

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donobet 50 micrograms/0.5 mg/g γέλη

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 50 μικρογραμμάρια καλσιποτριόλη (ως μονοϋδρική) και 0.5 mg βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Butylhydroxytoluene (E321) 160 μικρογραμμάρια /γραμμάριο γέλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.

Μία σχεδόν διαυγής, άχρωμη έως ελαφρώς υπόλευκη γέλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τοπική θεραπεία της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής σε ενήλικες. Τοπική θεραπεία της ήπιας έως μέτριας κατά πλάκας κοινής ψωρίασης που δεν αφορά το τριχωτό της κεφαλής σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η Donobet γέλη πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες για τις περιοχές του τριχωτού της κεφαλής και 8 εβδομάδες για τις άλλες περιοχές εκτός του τριχωτού της κεφαλής. Εάν είναι απαραίτητο να συνεχιστεί ή να επαναληφθεί η θεραπεία μετά από αυτή την περίοδο, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μετά από ιατρική αξιολόγηση και κάτω από τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Όταν γίνεται χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη, η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g. Η επιφάνεια σώματος της υπό θεραπεία περιοχής με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Εάν χρησιμοποιείται στο τριχωτό της κεφαλής*

Όλες οι προσβεβλημένες περιοχές του τριχωτού της κεφαλής μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με Donobet γέλη. Συνήθως μία ποσότητα μεταξύ 1 g και 4 g ανά ημέρα είναι επαρκής για τη θεραπεία του τριχωτού της κεφαλής ( 4 g αντιστοιχούν σε ένα κουταλάκι του γλυκού).

#### Ειδικές ομάδες πληθυσμού

##### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Donobet γέλης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Donobet γέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 12 έως 17 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Η Donobet γέλη δεν πρέπει να εφαρμόζεται απ' ευθείας στο πρόσωπο ή στα μάτια. Προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερο αποτέλεσμα, συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο, ή να λούσετε τα μαλλιά σε περίπτωση εφαρμογής στο τριχωτό της κεφαλής, αμέσως μετά την εφαρμογή της Donobet γέλης.

Η Donobet γέλη πρέπει να παραμείνει στο δέρμα κατά τη διάρκεια της νύκτας ή κατά τη διάρκεια της ημέρας.

#### *Όταν χρησιμοποιείτε τη Συσκευή Εφαρμογής*

Πριν από τη πρώτη χρήση της Συσκευής Εφαρμογής, ο περιέκτης και η κεφαλή της συσκευής εφαρμογής πρέπει να συναρμολογηθούν.

Μετά την όπλιση κάθε πλήρης πίεση του μοχλού απελευθερώνει 0,05 g της Donobet γέλης.

Η Donobet γέλη εφαρμόζεται στην προσβεβλημένη περιοχή χρησιμοποιώντας τη Συσκευή Εφαρμογής.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση εάν έχετε Donobet γέλη στα δάχτυλα.

Η Donobet γέλη σε Συσκευή Εφαρμογής συνοδεύεται από το φύλλο οδηγιών χρήσης με λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση.

#### *Όταν χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο*

Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται πριν από τη χρήση και η Donobet γέλη εφαρμόζεται στην προσβεβλημένη περιοχή.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Donobet αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική, αποφολιδωτική και φλυκταινώδη ψωρίαση.

Εξ αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλσιποτριόλη, το Donobet αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδές, το Donobet αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Ιογενείς βλάβες του δέρματος, (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παρασιτικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με φυματίωση, περιστοματική δερματίτιδα, ατροφικό δέρμα, ατροφικές ραβδώσεις, εύθραυστες δερματικές φλέβες, ιχθύαση, κοινή ακμή, ροδόχρου ακμή, ροδόχρου νόσο, έλκη και πληγές (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Η Donobet γέλη περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα ή επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη, μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης.

Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περίδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος με βλάβες ή στους βλεννογόνους ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και με εκτεταμένη ψωρίαση του σώματος οι οποίοι χρησιμοποιούσαν ένα συνδυασμό με υψηλές δόσεις Donobet γέλης (εφαρμογή στο τριχωτό της κεφαλής) και υψηλές δόσεις Donobet αλοιφής (εφαρμογή στο σώμα), οι 5 από τους 32 ασθενείς παρουσίασαν οριακή μείωση της ανταπόκρισης της κορτιζόλης στην φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 5.1).

##### Οπτική διαταραχή

Οπτική διαταραχή μπορεί να αναφερθεί με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το φαινόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (KOA), και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

##### Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου

Εξ αιτίας της περιεκτικότητας σε καλσιποτριόλη, μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεστιαμία αν ξεπερασθεί η μέγιστη ημερήσια δόση (15 g).

Το ασβέστιο του ορού επανέρχεται στο φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεστιαϊμίας είναι ελάχιστος όταν ακολουθούνται οι σχετικές με την καλσιποτριόλη υποδείξεις. Πρέπει να αποφεύγεται θεραπεία σε επιφάνεια μεγαλύτερη από το 30% της επιφάνειας του σώματος. (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Το Donobet περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή θεραπείας.

Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιοχές.

Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για να αποφύγει την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά του στο πρόσωπο, το στόμα και τα μάτια. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφευχθεί η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές.

#### Συνοπάρχουσες λοιμώξεις του δέρματος

Όταν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Ωστόσο, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Διακοπή της θεραπείας

Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης ή rebound αντιδράσεων όταν διακόπτεται η αγωγή. Γι αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής.

#### Μακροχρόνια χρήση

Με τη μακροχρόνια χρήση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων των κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Μη τεκμηριωμένη χρήση

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Donobet στη σταγονοειδή ψωρίαση.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία και υπεριώδης έκθεση

Η Donobet αλοιφή για βλάβες ψωρίασης του σώματος έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με Donobet γέλη για ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, αλλά υπάρχει περιορισμένη εμπειρία συνδυασμού Donobet με άλλα τοπικά αντιψωριασικά προϊόντα στην ίδια περιοχή θεραπείας, με άλλα αντιψωριασικά φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούμενα συστηματικά ή με τη φωτοθεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Donobet, οι ιατροί συνιστάται να συμβουλευθούν τους ασθενείς να περιορίσουν ή να αποφύγουν την υπερβολική έκθεση είτε στο φυσικό είτε στο τεχνητό ηλιακό φως. Τοπικά η καλσιποτριόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με υπεριώδη ακτινοβολία μόνο εάν ο ιατρός και ο ασθενής κρίνουν ότι τα πιθανά οφέλη υπερέχουν των πιθανών κινδύνων (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα

Η Donobet γέλη περιέχει butylhydroxytoluene (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής), ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων.

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Donobet.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Donobet σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη, που γεννήθηκαν από γυναίκες, οι οποίες, κατά την κύηση υποβάλλονταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνεπώς, κατά την κύηση, το Donobet πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η πιθανή ωφέλεια, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

##### Θηλασμός

Η βηταμεθαζόνη περνά στο μητρικό γάλα, αλλά, σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται απίθανο να υπάρχει κίνδυνος για ανεπιθύμητη ενέργεια στο βρέφος. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της καλσιποτριόλης στο μητρικό γάλα. Το Donobet πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χρησιμοποιεί το Donobet στο στήθος όταν θηλάζει.

##### Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος δόσεις καλσιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης δεν κατέδειξαν βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Donobet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων μελετών ασφάλειας και αυθόρμητων αναφορών μετά την έγκριση.

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ο κνησμός.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργανικό Σύστημα (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$
Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)	

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Λοίμωξη του δέρματος* Θυλακίτις
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Υπερευαισθησία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Ερεθισμός των οφθαλμών
Μη γνωστές	Όραση, θολή *****
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Κνησμός
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Επιδείνωση της ψωρίασης Δερματίτιδα

	Ερύθημα Εξάνθημα** Ακμή Αίσθημα καύσου του δέρματος Ερεθισμός του δέρματος Ξηρό δέρμα
Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Ραβδώσεις του δέρματος Απολέπιση του δέρματος
Μη γνωστές	Μεταβολές στο χρώμα των μαλλιών***
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Πόνος στο σημείο εφαρμογής****
Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Rebound αντίδραση

\*Λοιμώξεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων του δέρματος έχουν αναφερθεί.

\*\* Έχουν αναφερθεί διάφοροι τύποι εξανθηματικών αντιδράσεων όπως ερυθματώδες και φλυκταινώδες εξάνθημα

\*\*\* Έχει αναφερθεί παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχωτού της κεφαλής, σε κιτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκριζα μαλλιά

\*\*\*\* Αίσθημα καύσου με πιθανό συνδυασμό πόνου στο σημείο εφαρμογής.

\*\*\*\*\*Βλέπε παράγραφο 4.4.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φαρμακολογικές κατηγορίες της καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης αντίστοιχα:

#### Καλσιποτριόλη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, κνησμό, δερματικό ερεθισμό, αίσθημα καύσου και νυγμού, ξηρό δέρμα, ερύθημα, εξάνθημα, δερματίτιδα, έκζεμα, επιδείνωση της ψωρίασης, φωτοευαισθησία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοιδήματος και οιδήματος του προσώπου.

Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία (βλέπε παράγραφο 4.4).



#### Βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική)

Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής, όπως ατροφία του δέρματος, τελαγγειεκτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτρίχωση, περιστοματική δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολλοειδή κέγγρια.

Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης.

Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανισθούν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, καταρράκτης, λοιμώξεις, επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Οι συστηματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν πιο συχνά, όταν το προϊόν εφαρμοσθεί με κλειστή περιέδση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν παρατηρηθεί νέα ανεπιθύμητα γεγονότα και νέες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 109 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία με Donobet γέλη για 8 εβδομάδες. Ωστόσο, λόγω του μεγέθους των μελετών, δεν μπορεί να διεξαχθεί οριστικό συμπέρασμα σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της Donobet γέλης σε εφήβους σε σύγκριση με αυτό των ενηλίκων. Βλέπε παράγραφο 5.1.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται - παρακάτω.

Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: +30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου του ορού, η οποία υποχωρεί, όταν διακοπεί η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κόμα.

Υπερβολικά μακροχρόνια χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων με αποτέλεσμα δευτεροπαθή ανεπάρκεια επινεφριδίων, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Σε τέτοιες περιπτώσεις ενδείκνυται η συμπτωματική θεραπεία.

Σε περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βαθμιαία.

Έχει αναφερθεί ότι εξ' αιτίας της κακής χρήσης ένας ασθενής με εκτεταμένη ερυθροδερμική ψωρίαση σε θεραπεία με 240 g Donobet αλοιφή εβδομαδιαίως (που αντιστοιχεί σε μια ημερήσια δόση των περίπου 34 g) για 5 μήνες (μέγιστη συνιστώμενη δόση 15 g ημερησίως) ανέπτυξε σύνδρομο Cushing κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στη συνέχεια φλυκταινώδη ψωρίαση κατόπιν απότομης διακοπής της θεραπείας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψωριασικά. Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Καλσιποτριόλη, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: D05AX52

Η καλσιποτριόλη είναι ένα ανάλογο της Βιταμίνης D. Σύμφωνα με in vitro δεδομένα, η καλσιποτριόλη επάγει τη διαφοροποίηση και καταστέλλει την υπερκερατινοποίηση των επιδερμικών κυττάρων. Αυτό αποτελεί την προτεινόμενη βάση για τις δράσεις της στην ψωρίαση.

Όπως άλλα τοπικά κορτικοστεροειδή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη έχει αντιφλεγμονώδεις, αντικνησμάδεις, αγγειοσυσταλτικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, χωρίς, όμως, να θεραπεύει την υποκείμενη κατάσταση. Με την κλειστή περιέδση, η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί εξαιτίας της αυξημένης διείσδυσης στην κεράτινη στιβάδα. Για τον λόγο αυτό, θα αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας των τοπικών στεροειδών είναι ασαφής.

Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προσδιορίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση τόσο του τριχωτού της κεφαλής όσο και του σώματος, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν έως 106 g ανά εβδομάδα συνδυασμό Donobet γέλη και Donobet αλοιφή. Οριακή μείωση της ανταπόκρισης της κορτιζόλης παρατηρήθηκε 30 λεπτά μετά από την πρόκληση της ACTH σε 5 από τους 32 ασθενείς (15.6%) μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων και σε 2 από 11 ασθενείς (18.2%) οι οποίοι συνέχισαν την θεραπεία έως και 8 εβδομάδες. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό ήταν φυσιολογικά 60 λεπτά μετά από την πρόκληση της ACTH. Στους ασθενείς αυτούς δεν υπήρξε ένδειξη μεταβολής του μεταβολισμού του ασβεστίου. Συνεπώς, όσον αφορά την καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (HPA), η παρούσα μελέτη δείχνει κάποιες ενδείξεις ότι οι πολύ υψηλές δόσεις της Donobet γέλης και αλοιφής μπορεί να έχουν μία ασθενή επίδραση στον άξονα αυτό (HPA).

Η αποτελεσματικότητα από την εφάπαξ χρήση ημερησίως της Donobet γέλης διερευνήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, διάρκειας 8 εβδομάδων κλινικές μελέτες, στις οποίες εισήχθησαν συνολικά περισσότεροι από 2.900 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον ήπιας

βαρύτητας, σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Ερευνητή για τη βαρύτητα της νόσου (Investigator's Global Assessment- IGA). Τα φάρμακα σύγκρισης ήταν η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε φορέα γέλης, η καλσιποτριόλη σε φορέα γέλης και (σε μια από τις μελέτες ) μόνο ο φορέας γέλης, και όλα χρησιμοποιήθηκαν μια φορά ημερησίως. Τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) έδειξαν ότι η Donobet γέλη ήταν στατιστικώς σημαντικά αποτελεσματικότερη από τα φάρμακα σύγκρισης. Τα αποτελέσματα για την ταχύτητα έναρξης δράσης, με βάση παρόμοια δεδομένα την εβδομάδα 2, επίσης έδειξαν ότι η Donobet γέλη είναι στατιστικώς σημαντικά αποτελεσματικότερη από τα φάρμακα σύγκρισης.

% ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο	Donobet γέλη (n=1,108)	Βηταμεθαζόνη διπροπιονική (n=1,118)	Καλσιποτριόλη (n=558)	Φορέας γέλης (n=136)
εβδομάδα 2	53.2%	42.8% <sup>1</sup>	17.2% <sup>1</sup>	11.8% <sup>1</sup>
εβδομάδα 8	69.8%	62.5% <sup>1</sup>	40.1% <sup>1</sup>	22.8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη Donobet γέλη (P<0.001)

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης της Donobet γέλης μια φορά ημερησίως σε περιοχές του σώματος εκτός του τριχωτού της κεφαλής διερευνήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 8 εβδομάδων κλινική μελέτη η οποία περιελάμβανε 296 ασθενείς με κοινή ψωρίαση ήπιας ή μέτριας βαρύτητας σύμφωνα με την IGA. Τα φάρμακα σύγκρισης ήταν η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε φορέα γέλης, η καλσιποτριόλη σε φορέα γέλης και μόνο ο φορέας γέλης. Όλα χρησιμοποιήθηκαν μια φορά ημερησίως. Τα πρωταρχικά κριτήρια ανταπόκρισης ήταν ελεγχόμενη νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 8. Ως ελεγχόμενη νόσος καθορίστηκε η «κάθαρση» ή «ελάχιστη πάθηση» για ασθενείς με μέτρια νόσο στην έναρξη της θεραπείας ή «κάθαρση» για τους ασθενείς με ήπια νόσο στην έναρξη της θεραπείας. Δευτερεύοντα κριτήρια ανταπόκρισης ήταν η ποσοστιαία μεταβολή στο δείκτη σοβαρότητας και έκτασης της ψωρίασης (PASI) από την έναρξη έως την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 8.

% ασθενών με ελεγχόμενη νόσο	Donobet γέλη (n=126)	Βηταμεθαζόνη διπροπιονική (n=68)	Καλσιποτριόλη (n=67)	Φορέας γέλης (n=35)
εβδομάδα 4	20.6%	10.3% <sup>1</sup>	4.5% <sup>1</sup>	2.9% <sup>1</sup>
εβδομάδα 8	31.7%	19.1% <sup>1</sup>	13.4% <sup>1</sup>	0.0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη Donobet γέλη (P<0.05)

Μέση ποσοστιαία μείωση σε PASI	Donobet γέλη (n=126)	Βηταμεθαζόνη διπροπιονική	Καλσιποτριόλη (n=67)	Φορέας γέλης (n=35)

(SD)		(n=68)		
εβδομάδα 4	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) <sup>1</sup>	32.1 (23.6) <sup>1</sup>	17.0 (31.8) <sup>1</sup>
εβδομάδα 8	58.8 (32.4)	51.8 (35.0)	40.8 (31.9) <sup>1</sup>	11.1 (29.5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη Donobet γέλη (P<0.05)

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, τυφλή για τον ερευνητή κλινική μελέτη, όπου περιλήφθησαν 312 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής με νόσο τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας σύμφωνα με την IGA, διερευνήθηκε η χρήση της Donobet γέλης μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με Donovanex Δερματικό διάλυμα δύο φορές ημερησίως για διάστημα έως 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) έδειξαν ότι η Donobet γέλη ήταν στατιστικώς σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από το Donovanex Δερματικό διάλυμα.

% ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο	Donobet γέλη (n=207)	Dononex Δερματικό διάλυμα (n=105)
Εβδομάδα 8	68.6%	31.4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό από τη Donobet γέλη (P<0.001)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, μακροχρόνια κλινική μελέτη, που περιλάμβανε 873 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας (σύμφωνα με την IGA), διερευνήθηκε η χρήση της Donobet γέλης σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη σε φορέα γέλης. Και οι δύο θεραπείες εφαρμόστηκαν μια φορά την ημέρα, με διαλείπουσα χρήση όποτε απαιτείτο, για διάστημα έως και 52 εβδομάδες. Μια επιτροπή ανεξάρτητων δερματολόγων, οι οποίοι δεν ήταν γνώστες των θεραπειών, ταυτοποίησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως σχετίζονταν με την μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών στο τριχωτό της κεφαλής. Δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά των ασθενών, που εκδήλωσαν αυτού του είδους τις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ομάδων θεραπείας (2.6% στην ομάδα της Donobet<sup>®</sup> γέλης και 3.0% στην ομάδα της καλσιποτριόλης, P=0.73). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ατροφίας του δέρματος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου διερευνήθηκαν σε δύο μη ελεγχόμενες ανοικτές μελέτες 8 εβδομάδων που περιελάμβαναν συνολικά 109 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής που χρησιμοποίησαν έως και 69 γραμμάρια ανά εβδομάδα Donobet γέλη. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας και κλινικά σχετικές αλλαγές ασβεστίου στα ούρα.

Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην πρόκληση της ACTH μετρήθηκε σε 30 ασθενείς. Ένας ασθενής έδειξε μια μείωση ανταπόκρισης της κορτιζόλης στην πρόκληση της ACTH μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων, η οποία ήταν ήπια, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, και αναστρέψιμη.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η συστηματική έκθεση στην καλσιποτριόλη και στην διπροπιονική βηταμεθαζόνη από τοπικά εφαρμοζόμενη Donobet γέλη είναι παρόμοια με τη Donobet αλοιφή σε αρουραίους και χοιρίδια. Κλινικές μελέτες με ραδιοσημασμένη αλοιφή δείχνουν ότι η συστηματική απορρόφηση της καλσιποτριόλης και της βηταμεθαζόνης από τη Donobet αλοιφή είναι μικρότερη από 1% της δόσης (2.5 g) όταν εφαρμοσθεί σε υγιές δέρμα (625 cm<sup>2</sup>) επί 12 ώρες.

Η εφαρμογή σε πλάκες ψωρίασης και με κλειστή περίδεση μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση των τοπικών κορτικοστεροειδών. Η απορρόφηση από δέρμα με βλάβες είναι περίπου 24%.

Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι περίπου 64%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 5-6 ώρες. Εξ αιτίας της αποθήκευσης στο δέρμα, η αποβολή μετά από δερματική εφαρμογή είναι διαδικασία ημερών. Η βηταμεθαζόνη μεταβολίζεται ιδιαίτερα στο ήπαρ, αλλά επίσης στους νεφρούς σε γλυκουρονιδικούς και θειικούς εστέρες.

Η κύρια οδός απέκκρισης της καλσιποτριόλης είναι μέσω των περιττωμάτων (αρουραίους και χοιρίδια) και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι μέσω των ούρων (αρουραίους και ποντίκια). Στους αρουραίους, μελέτες κατανομής ιστών με ραδιοσημασμένη καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη, αντιστοίχως, έδειξαν ότι τα νεφρά και το ήπαρ είχαν το υψηλότερο επίπεδο ραδιενέργειας.

Τα επίπεδα της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης σε όλα τα δείγματα αίματος από τους 34 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 4 έως 8 εβδομάδες και με τη Donobet γέλη και με τη Donobet αλοιφή για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Ένας μεταβολίτης της καλσιποτριόλης και ένας της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν δυνατόν να μετρηθούν σε ορισμένους από τους ασθενείς.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπερωϊοσχιστία, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένος και δύσκολος τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επιβίωση των νεογνών, στο βάρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος με καλσιποτριόλη σε ποντίκια και μια από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Μελέτες φωτοκαρκινογένεσης σε ποντίκια αναφέρουν ότι η καλσιποτριόλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας να επάγει όγκους στο δέρμα.

Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος σε ποντίκια και μια από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης για τον άνθρωπο. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη φωτοκαρκινογένεσης με διπροπιονική βηταμεθαζόνη.

Σε μελέτες τοπικής ανοχής σε κουνέλια, η Donobet γέλη προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό και έναν παροδικό ελαφρύ ερεθισμό του οφθαλμού.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Paraffin, liquid  
Polyoxypropylene stearyl ether  
Castor oil, hydrogenated  
Butylhydroxytoluene (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocopherol

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

*Φιαλίδιο:* Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες.

*Συσκευή Εφαρμογής:* Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες.

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

Μην ψύχετε.

*Φιαλίδιο:* Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

*Φιαλίδια:* Φιαλίδια πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με στόμιο πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας και βιδωτό πάμα πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας.

Τα φιαλίδια είναι τοποθετημένα μέσα σε κουτιά.

Μεγέθη συσκευασίας: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g και 3 x 60 g.

*Συσκευή Εφαρμογής:* Η Συσκευή Εφαρμογής αποτελείται από ένα περιέκτη από πολυπροπυλένιο (με ένα έμβολο υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου και βιδωτό πώμα), από μία κεφαλή της συσκευής εφαρμογής (εξωτερικό περίβλημα από πολυπροπυλένιο, μοχλός από πολυοξυμεθυλένιο και θερμοπλαστικό ελαστομερές στόμιο) και κάλυμμα από πολυπροπυλένιο. Ο περιέκτης, η κεφαλή της συσκευής εφαρμογής και το κάλυμμα συναρμολογούνται πριν από τη χρήση. Ο περιέκτης(ες), η κεφαλή(ές) της συσκευής εφαρμογής και το κάλυμμα(ατα) τοποθετούνται σε κουτί.

Μεγέθη συσκευασίας: 60 g (ισοδύναμο με 68 ml) και 2 x 60 g (ισοδύναμο με 2 x 68 ml)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup,  
Denmark

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

112280/14/31-5-2016

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

23-2-2009/31-5-2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

9-7-2019

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.eof.gr>

