

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### FODIER

methylprednisolone aceponate

δερματικό διάλυμα 0,1% β/ο

### ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FODIER.

### ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 1mg (0.1% w/v) methylprednisolone aceponate. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δερματικό διάλυμα.

### ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις

Για τη θεραπεία φλεγμινουσών και κνησμωδών δερματοπαθειών του τριχωτού της κεφαλής, όπως ατοπική δερματίτιδα, νευροδερματίτιδα, σημηματορροϊκό έκζεμα, έκζεμα εξ' επαφής, δισκοειδές έκζεμα, κοινό έκζεμα.

#### Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα Fodier πρέπει να εφαρμόζεται στην πάσχουσα περιοχή στάγδην μία φορά ημερησίως και να επαλείφεται απαλά. Γενικά, η διάρκεια της χρήσης είναι 2-4 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν ακόμη κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του διαλύματος Fodier στα παιδιά, δια τούτο και δεν συνιστάται η χρήση του.

#### Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Τα τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση αδιάγνωστης δερματοπάθειας. Φυματιώδεις ή συφυλιδικές εξεργασίες στην περιοχή θεραπείας, ιώσεις (π.χ. δαμαλίτιδα, έρπης ζωστήρ), κοινή ακμή, ροδόχρους ακμή, περιστοματική δερματίτιδα, άτονα έλκη και δερματικές αντιδράσεις μετά από εμβολιασμό, στην περιοχή εφαρμογής. Επίσης, τα τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εγκαύματα, επειδή παρεμποδίζουν την επούλωση.

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση**

Τα γλυκοκορτικοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όσο το δυνατόν πιο χαμηλές δοσολογίες και μόνο για όσο χρονικό διάστημα είναι απόλυτα απαραίτητο, ώστε να επιτευχθεί και να διατηρηθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σε δερματικές παθήσεις με μικροβιακή και/ή μυκητιασική επιμόλυνση, απαιτείται πρόσθετη, ειδική θεραπεία. Η τοπική χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές λοιμώξεις. Δεν υπάρχουν ακόμη κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του διαλύματος Fodier στα παιδιά, δια τούτο και δεν συνιστάται η χρήση του. Κατά τη χρήση του διαλύματος Fodier πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να μην έλθει σε επαφή με τα μάτια ή με ανοιχτές πληγές. Το Fodier ενδέχεται να προκαλέσει καταρράκτη και γλαύκωμα όταν χρησιμοποιείται στην περιοχή πλησίον των οφθαλμών για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Όπως συμβαίνει με όλα τα γλυκοκορτικοειδή, η μη ενδεδειγμένη χρήση του διαλύματος Fodier μπορεί να συγκαλύψει άλλες κλινικές οντότητες. Μετά από επανειλημμένη εφαρμογή, τουλάχιστον 10-15 ημερών, μπορεί να παρατηρηθεί προσωρινή μείωση ή απώλεια της δραστικότητας των κορτικοστεροειδών (ιδίως των φθοριωμένων), λόγω ταχυφύλαξης. Το φαινόμενο αυτό αποκαθίσταται μετά από διακοπή της χρήσης ολίγων ημερών ή εβδομάδων. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση απαιτείται προσοχή όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος ή σε παρατεταμένη χορήγηση ιδιαίτερα στα παιδιά, καθώς και σε ασθενείς με βαριές νεφροπάθειες, αιμορραγική διάθεση και σε επικείμενους εμβολιασμούς. Γενικά, θα πρέπει να επιλέγεται το ολιγότερο ισχυρό κορτικοστεροειδές που θεωρείται αποτελεσματικό για την ένδειξη που προορίζεται και επί μη ανταποκρίσεως να χορηγείται άλλο ίδιας ισχύος ή μεγαλύτερης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν είναι γνωστές μέχρι σήμερα αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όταν το διάλυμα Fodier χρησιμοποιήθηκε στη συνιστώμενη δοσολογία.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Φάρμακα που περιέχουν γλυκοκορτικοστεροειδή έχουν δείξει τοξικότητα αναπαραγωγής (βλ. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Γενικά, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια των τοπικών κορτικοστεροειδών κατά τη χρήση τους σε εγκύους γυναίκες. Τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα έχει προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου. Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρξει αυξημένος αριθμός νεογνών με στοματικές σχισμές σε γυναίκες που ελάμβαναν συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι στοματικές σχισμές αποτελούν σπάνια πάθηση και εάν τα συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή είναι τερατογόνα, τότε μπορεί να ευθύνονται για την αύξηση μόνο μίας ή δύο περιπτώσεων ανά 1000 γυναίκες που λαμβάνουν συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή κατά τη

## **FODIER**

---

διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τοπική χρήση των γλυκοκορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της κύησης, ωστόσο μπορεί να αναμένεται μικρότερος κίνδυνος, διότι η συστηματική διαθεσιμότητα των τοπικά εφαρμοσμένων γλυκοκορτικοστεροειδών είναι πολύ μικρή. Ως γενικός κανόνας, δερματικά σκευάσματα που περιέχουν γλυκοκορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τους πρώτους μήνες της κύησης. Γενικότερα κατά την κύηση, μπορούν να χορηγούνται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, δεν πρέπει να χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες ή για μακρύ χρονικό διάστημα.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη του Fodier πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των κινδύνων στις γυναίκες που θηλάζουν. Όταν η χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια του θηλασμού κρίνεται απαραίτητη, η ποσότητα του φαρμάκου και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο. Θηλάζουσες γυναίκες δεν πρέπει να κάνουν χρήση του διαλύματος Fodier στην περιοχή των μαστών.

### **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το διάλυμα Fodier δεν έχει παρόμοιες επιδράσεις.

### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περιστασιακά, η αλκοόλη που περιέχεται στο διάλυμα Fodier μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος, π.χ. ελαφρό παροδικό αίσθημα καύσου.

**Τοπικές μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τα ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή στις θέσεις εφαρμογής τους είναι: Αίσθημα καύσου, κνησμός, ερεθισμός, ξηρότητα, θυλακίτιδα, υπομελάγχρωση, λέπτυνση του δέρματος, τελαγγειεκτασίες. Τροποποίηση της κλινικής εικόνας επί λανθασμένης χρήσης (μυκητιάσεις, ψώρα). Δευτεροπαθής λοίμωξη, τοπικές μικροβιακές λοιμώξεις (έναρξη λανθάνουσας λοίμωξης ή επιδείνωση εξελισσόμενης), μυκητιασικές λοιμώξεις, διευκόλυνση της έναρξης μολυσματικής τερμίνθου και οξυτενών κονδυλωμάτων. Αναστολή της επούλωσης τραυμάτων, ακμοειδή στοιχεία, φλυκταινίδια, θερινή ιδρώα, περιστοματική δερματίτις, εξάνθημα υπό μορφή ροδόχρου ακμής, υποτροπή φλυκταινώδους ψωρίασης επί διακοπής της θεραπείας (Rebound Phenomenon), ατροφία του δέρματος υπό μορφή ουλής, γραμμοειδείς ραβδώσεις, ευρυαγγείες, πορφυρικά εξανθήματα, ερύθημα διάχυτο, βλατιδο – φυσσαλιδώδη άτυπα εξανθήματα, αλλεργική υπερευαισθησία, τοπική υπερτρίχωση. Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συνήθεις, αλλά μπορεί να εμφανισθούν συχνότερα με τη χρήση στεγανής επίδεσης ή μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση.

**Γενικές μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση:** Καταστολή της λειτουργίας του φλοιού – επινεφριδικού άξονα, πτώση του επιπέδου της κορτιζόλης στο πλάσμα – σύνδρομο Cushing. Αν εμφανισθούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει η χορήγηση να σταματήσει αμέσως.

## **Υπερδοσολογία**

Με βάση τα αποτελέσματα μελετών οξείας τοξικότητας που διεξήχθησαν με την methylprednisolone aceponate, δεν αναμένεται κίνδυνος οξείας δηλητηρίασης, μετά από μεμονωμένη δερματική εφαρμογή υπερδοσολογίας (χρήση σε μεγάλη επιφάνεια κάτω από συνθήκες που ευνοούν την απορρόφηση) ή ακόμη και μετά από κατά λάθος λήψη από το στόμα. Εάν, κατά λάθος, το διάλυμα Fodier ληφθεί από το στόμα, πρέπει να αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις από την περιεχόμενη ισοπροπανόλη. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να εμφανιστούν ως συμπτώματα καταστολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μετά τη λήψη ποσότητας έστω και ολίγων ml.

## **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC: D07AC14.

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τοπικό κορτικοστεροειδές, ισχυρό.

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Μετά από τοπική εφαρμογή, καταστέλλουν εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντιδράσεως όπως το οίδημα, η εναπόθεση ινώδους, η διαστολή των τριχοειδών, η μετανάστευση των λευκοκυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των τριχοειδών, η εναπόθεση κολλαγόνου, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός ουλής. Τα στερινοειδή αναστέλλουν την φλεγμονώδη δράση έναντι των μηχανικών, χημικών ή ανοσολογικών παραγόντων. Μέχρι τώρα, όπως και με όλα τα άλλα κορτικοστεροειδή, ο μηχανισμός δράσης της methylprednisolone aceponate δεν είναι πλήρως κατανοητός. Είναι γνωστό ότι η methylprednisolone aceponate προσδένεται στον ενδοκυτταρικό υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, αυτό δε αφορά κυρίως στον βασικό μεταβολίτη 6<sup>a</sup>-methylprednisolone-17-propionate, ο οποίος σχηματίζεται μετά από τη λύση του εστέρα στο δέρμα. Το σύμπλεγμα των στεροειδικών υποδοχέων προσδένεται σε ορισμένες περιοχές του DNA και έτσι πυροδοτείται μια σειρά βιολογικών αντιδράσεων. Η κατανόηση του μηχανισμού της αντιφλεγμονώδους δράσης είναι πιο συγκεκριμένη. Η δέσμευση του συμπλέγματος των στεροειδικών υποδοχέων καταλήγει σε αυξημένη σύνθεση μακροκορτίνης. Η μακροκορτίνη αναστέλλει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος και, επομένως, τον σχηματισμό των μεσαζόντων φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες και η λευκοτριένη. Η ανοσοκατασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να εξηγηθεί από την αναστολή της σύνθεσης των κυτοκινών και μιας αντιμιτωτικής δράσης, επιδράσεις, οι οποίες μέχρι τώρα δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητές. Η αναστολή της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών ή η ενεργοποίηση της αγγειοσυσταλτικής δράσης της αδρεναλίνης τελικώς καταλήγουν στην αγγειοσυσταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών.

**Γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών: Διείσδυση και τοπική δράση:**

## **FODIER**

---

Προκειμένου να δράσουν τοπικά, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διεισδύσουν στο δέρμα. Η έκταση της απορρόφησης και ως εκ τούτου η κλινική δράση, καθώς και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαρτώνται, όπως έχει αποδειχθεί, τόσο από την ίδια την ουσία και για ένα ορισμένο κορτικοστεροειδές όσο και από αρκετούς παράγοντες.

**Συγκέντρωση του φαρμάκου:** Περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης μετά από μία ορισμένη συγκέντρωση του φαρμάκου σε δεδομένη αδρανή βάση, δεν έχει σαν αποτέλεσμα αναλογικά μεγαλύτερη δραστηριότητα, αλλά αντίθετα αυξάνει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Φαρμακοτεχνική μορφή:** Η διείσδυση του δραστικού συστατικού εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της βάσης. Η παρουσία άλλων συστατικών ή εκδόχων μπορεί να μεταβάλλει τη διείσδυση δια μέσου της κεράτινης στιβάδας ή και το αποτέλεσμα (π.χ. σαλικυλικό οξύ, ουρία, προπυλενογλυκόλη, αντιβιοτικά και αντισηπτικά, πίσσα).

**Περιοχή επάλειψης:** Η περιορισμένη διείσδυση του φαρμάκου σε περιοχές όπως τα πέλματα και οι παλάμες οφείλεται στην παχιά κεράτινη στιβάδα τους. Για τους αντίθετους λόγους, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση μέσω, λόγω χάριν, του βλεννογόνου του δέρματος, του μετώπου και του τριχωτού της κεφαλής. Κατάσταση του δέρματος: Η διείσδυση αυξάνεται σε τραυματισμένο ή προσβεβλημένο δέρμα (π.χ. εκδορές ή παθολογικές καταστάσεις, όπως η παρακεράτωση). Εν τούτοις η προσβληθείσα ή τραυματισμένη κεράτινη στιβάδα αποκαθίσταται μετά από ολιγοήμερη θεραπεία.

**Οι συνθήκες επάλειψης:** Η επάλειψη προάγει τη διείσδυση, μπορεί δε να συμβεί ακούσια όταν χρησιμοποιούνται πάνες βρεφών ή όταν επαλείφονται παρατριμματικές περιοχές ή πτυχώσεις. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των διαφόρων αυτών παραγόντων κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Δραστηριότητα: Η δραστηριότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα, την ενδογενή δραστηριότητα του φαρμάκου, και το ρυθμό της απομάκρυνσής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών, είθισται να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστηριότητας: το ήπιο, το μέτρια ισχυρό, το ισχυρό και το πολύ ισχυρό. Τα όρια μεταξύ των κατηγοριών, ιδιαίτερα μεταξύ των ενδιάμεσων κατηγοριών (μέτρια ισχυρό και ισχυρό) είναι δύσκολο να καθοριστούν. Ορισμένα κορτικοστεροειδή διατίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, με βάση τις οποίες μπορούν να καταταγούν σε διαφορετική κατηγορία δραστηριότητας. Επιπροσθέτως η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστηριότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστηριότητας (βλ. ακόλουθο πίνακα).

**Πίνακας δραστηριότητας τοπικών κορτικοστεροειδών: Πολύ ισχυρά – I:** Clobetasol propionate 0.05%, Diflucortolone valerate 0.3%, Fluocinolone acetonide 0.2%, Halcinonide 0.1%.

**Ισχυρά – II:** Amcinonide 0,1%, beclomethasone dipropionate 0,025%, Betamethasone benzoate 0,025%, Betamethasone dipropionate 0,05%, Betamethasone valerate 0.1%, Budesonide 0.025%,

Desonide 0.05%, Desoximethasone 0.25%, Diflorasone diacetate 0.05%, Diflucortolone valerate 0.1%, Fluclorolone acetonide 0.025%, Fluocinolone acetonide 0.025%, Fluocinonide 0.05%, Fluprednidene acetate 0.1%, Flurandrenolone 0.05%, Fluticasone propionate 0.05%, Halcinonide 0.01%, Hydrocortisone aceponate 0.127%, Hydrocortisone butyrate 0.1%, Methyl prednisolone aceponate 0.1%, Mometasone furoate 0.1%, Triamcinolone acetonide 0.1%. **Μετρίως ισχυρά – III:** Aclometasone dipropionate 0.05%, Beclomethasone salicilate 0.025%, Betamethasone valerate 0.025% και 0.05%, Clobetasone butyrate 0.05%, Prednicarbate 0.1%, Desoximethasone 0.05%, Flumethasone pivalate 0.02%, Flucinolone acetonide 0.00625% και 0.01%, Fluocortin butyl 0.75%, Fluocortolone hexanoate with pivalate, έκαστο 0.1%, Fluocortolone hexanoate with either free alcohol or pivalate, έκαστο 0.25%, Flupamerasone 0.3%, Flupandrenolone 0.0125%, Halometasone 0.05%, Hydrocortisone aceponate 0.1%, Hydrocortisone valerate 0.2%, Prednicarbate 0.25%, Triamcinolone acetonide 0.04%. **Ήπια – IV:** Dexamethasone 0.1%-0.2%, Fluocinolone acetonide 0.0025%, Fluocortin butyl 0.75%, Hydrocortisone 0.5% και 1%, Hydrocortisone acetate 1%, Methyl prednisolone acetate 0.25%.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η methylprednisolone aceponate (MPA) απελευθερώνεται στο δέρμα μετά την εφαρμογή του διαλύματος. Η συγκέντρωσή της στην κεράτινη στιβάδα και το υγιές δέρμα μειώνεται από έξω προς τα μέσα. Η methylprednisolone aceponate στην επιδερμίδα και στο χόριο υδρολύεται στον κύριο μεταβολίτη 6α-methylprednisolone-17-propionate, ο οποίος προσδένεται πιο σταθερά στους υποδοχείς κορτικοειδών από ότι η αρχική ουσία – μία ένδειξη «βιοενεργοποίησης» στο δέρμα. Ο βαθμός της διαδερμικής απορρόφησης ενός τοπικού κορτικοστεροειδούς όπως είναι η methylprednisolone aceponate εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες: χημική δομή της ουσίας, σύνθεση του φορέα, συγκέντρωση της ουσίας στο φορέα, συνθήκες εφαρμογής (περιοχή δόσης, διάρκεια εφαρμογής, ανοιχτή θεραπεία ή με στεγανή επίδεση) και κατάσταση του δέρματος (ηλικία, δερματική πάθηση, περιοχή του σώματος κ.λ.π.). Η διαδερμική απορρόφηση της methylprednisolone aceponate από το διάλυμα Fodier ερευνήθηκε μετά από εφάπαξ χορήγηση σε εθελοντές και μετά από χορήγηση 4 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση της κεφαλής  $\leq 5\text{ml}$  του διαλύματος επαλείφθηκαν μία και δύο φορές ημερησίως στο τριχωτό της κεφαλής. Με τη χρήση μιας ραδιοαναστολογικής μεθόδου για την ανίχνευση της methylprednisolone aceponate στο πλάσμα δε στάθηκε δυνατόν να δείχτεί διαδερμική απορρόφηση της MPA μέσω του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής. Λαμβάνοντας υπόψη το όριο ανίχνευσης της ραδιοαναστολογικής μεθόδου, η συστηματική επιβάρυνση με το κορτικοειδές, η οποία οφείλεται σε διαδερμική απορρόφηση μέσω του δέρματος της κεφαλής υπολογίστηκε και στις δύο μελέτες σε τιμές μικρότερες των 4ng και 7ng ισοδύναμης ουσίας του MPA/Kg βάρους σώματος ημερησίως, αντίστοιχα. Μετά την απορρόφησή τους από το δέρμα τα τοπικά κορτικοστεροειδή ακολουθούν τη φαρμακοκινητική πορεία των συστηματικά χορηγούμενων. Δεσμεύονται σε ποικίλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

## **FODIER**

Μεταβολίζονται κύρια στο ήπαρ και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Μερικά από τα τοπικά κορτικοστεροειδή και τους μεταβολίτες τους απεκκρίνονται επίσης από τη χολή. Όταν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία, το αρχικό προϊόν υδρόλυσης του MPA, το 6a-methylprednisolone-17-propionate, συζεύγνυται ταχέως με το γλυκουρονικό οξύ με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή του. Οι μεταβολίτες του MPA (βασικός μεταβολίτης: 6a-methylprednisolone-17-propionate-21glucorinide), αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς με χρόνο ημιζωής περίπου 16 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η αποβολή των ραδιοεπισημασμένων με <sup>14</sup>C ουσιών στα ούρα και τα κόπρανα ήταν πλήρης εντός 7 ημερών. Δεν παρατηρείται καμία συσσώρευση ουσίας ή μεταβολιτών στον οργανισμό.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Σε μελέτες συστηματικής ανεκτικότητας, μετά από επανειλημμένη υποδόρια και δερματική χορήγηση, το methylprednisolone aceponate έδειξε προφίλ δράσης ενός τυπικού γλυκοκορτικοειδούς. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι κατά τη χρήση του διαλύματος Fodier σε θεραπευτικές δόσεις, αλλά και κάτω από ακραίες καταστάσεις, όπως η εφαρμογή σε μεγάλη επιφάνεια και / ή κάτω από στεγανή επίδεση, δεν αναμένονται άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από εκείνες που είναι χαρακτηριστικές για τα γλυκοκορτικοειδή. Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας με το Fodier οδήγησαν σε αποτελέσματα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά για τα γλυκοκορτικοειδή, δηλαδή εμβρυοθνησιμότητα και / ή τερατογένεση επάγονται στα κατάλληλα συστήματα δοκιμασίας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Fodier. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών συνοψίζονται στην παράγραφο «Κύηση και γαλουχία». Δοκιμασίες in vitro για την ανίχνευση μεταλλάξεων σε βακτήρια και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και in vitro και in vivo έρευνες για την ανίχνευση μεταλλάξεων δεν έδωσαν ενδείξεις ότι η methylprednisolone aceponate είναι δυνητικά γονοτοξική. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες ογκογένεσης με την methylprednisolone aceponate. Η γνώση σχετικά με τη δομή, το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης και τα αποτελέσματα από τις μελέτες συστηματικής ανεκτικότητας μετά από μακροχρόνια χρήση δεν δείχνουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης όγκων. Εφόσον, με την τοπική χρήση του διαλύματος Fodier, σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες, δεν επιτυγχάνεται δραστική ανοσοκατασταλτική έκθεση στην ουσία, δεν αναμένεται επίδραση στην εμφάνιση όγκων. Μελέτες τοπικής ανεκτικότητας της methylprednisolone aceponate και του διαλύματος Fodier στο δέρμα και το βλεννογόνο δεν έδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τις γνωστές τοπικές των γλυκοκορτικοειδών. Τα εργαστηριακά ευρήματα δεν δείχνουν ότι θα πρέπει να αναμένεται ερεθισμός του δέρματος, μετά τη χρήση του διαλύματος Fodier. Η επαφή με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται, λόγω του γνωστού ερεθισμού που μπορεί να προκαλέσει η ισοπροπανόλη στους βλεννογόνους. Η methylprednisolone aceponate δεν έδειξε δυνατότητα ευαισθητοποίησης του

δέρματος των ινδοχοίρων.

## **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Έκδοχα**

Isopropyl myristate, Isopropyl alcohol.

### **Ασυμβατότητες**

Δεν είναι γνωστές μέχρι σήμερα.

### **Διάρκεια ζωής**

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 36 μήνες.

### **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ . Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται προσεκτικά, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος να πέσουν σε παιδικά χέρια.

### **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το προϊόν συσκευάζεται σε φιάλη που περιέχει δερματικό διάλυμα 20 ή 50 ml. Εξωτερικά είναι τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας. Η φιάλη μαζί με την οδηγία χρήσης συσκευάζεται σε χαρτονένιο κουτί.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Το διάλυμα Fodier πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

## **ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Verisfield (UK) Ltd**, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

## **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

85412/09/27-1-2010