prsy. V období kojení je třeba zamezit léčbě velkých ploch, dlouhodobému použití nebo okluzivnímu krytí (viz bod 4.4).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu methylprednisolon-aceponátu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Methylprednisolon Aristo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem pálení v místě aplikace.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků pozorované v klinických studiích a uvedené v tabulce níže jsou definovány dle vyjadřování frekvence podle MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třída orgánových systémů | časté | méně časté | není známo |
|------------------------------|-------|--|-------------------------------------|
| Poruchy oka | | | Rozmazané vidění (viz také bod 4.4) |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | ekzém, exfoliace kůže, praskliny na kůži | |

| | | | |
|---|-------------------------|---|--|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | pálení v místě aplikace | bolest, vezikuly, svědění, pustuly, eroze kůže v místě aplikace | |
|---|-------------------------|---|--|

Stejně jako u jiných kortikoidů pro lokální aplikaci se mohou objevit následující lokální nežádoucí účinky (frekvence není známa): atrofie kůže, suchost a erytém v místě aplikace, strie, folikulitida v místě aplikace, hypertrichóza, telangiektázie, periorální dermatitida, změna barvy kůže, akné a/nebo alergické kožní reakce na kteroukoli ze složek přípravku. Při aplikaci lokálních přípravků s obsahem kortikoidů se, v důsledku absorpce, mohou vyskytnout systémové účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Výsledky ze studií akutní toxicity s methylprednisolon-aceponátem nenaznačují, že by se po jedné kožní aplikaci nadměrné dávky (aplikace na velkou plochu za podmínek příznivých pro absorpci) dalo očekávat riziko akutní intoxikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy, silně účinné (skupina III), methylprednisolon-aceponát
ATC kód: D07AC14

Mechanismus účinku

Po lokální aplikaci potlačuje přípravek Methylprednisolon Aristo zánětlivé a alergické kožní reakce i reakce související s hyperproliferační, což vede ke zmírnění objektivních symptomů (erytém, edém, mokvání) i subjektivních obtíží (svědění, pálení, bolest).

Farmakodynamické účinky

Je známo, že methylprednisolon-aceponát samotný se váže na intracelulární glukokortikoidový receptor. Především to platí pro hlavní metabolit, 6 α -methylprednisolon-17-propionát, který se tvoří v kůži po rozštěpení esteru.

Steroidní receptorový komplex se váže na určité oblasti DNA, kde spouští sérii biologických účinků. Následkem vazby steroidního receptorového komplexu se indukuje syntéza makrokortinu. Makrokortin inhibuje uvolňování kyseliny arachidonové, a tím i tvorbu mediátorů zánětu, např. prostaglandinů a leukotrienů.

Imunosupresivní účinek glukokortikoidů lze vysvětlit inhibicí syntézy cytokinů a antimitotickým účinkem, který dosud není zcela objasněn.

Inhibice syntézy vazodilatačních prostaglandinů nebo potenciace vazokonstrikčního účinku epinefrinu nakonec vede k vazokonstrikčnímu účinku glukokortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V 5 klinických studiích bylo methylprednisolon-aceponátem, 0,1% kožní emulzí léčeno celkem 716 pacientů ve věku od 4 měsíců do 95 let. Hlavním parametrem účinnosti v klinických studiích bylo snížení celkového skóre vybraných objektivních symptomů, tedy erytému, edému, vezikul, papul, pláče a svědění během studovaného období. Celkový terapeutický úspěch (úplné uzdravení a výrazné

zlepšení) v klinických studiích prováděných s léčbou mlékem obsahujícím methylprednisolon-aceponát jednou denně u pacientů s různými typy ekzémů se pohyboval od 82,5 % do 88,9 % (v průměru 85 %). Nežádoucí účinky se vyskytly u 5 % pacientů léčených jednou denně methylprednisolon-aceponátem. Vyskytující se nežádoucí účinky byly obecně mírné až střední intenzity.

Pediatrická populace

Methylprednisolon-aceponát 0,1% kožní emulze aplikovaná jednou denně, byl studován po dobu 2 týdnů u 73 dětí ve věku od 4 měsíců do 14 let. Celkový terapeutický účinek byl 88,9 %.

Bezpečnost u dětí byla stejná jako u dospělých, pokud jde o druh nežádoucích účinků a jejich frekvenci, pokud lze odvodit z mnohem menší dětské zkoumané populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Methylprednisolon-aceponát (MPA) se uvolňuje z báze přípravku. Koncentrace látky ve stratum corneum a vrstvách pod ním postupně klesá ve směru z vnějšku dovnitř.

Absorpce

Rychlost a rozsah percutánní absorpce topického kortikoidu závisí na řadě faktorů: chemická struktura sloučeniny, složení vehikula, koncentrace sloučeniny ve vehikulu, podmínky expozice (ošetřená plocha, doba expozice, otevřená plocha nebo okluze) a stav kůže (druh a závažnost kožního onemocnění, anatomické místo atd.).

Aby bylo možné studovat percutánní absorpci methylprednisolon-aceponátu z mléčné emulze byl stav pokožky uměle změněn. Neporušená kůže byla porovnána s uměle zanícenou (UV B erytém) a uměle poškozenou kůží (odstranění zrohovatělé vrstvy). Rozsah absorpce uměle zanícenou kůží byl velmi nízký (0,24 % dávky) a byl jen nepatrně vyšší než absorpce intaktní kůží (0,15 % dávky). Percutánní absorpce methylprednisolon-aceponátu kůží předem poškozenou stripováním vedla k výrazně vyšším hodnotám (15 % dávky).

Biotransformace

MPA je v epidermis a dermis hydrolyzován na hlavní metabolit, 6 α -methylprednisolon-17-propionát, který se na kortikoidní receptor váže pevněji než původní látka, což je známkou bioaktivity v kůži.

Po dosažení systémové cirkulace je primární produkt hydrolýzy MPA, 6 α -methylprednisolon-17-propionát, rychle konjugován s kyselinou glukuronovou a následkem toho inaktivován.

U zanícené pokožky může být systémová zátěž po ošetření celého těla dvakrát 20 g methylprednisolon-aceponátu 0,1% kožní emulze denně, absorbovanou zátěží cca. 2 μ g methylprednisolon aceponátu na kg tělesné hmotnosti a den.

Eliminace

Metabolity MPA (hlavní metabolit: 6 α -methylprednisolon-17-propionát-21-glukuronid) jsou vylučovány především ledvinami s poločasem přibližně 16 hodin.

Po intravenózním podání byla exkrece močí a stolicí dokončena do 7 dní. Léčivá látka ani její metabolity se v těle nekumulují.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová tolerance:

Ve studiích systémové tolerance prokázal methylprednisolon-aceponát po opakovaném subkutánním a dermálním podání profil účinku typického glukokortikoidu. Z těchto výsledků lze vyvodit, že po terapeutickém použití kožního roztoku methylprednisolon-aceponátu 1 mg/ml nelze očekávat jiné nežádoucí účinky než ty, které jsou typické pro glukokortikoidy, a to ani za extrémních podmínek, jako je aplikace na rozsáhlou oblast těla a/nebo okluzivní krytí.

Studie embryotoxicity vedly u kožní emulze methylprednisolon-aceponátu 0,1% k výsledkům typickým pro glukokortikoidy, tj. v příslušném testovacím systému jsou indukovány embryoletální a/nebo teratogenní účinky. Vzhledem k těmto zjištěním je třeba při předepisování přípravku Methylprednisolon Aristo během těhotenství postupovat obzvlášť opatrně.

Genotoxicita:

Ani *in vitro* zkoušky k detekci genových mutací u bakterií a savčích buněk, ani *in vitro* a *in vivo* zkoušky k detekci chromozomálních a genových mutací neprokázaly žádné známky genotoxického potenciálu methylprednisolon-aceponátu.

Tumorigenita:

Specifické studie tumorigenity při použití methylprednisolonu nebyly dosud provedeny. Znalosti ohledně struktury, farmakologického mechanismu účinku a výsledků studií systémové tolerance po dlouhodobém podávání nenaznačují žádné zvýšené riziko výskytu tumorů. Vzhledem k tomu, že dermální aplikací kožního roztoku methylprednisolon-aceponátu 1 mg/ml za doporučených podmínek používání se nedosahuje systémově účinné imunosupresivní expozice, nelze očekávat žádný vliv na výskyt tumorů.

Lokální tolerance:

Při zkouškách lokální tolerance methylprednisolon-aceponátu na kůži a sliznicích nebyla kromě lokálních nežádoucích účinků známých pro glukokortikoidy zaznamenána žádná jiná zjištění.

Senzibilizace:

Methylprednisolon-aceponát neprokázal žádný senzibilizační potenciál na kůži morčat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Triacylglyceroly se středním řetězcem
Tvrký tuk
Stearomakrogol 100
Stearomakrogol 1050
Benzylalkohol (E1519)
Dinatrium-edetát
Glycerol (85%)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Po prvním otevření tuby je přípravek stabilní po dobu 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminovaná hliníková tuba, z vnější strany lakovaná, vnitřní vrstva z polyethylenu a bílý šroubovací uzávěr z polypropylenu.

Velikosti balení: 20 g, 50 g, 100 g, 10 × 50 g a 10 × 100 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/171/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2021