

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1g di emulsione contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato (0,1%).

#### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 12,5 mg di alcol benzilico (E 159) in 1 g

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione cutanea

(emulsione olio in acqua, omogenea, emulsione di colore da bianco a biancastra).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eczema acuto esogeno (dermatite allergica da contatto, dermatite irritativa da contatto, eczema nummulare, eczema disidrosico, eczema volgare) ed eczema endogeno (dermatite atopica, neurodermite) da lieve a moderato, ed eczema seborroico gravemente infiammato.

Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea è indicato negli adulti e nei neonati al di sopra dei 4 mesi d'età, bambini e adolescenti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea deve essere utilizzato topicamente e applicato in strato sottile, una volta al giorno sull'area cutanea interessata, con un leggero massaggio.

In genere, la durata del trattamento non deve superare le 2 settimane nell'adulto.

Nell'eczema seborroico gravemente infiammato, le aree del volto interessate non devono essere trattate per più di una settimana.

Se si dovesse presentare in seguito all'uso di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea una eccessiva secchezza cutanea, che può dipendere dalle caratteristiche individuali della cute coinvolta, si raccomanda l'uso di una terapia adiuvante neutra come emolliente cutaneo (es. una emulsione acqua in olio o un unguento).

#### Popolazione pediatrica:

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio quando Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea è somministrato ai lattanti di 4 mesi d'età o più grandi, ai bambini e agli adolescenti.

Di regola, la durata del trattamento deve essere ridotta al minimo indispensabile nei bambini.

La sicurezza di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea nei lattanti al di sotto dei 4 mesi d'età non è stata accertata.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione:

Uso cutaneo

#### **4.3 Controindicazioni**

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non deve essere usato

- In caso di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- presenza nella zona da trattare di processi tubercolari o sifilitici,
- infezioni virali (come herpes o varicella),
- rosacea,
- dermatite periorale,
- ulcere, acne vulgaris,
- dermatiti atrofiche
- reazioni cutanee a vaccinazioni nell'area da trattare.
- Patologie cutanee batteriche o micotiche (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I glucocorticoidi devono essere solo impiegati alla dose più bassa possibile, specialmente nei bambini, e solo per il tempo assolutamente necessario per raggiungere e mantenere l'effetto terapeutico desiderato.

Nel trattamento di malattie cutanee accompagnate da infezioni batteriche e/o fungine è opportuno associare una terapia specifica.

Le infezioni cutanee locali possono essere peggiorate dall'uso dei glucocorticoidi topici.

Come per tutti i glucocorticoidi l'uso indiscriminato può mascherare sintomatologie di interesse clinico.

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non deve venire a contatto con gli occhi, ferite aperte profonde e mucose.

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non deve essere applicato su aree estese (più del 40% della superficie corporea).

A seguito dell'applicazione di metilprednisolone aceponato (0.1%) crema idrofoba sul 60% della superficie corporea sotto bendaggio occlusivo per 22 ore, è stata osservata una soppressione dei livelli plasmatici di cortisolo e un'influenza sul ritmo circadiano nei volontari sani adulti.

L'impiego dei corticosteroidi topici su ampie superfici corporee o per prolungati periodi di tempo, in particolare sotto bendaggio occlusivo, aumenta significativamente il rischio di effetti collaterali. Il trattamento in condizioni occlusive deve essere evitato se non indicato.

E' da notare che i pannolini così come le aree intertriginose possono fungere da condizioni occlusive.

Così come noto per i corticosteroidi sistemici, anche con l'impiego dei corticosteroidi topici è possibile la comparsa di glaucoma (ad es. dopo impiego a dosi eccessive o su aree estese per periodi prolungati, con tecniche di bendaggio occlusivo o dopo applicazione sulla cute attorno agli occhi).

L'eccipiente ad alto contenuto di grassi (trigliceridi degli acidi caprilico-caprico-miristico-stearico) in Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea potrebbe ridurre l'efficacia dei prodotti in lattice come i preservativi ed i diaframmi.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

In caso di trattamento di estese aree cutanee la durata della terapia deve essere opportunamente limitata in quanto la possibilità di assorbimento o di un effetto sistemico non può essere completamente esclusa.

#### Popolazione pediatrica

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non deve essere usato sotto bendaggio occlusivo. E' da notare che il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. Ciò è particolarmente importante in quanto l'utilizzo di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non è raccomandato nei lattanti al di sotto dei 4 mesi d'età.

Nei bambini tra i 4 mesi e i 3 anni Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea va utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea contiene alcol benzilico (E 1519)

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche

L'alcol benzilico può causare lieve irritazione locale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono note ad oggi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono dati adeguati sull'uso di metilprednisolone aceponato nelle donne in stato di gravidanza. Studi condotti su animali con impiego di metilprednisolone aceponato hanno evidenziato effetti embriotossici e/o teratogeni a dosaggi superiori alla dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3).

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che vi può essere un aumentato rischio di palatoschisi nei neonati di donne trattate con glucocorticosteroidi sistemici durante il primo trimestre di gravidanza. L'indicazione clinica per il trattamento con Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea nelle donne in gravidanza deve essere attentamente esaminata e i benefici rivalutati rispetto ai rischi.

In generale, l'uso di preparazioni topiche a base di corticosteroidi deve essere evitato durante i primi tre mesi di gravidanza.

In particolare durante la gravidanza e l'allattamento è da evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi.

##### **Allattamento**

Nei topi è stato dimostrato che il metilprednisolone aceponato non si trasferisce ai neonati attraverso il latte. Non è però noto se il metilprednisolone aceponato sia secreto nel latte materno, dato che i corticosteroidi somministrati per via sistemica sono stati riscontrati nel latte materno. Non è noto se la somministrazione topica di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea possa portare ad un assorbimento sistemico di metilprednisolone aceponato tale da determinare quantità rilevabili nel latte materno.

Per questo motivo, si deve prestare attenzione quando Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea è somministrato a donne che allattano.

Le donne in allattamento non devono essere trattate sul seno.

Durante l'allattamento si deve evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

##### **Fertilità**

Non è disponibile nessuna informazione relativa all'influenza del metilprednisolone aceponato sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'uso di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, il più frequente effetto indesiderato osservato include bruciore al sito di applicazione.

La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici ed elencati nella tabella seguente, sono definiti secondo la convenzione di frequenza MedDRA: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Il termine MedDRA più appropriato è stato usato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'occhio			Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eczema, esfoliazione cutanea, screpolature della pelle.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore al sito di applicazione	Dolore in sede di applicazione, vescicole in sede di applicazione, prurito in sede di applicazione, pustole in sede di applicazione, erosione in sede di applicazione.	

Come per altri corticosteroidi per uso topico, potrebbero manifestarsi i seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota): atrofia della pelle, secchezza al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, strie cutanee, follicolite in sede di applicazione, ipertricosi, teleangectasia, dermatiti periorali, decolorazione cutanea, acne e/o reazioni allergiche della cute dovute ad uno qualsiasi dei componenti della formulazione. Possono verificarsi effetti sistemici dovuti all'assorbimento se vengono applicate preparazioni topiche a base di corticosteroidi.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### 4.9 Sovradosaggio

I risultati degli studi sulla tossicità acuta con metilprednisolone aceponato non hanno dato indicazioni di alcun rischio di intossicazione acuta a seguito di applicazione cutanea singola di un eccessivo quantitativo (applicazione su un'ampia superficie in condizioni che favoriscono l'assorbimento) o di ingestione accidentale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi, potenti (gruppo III), codice ATC: D07AC14.

#### Meccanismo d'azione

Dopo applicazione topica, Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea inibisce le reazioni cutanee infiammatorie ed allergiche nonché quelle associate ad iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e la sintomatologia soggettiva (prurito, bruciore, dolore).

#### Effetti farmacodinamici

È noto che il metilprednisolone aceponato si lega anch'esso ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita 6-alfa-metilprednisolone-17-propionato, che si forma per deesterificazione cutanea.

Il complesso steroide-recettore si lega a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici.

Il legame del complesso steroide-recettore produce l'attivazione della sintesi della macrocortina; questa sostanza inibisce il rilascio dell'acido arachidonico e quindi la formazione di mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni.

L'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l'inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito.

L'attività vasocostrittiva dei glucocorticoidi deriva dall'inibizione della sintesi di prostaglandine ad effetto vasodilatatorio o dal potenziamento dell'effetto vasocostrittivo dell'adrenalina.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Un totale di 716 pazienti di età compresa tra i 4 mesi e i 95 anni sono stati trattati con Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea in 5 studi clinici. Il principale parametro di efficacia valutato negli studi clinici è stato la riduzione dello score totale della sintomatologia dei sintomi selezionati oggettivamente quale eritema, edema, vescicole, papule, essudazione e prurito durante il periodo di studio.

Il successo terapeutico totale (completa guarigione e netto miglioramento) durante gli studi clinici effettuati con la somministrazione di una dose giornaliera di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea in pazienti con vari tipi di eczema, varia dall'82.5% all'88.9% (85% in media).

Gli eventi indesiderati (EI) si sono verificati nel 5% dei pazienti trattati una volta al giorno con metilprednisolone aceponato. Gli EI che si sono verificati sono stati generalmente di intensità da lieve a moderata.

#### Popolazione pediatrica

La somministrazione giornaliera di Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea è stata studiata per un periodo di 2 settimane in 73 bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 14 anni. L'effetto terapeutico totale è stato dell'88.9%. La sicurezza nei bambini si è dimostrata la stessa degli adulti a seconda dei tipi di effetti indesiderati e della loro frequenza, così come si può dedurre dalla popolazione molto più limitata che è stata esaminata nei bambini.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metilprednisolone aceponato diventa disponibile dalla formulazione base dopo applicazione sulla cute e la concentrazione nello strato corneo e negli strati viventi cutanei diminuisce dall'esterno all'interno.

#### Assorbimento

La percentuale e l'entità di assorbimento percutaneo di un corticosteroide topico dipende da un numero di fattori quali la struttura chimica del composto, la natura del veicolo, la concentrazione del

composto nel veicolo, le condizioni di esposizione (area trattata, durata dell'esposizione, trattamento aperto o occlusivo) e le caratteristiche della cute (tipo e gravità della patologia, localizzazione anatomica ecc.).

Per studiare l'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato da una formulazione di latte, lo stato della pelle è stato modificato sperimentalmente.

Aree di cute sana sono state paragonate ad aree di cute sperimentalmente infiammata (eritema indotto da UV-B) e sperimentalmente danneggiata (rimozione dello strato corneo). Il quantitativo assorbito attraverso la cute sperimentalmente infiammata è risultato molto basso (0,24% della dose applicata) e si è presentato solo leggermente più elevato di quello assorbito dalla cute sana (0,15% della dose applicata). L'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato attraverso la cute pre-danneggiata mediante stripping è risultato sensibilmente più elevato (15% della dose applicata).

#### Biotrasformazione

Il metilprednisolone aceponato viene idrolizzato nell'epidermide e nel derma al principale metabolita 6 $\alpha$ -metilprednisolone-17-propionato che si lega più saldamente al recettore corticoide rispetto al farmaco genitore, un'indicazione di una bioattivazione nella pelle.

Dopo essere entrato in circolo, il prodotto primario dell'idrolisi di MPA, 6  $\alpha$  - metilprednisolone-17-propionato, è rapidamente coniugato con acido glucuronico e, come tale, inattivato.

Per la cute infiammata, dopo un completo trattamento corporeo con Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea 20 g per 2 volte al giorno, si potrebbe raggiungere una quantità assorbita di circa 2  $\mu$ g al giorno di metilprednisolone aceponato per Kg di peso corporeo.

#### Eliminazione

I metaboliti di MPA (prodotto principale: 6  $\alpha$  -metilprednisolone-17-propionato-21-glucuronide) sono eliminati principalmente per via urinaria con una emivita di circa 16 ore. A seguito di somministrazione e. v., l'eliminazione attraverso urine e feci è stata completata entro 7 giorni. Non vi è accumulo nell'organismo di principio attivo o di metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tolleranza sistemica: negli studi di tolleranza sistemica a seguito di somministrazione ripetuta per via sottocutanea e cutanea il metilprednisolone aceponato ha mostrato il profilo d'azione di un tipico glucocorticoide. Da questi risultati si può concludere che a seguito dell'uso terapeutico di Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea non sono previsti effetti collaterali diversi da quelli tipici dei glucocorticoidi anche in condizioni estreme come l'applicazione su una grande superficie e/o l'occlusione.

Studi di embriotossicità con Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea hanno portato a risultati tipici dei glucocorticoidi, cioè sono stati evidenziati nei relativi test specifici effetti embriotossici e/o effetti teratogenici.

A fronte di questi risultati, bisogna prestare una particolare attenzione nel prescrivere Metilprednisolone Aristo 1mg/g emulsione cutanea durante la gravidanza.

Genotossicità: né le indagini *in vitro* per la rilevazione di mutazioni genetiche su batteri e cellule di mammifero né le indagini *in vitro* e *in vivo* per la rilevazione di mutazioni cromosomiche e genetiche hanno fornito alcuna indicazione di un potenziale genotossico del metilprednisolone aceponato.

Tumorigenicità: non sono stati condotti studi specifici di tumorigenicità utilizzando metilprednisolone aceponato. Le conoscenze relative alla struttura, al meccanismo dell'effetto farmacologico e ai risultati degli studi di tolleranza sistemica con somministrazione a lungo termine non indicano alcun aumento del rischio di insorgenza del tumore. Poiché non si ottiene un'esposizione immunosoppressiva a livello sistemico con l'applicazione cutanea di Metilprednisolone Aristo 1 mg/g emulsione cutanea nelle condizioni d'uso raccomandate, non ci si deve aspettare alcuna influenza sull'insorgenza di tumori.

Tolleranza locale: nelle indagini sulla tolleranza locale delle formulazioni di metilprednisolone aceponato sulla pelle e sulla mucosa non sono stati registrati risultati diversi dagli effetti collaterali topici noti per i glucocorticoidi.

Sensibilizzazione: il metilprednisolone aceponato non ha mostrato alcun potenziale sensibilizzante sulla pelle della cavia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trigliceridi a catena media  
Trigliceridi degli acidi caprilico-caprico-miristico-stearico  
Macrogol (2) stearile etere  
Macrogol (21) stearile etere  
Alcol benzilico  
Disodio edetato  
Glicerolo 85%  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura del tubo l'emulsione deve essere usata entro 6 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione  
Non refrigerare o congelare

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio laminato, laccato esterno, strato interno in polietilene e tappo a vite bianco in polipropilene.

Confezioni: 20 g, 50 g, 100 g e 10 × 50 g, 10 × 100 g.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione>**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlino  
Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n: 049657012 - "1 Mg/G Emulsione Cutanea" 1 Tubo In Al Da 20 G  
AIC n: 049657024 - "1 Mg/G Emulsione Cutanea" 1 Tubo In Al Da 50 G  
AIC n: 049657036 - "1 Mg/G Emulsione Cutanea" 1 Tubo In Al Da 100 G  
AIC n: 049657048 - "1 Mg/G Emulsione Cutanea" 10 Tubi In Al Da 50 G  
AIC n: 049657051 - "1 Mg/G Emulsione Cutanea" 10 Tubi In Al Da 100 G

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco