

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat (entspricht 0,1 % [w/v] Methylprednisolonaceponat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von entzündlichen und pruritischen Dermatosen der Kopfhaut, z.B. atopischer Dermatitis (Neurodermitis), seborrhoischem Ekzem, Kontaktdermatitis, nummulärem Ekzem und unklassifiziertem Ekzem, bei Erwachsenen über 18 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut wird topisch angewendet und einmal täglich tropfenweise auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben.

Erwachsene

Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen bei Erwachsenen 4 Wochen nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 und Impfreaktionen im Behandlungsbereich. Bakterielle und mykotische Hauterkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucocorticoide sind nur in niedrigstmöglicher Dosierung anzuwenden und nur so lange, wie es zur Erzielung und Erhaltung der gewünschten therapeutischen Wirkung unbedingt erforderlich ist.

Bei bakteriellen Hautinfektionen und/oder Mykosen ist zusätzlich eine spezifische Therapie erforderlich.

Lokale Hautinfektionen können durch topisch applizierte Glucocorticoide verstärkt werden.

Bei der Anwendung ist darauf zu achten, dass MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut nicht mit Augen, tiefen offenen Wunden oder Schleimhäuten in Kontakt kommt.

Die Anwendung darf nicht in der Nähe offener Flammen erfolgen, da die Lösung leicht entflammbar ist.

Nach Anwendung von Methylprednisolonaceponat (MPA) als 1 mg/ml Salbe auf 60 % der Hautoberfläche über 22 Stunden unter Okklusivverbänden wurden bei gesunden erwachsenen Probanden eine Suppression der Plasmacortisolspiegel und eine Beeinflussung des zirkadianen Rhythmus beobachtet.

Die extensive großflächige oder langdauernde Anwendung topischer Corticosteroide erhöht, insbesondere unter Okklusion, das Risiko von Nebenwirkungen erheblich. Die Behandlung 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 Bedingungen darstellen können.

Bei der Behandlung großer Hautflächen sollte die Anwendungsdauer möglichst kurz gehalten werden, da die Möglichkeit einer Resorption oder eine systemische Wirkung nicht völlig ausgeschlossen werden können.

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

Sehstörung

Bei systemischer und topischer Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn sich ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellt, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Abklärung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese können Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC) umfassen, die nach Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine Wechselwirkungen bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Methylprednisolonaceponat haben bei Dosen, die die therapeutische Dosis überschritten, embryotoxische und/oder teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus mehreren epidemiologischen Studien lassen vermuten, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten bei Neugeborenen besteht, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit systemischen Glucocorticoiden behandelt wurden.

Die klinische Indikation für die Behandlung mit MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut muss sorgfältig überprüft und die Vorteile gegenüber den Risiken bei Schwangeren abgewogen werden.

Im Allgemeinen sollte die Anwendung topischer corticoidhaltiger Zubereitungen im ersten Trimenon einer Schwangerschaft vermieden werden. Insbesondere ist eine großflächige oder langfristige Applikation sowie die Anwendung von Okklusivverbänden während der Schwangerschaft und Stillzeit zu vermeiden.

Stillzeit

Bei Ratten zeigte sich praktisch kein Übergang von Methylprednisolonaceponat (MPA) über die Muttermilch auf Neugeborene. Es ist jedoch nicht bekannt, ob MPA beim Menschen in die Muttermilch übergeht, da berichtet wurde, dass systemisch verabreichte Corticosteroide in der Muttermilch vom Menschen auftreten. Es ist nicht bekannt, ob die topische Verabreichung von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut zu einer ausreichend hohen systemischen Resorption von MPA führt, um nachweisbare Mengen in der menschlichen Muttermilch zu ergeben.

Deshalb ist bei der Anwendung von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut bei stillenden Frauen Vorsicht geboten.

Stillende Mütter dürfen nicht im Brustbereich behandelt werden. Eine großflächige oder langfristige Applikation sowie die Anwendung von Okklusivverbänden sind während der Stillzeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4.).

MetiGalen® 1 mg/ml Lösung

GALEN

Fertilität

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

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

MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung nach der Anwendung von Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut Brennen an der Applikationsstelle.

Nebenwirkungen wurden der entsprechenden Kategorie nach der gepoolten Analyse von klinischen Studien zugeordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA-Konvention folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1

Möglicherweise treten systemische Effekte infolge einer Resorption nach Auftragen topischer corticoidhaltiger Zubereitungen auf.

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

Aufgrund der Ergebnisse aus Studien zur akuten Toxizität mit Methylprednisolonaceponat ist nach einmaliger dermalen Verabreichung einer Überdosis (großflächige Applikation unter Bedingungen, die eine Resorption begünstigen) nicht mit einem akuten Intoxikationsrisiko zu rechnen.

Nach versehentlicher oraler Aufnahme von MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut sind Effekte des sonstigen Bestandteils Isopropylalkohol zu erwarten. Diese können sich schon ab Mengen von nur wenigen Millilitern als Symptome einer ZNS-Depression äußern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut hemmt nach lokaler Anwendung entzündliche, allergische und mit Hyperproliferation einhergehende Hautreaktionen, was zur Rückbildung der objektiven Symptome (Erythem, Ödem, Nässen) und der subjektiven Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerz) führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es ist bekannt, dass Methylprednisolonaceponat selbst an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor bindet und dies trifft auch besonders für seinen Hauptmetaboliten 6α-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 Reihe 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 Prostaglandinen und Leukotrienen.

Die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide kann durch die Hemmung der Zytokinsynthese und einen bis jetzt noch nicht vollständig 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 Glucocorticosteroide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolonaceponat (MPA) wird aus der Basisformulierung freigesetzt. Die Konzentration in Stratum corneum und lebender Haut nimmt von außen nach innen hin ab.

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

Geschwindigkeit und Ausmaß der percutanen Resorption eines topischen Corticoids hängen von einer Reihe von Faktoren ab: der chemischen Struktur des Wirkstoffs, der Zusammensetzung des Vehikels, der Konzentration des Wirkstoffs im Vehikel, den Expositionsbedingungen (behandelter Bereich, Dauer der Anwendung, offen oder okklusiv) und dem Hautzustand (Art und Schweregrad der Hauterkrankung, Applikationsstelle usw.).

Die perkutane Resorption von Methylprednisolonaceponat wurde nach einmaliger Applikation von ≤ 5 ml Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut an gesunden Probanden sowie bei einmal täglicher Anwendung der gleichen Dosis über 4 Wochen an Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut untersucht.

In keiner der beiden Studien wurde eine systemische Resorption des Wirkstoffs festgestellt. Basierend auf der Quantifizierungsgrenze wurde die perkutane Resorption von Methylprednisolonaceponat aus Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut in die Kopfhaut auf unter 10 % geschätzt, entsprechend einer systemisch verfügbaren Corticoid-Tagesdosis von weniger als 4 - 7 µg/kg/Tag.

Nach Erreichen des systemischen Kreislaufs wird das primäre Hydroly-

Tabelle 1:

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Applikationsstelle: Brennen	An der Applikationsstelle: Pruritus, Schmerzen, Follikulitis, Wärme, Hauttrockenheit, Reizung, Ekzem	Hypertrichose An der Applikationsstelle: Bläschen, Erythem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Seborrhoe der Kopfhaut, Haarausfall	Akne, Teleangiectasien, Striae, Hautatrophie, periorale Dermatitis, Hautverfärbung, allergische Hautreaktionen
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

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

seprodukt von MPA, 6 α -Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glucuronsäure konjugiert und dadurch inaktiviert.

Die Metaboliten von MPA (Hauptmetabolit: 6 α -Methylprednisolon-17-propionat-21-glucuronid) werden hauptsächlich über die Nieren mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden eliminiert. Nach i.v. Applikation war die Ausscheidung über Urin und Fäzes innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen. Es kommt zu keiner Kumulation von Wirkstoff oder Metaboliten im Organismus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Verträglichkeit: In Studien zur systemischen Verträglichkeit nach wiederholter subkutaner und dermalen Verabreichung zeigte Methylprednisolonaceponat das Wirkprofil eines typischen Glucocorticoids. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass nach therapeutischer Anwendung von Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut selbst unter extremen Bedingungen wie großflächiger Applikation und/oder Okklusion keine anderen als die für Glucocorticoide typischen Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Embryotoxizität: Studien zur Embryotoxizität mit Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut führten zu Ergebnissen, die typisch für Glucocorticoide sind, d.h., bei dem entsprechenden Prüfsystem werden embryotale und/oder teratogene Wirkungen induziert. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sollte MetiGalen 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut während der Schwangerschaft nur mit besonderer Vorsicht verordnet werden. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sind in Abschnitt 4.6 zusammengefasst.

Genotoxizität: Weder *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Genmutationen in Bakterien und Säugerzellen noch *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zum Nachweis von Chromosomen- und Genmutationen ergaben Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Methylprednisolonaceponat.

Tumorigenität: Spezielle Studien zur Tumorigenität wurden mit Methylprednisolonaceponat nicht durchgeführt. Aufgrund der Kenntnisse über die Struktur und den pharmakologischen Wirkmechanismus sowie der Ergebnisse aus Studien zur systemischen Verträglichkeit nach Langzeitanwendung ergeben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko einer Tumorbildung. Da keine systemisch wirksame immunsuppressive Exposition nach dermalen Verabreichung von Methylprednisolonaceponat 1 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut unter den

empfohlenen Anwendungsbedingungen erreicht wird, ist kein Einfluss auf das Auftreten von Tumoren zu erwarten.

Lokale Verträglichkeit: In Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Methylprednisolonaceponat auf Haut und Schleimhaut wurden keine Befunde erhoben, die über das Ausmaß der bekannten topischen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden hinausgehen.

Sensibilisierung: Methylprednisolonaceponat zeigte auf der Haut von Meerschweinchen kein sensibilisierendes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Isopropylmyristat
- Isopropylalkohol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate
Nach Anbruch der Flasche beträgt die Anbruchstabilität bei Lagerung nicht über 25 °C 4 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit LDPE-Tropfeinsatz und HDPE-Schraubdeckel in einer Pappschachtel.

Packungsgrößen:
Flasche mit 20 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut
Flasche mit 30 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut
Flasche mit 50 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel
Telefon: (0431) 58518-0
Fax: (0431) 58518-20

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202738.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig