

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 50 μικρογραμμάρια Calcipotriol (ως μονοϋδρική) και 0.5 mg betamethasone (ως διπροπιονική).

Έκδοχα: 160 μικρογραμμάρια butylated hydroxytoluene/g gel

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Donobet gel 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. Μετά από αυτή την περίοδο, μπορεί να ξεκινά επαναλαμβανόμενη αγωγή με Donobet gel κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Όταν γίνεται χρήση προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη, η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g και η μέγιστη εβδομαδιαία δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 g. Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής με προϊόντα που περιέχουν calcipotriol **δεν πρέπει να υπερβαίνει** το 30%. (βλ. παράγραφο 4.4)

Ανακινήσατε το φιαλίδιο πριν από τη χρήση. Για να επιτύχετε καλύτερο αποτέλεσμα, δεν συνιστάται να κάνετε ντους ή λουτρό, ή να λούζετε τα μαλλιά σας στην περίπτωση της εφαρμογής στο τριχωτό της κεφαλής, αμέσως μετά την εφαρμογή του Donobet gel. Το Donobet gel πρέπει να παραμείνει στο δέρμα κατά τη διάρκεια της νύκτας ή κατά τη διάρκεια της ημέρας.



Εάν χρησιμοποιείται στο τριχωτό της κεφαλής

Το Donobet gel μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές. 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).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το Donobet gel δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Εξ αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλσιποτριόλη, το Donobet gel αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου.

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

Το Donobet gel αντενδείκνυται στη σταγονοειδή, ερυθροδερμική αποφολιδωτική και φλυκταινώδη ψωρίαση.

Το Donobet gel αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Donobet gel περιέχει κορτικοστεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα κορτικοστεροειδή. Ανεπιθύμητες ενέργειες 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 υπό κλειστή περίδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών.

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 gel (εφαρμογή στο τριχωτό της κεφαλής) και υψηλές δόσεις Donobet αλοιφής (εφαρμογή στο σώμα), οι 5 από τους 32 ασθενείς παρουσίασαν οριακή μείωση στην απάντηση κορτιζόλης κατά τη δοκιμασία της επινεφριδιοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) μετά από

θεραπεία 4 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).

Εξ αιτίας της περιεκτικότητας σε καλσιποτριόλη, αν ξεπερασθεί η μέγιστη εβδομαδιαία δόση (100 g), μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεστιαϊμία. Ωστόσο, όταν η θεραπεία διακόπτεται, το ασβέστιο του ορού γρήγορα επανέρχεται στο φυσιολογικό. Ο κίνδυνος υπερασβεστιαϊμίας είναι ελάχιστος όταν εφαρμόζονται οι υποδείξεις οι σχετικές με την καλσιποτριόλη.

Πρέπει να αποφεύγεται θεραπεία σε επιφάνεια μεγαλύτερη από το 30% της επιφάνειας του σώματος. (βλ. παράγραφο 4.2). 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 (βλ. παράγραφο 4.8). Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Οι περιοχές αυτές πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο με ασθενέστερα κορτικοστεροειδή. Όχι συχνές τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (όπως ερεθισμός στα μάτια ή ερεθισμός του δέρματος του προσώπου) παρατηρήθηκαν, όταν το φάρμακο χορηγήθηκε κατά λάθος στην περιοχή του προσώπου ή κατά λάθος στα μάτια ή επιπεφυκότα (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του 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.

Όταν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Ωστόσο, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακόπτεται, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη.

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.

Σε μακροχρόνια θεραπεία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχει εμπειρία συγχορήγησης με άλλα αντιψωριασικά προϊόντα, χορηγούμενα συστηματικά ή με τη φωτοθεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Donobet gel συνιστάται ο ιατρός να συμβουλευτεί τον ασθενή του να περιορίσει ή να αποφύγει την υπερβολική έκθεση είτε στο φυσικό είτε στο τεχνητό ηλιακό φως. Τοπικά η Calcipotriol θα πρέπει να χρησιμοποιείται με υπεριώδη ακτινοβολία μόνο εάν ο ιατρός και ο ασθενής κρίνουν ότι τα πιθανά οφέλη υπερέχουν των πιθανών κινδύνων. (βλ.



παράγραφο 5.3).

Το Donobet gel περιέχει butylated hydroxytoluene (E321), 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.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Donobet gel σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά πολλές επιδημιολογικές μελέτες 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 gel πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η πιθανή ωφέλεια, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

Γαλουχία

Η betamethasone 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 calcipotriol στο μητρικό γάλα. Το Donobet gel πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χρησιμοποιεί το Donobet® στο στήθος όταν θηλάζει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Donobet gel δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ορολογίες χρησιμοποιούνται με σκοπό να ταξινομηθεί η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων των φαρμάκων:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ και $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1,000$ και $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10,000$ και $< 1/1,000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10,000$
Άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογισθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)	

Το πρόγραμμα μελέτης για το Donobet gel έχει συμπεριλάβει μέχρι σήμερα περισσότερους από 4,700 ασθενείς από τους οποίους περισσότεροι από τους 2,100 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Donobet gel. Περίπου 8% των ασθενών

που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Donobet gel εκδήλωσαν μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Με βάση τα δεδομένα από κλινικές μελέτες η μόνη γνωστή ανεπιθύμητη αντίδραση είναι κνησμός. Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αίσθημα καύσου του δέρματος, δερματικός πόνος ή ερεθισμός, θυλακίτιδα, δερματίτιδα, ερύθημα, ακμή, ξηρό δέρμα, επιδείνωση της ψωρίασης, εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, και ερεθισμός των ματιών. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν όλες μη σοβαρές τοπικές αντιδράσεις.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων καταχωρούνται από το MedDRA SOC και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες.

- **Οφθαλμικές διαταραχές**
Όχι συχνές: Ερεθισμός των ματιών
- **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**
Συχνές: Κνησμός
Όχι συχνές: Αίσθημα δερματικού καύσου
Όχι συχνές: Δερματικός πόνος ή ερεθισμός
Όχι συχνές: Θυλακίτις
Όχι συχνές: Δερματίτιδα
Όχι συχνές: Ερύθημα
Όχι συχνές: Ακμή
Όχι συχνές: Ξηρό δέρμα
Όχι συχνές: Επιδείνωση της ψωρίασης
Όχι συχνές: Εξάνθημα
Όχι συχνές: Φλυκταινώδες εξάνθημα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν για την calcipotriol και για τη betamethasone, αντίστοιχα:

Calcipotriol

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 εμφανισθεί συστηματική επίδραση, που προκαλεί υπερασβεσταιμία ή υπερασβεστουρία (βλ. παράγραφο 4.4).

Betamethasone (ως διπροπιονική)

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



κέγχχρια.

Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης.

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

4.9 Υπερδοσολογία

Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου του ορού, η οποία κανονικά υποχωρεί γρήγορα, όταν διακοπεί η θεραπεία.

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 (μέγιστη δόση 100 g εβδομαδιαία) για 5 μήνες ανέπτυξε σύνδρομο Cushing και φλυκταινώδη ψωρίαση κατόπιν απότομης διακοπής της θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Calcipotriol, συνδυασμοί

Κωδικός ATC: D05AX52

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

Όπως άλλα τοπικά κορτικοστεροειδή, η betamethasone dipropionate έχει αντιφλεγμονώδεις, αντικνησμώδεις, αγγειοσυσταλτικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, χωρίς, όμως, να θεραπεύει την υποκείμενη κατάσταση. Με την κλειστή περίδεση, η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί εξαιτίας της αυξημένης διείσδυσης στην κεράτινη στιβάδα. Για τον λόγο αυτό, θα αυξηθεί η επίπτωση 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 gel 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 ασβεστίου.

Η αποτελεσματικότητα από την εφάπαξ χρήση ημερησίως του Donobet gel διερευνήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-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. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το κύριο κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) το Donobet gel ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τα φάρμακα σύγκρισης. Τα αποτελέσματα για την ταχύτητα έναρξης δράσης, με βάση παρόμοια δεδομένα την εβδομάδα 2, επίσης έδειξαν ότι το Donobet gel είναι στατιστικώς σημαντικά αποτελεσματικότερο σε σύγκριση με τα φάρμακα σύγκρισης.

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

¹ Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με το Donobet gel (P<0.001)

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Donobet gel 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 κύρια κριτήρια ανταπόκρισης ήταν ελεγχόμενη νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 8. Ως έλεγχος της νόσου καθορίστηκε η «κάθαρση» ή «ήπια



πάθηση» για ασθενείς με μέτρια νόσο στην έναρξη ή «κάθαρση» για τους ασθενείς με ήπια νόσο στην έναρξη. 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 gel (n=126)	Βηταμεθαζόνη διπροπιονική (n=68)	Καλσιποτριόλη (n=67)	Φορέας γέλης (n=35)
εβδομάδα 4	20.6%	10.3% ¹	4.5% ¹	2.9% ¹
εβδομάδα 8	31.7%	19.1% ¹	13.4% ¹	0.0% ¹

¹ Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με το Donobet gel (P<0.05)

Μέση ποσοστιαία μείωση σε PASI (SD)	Donobet gel (n=126)	Βηταμεθαζόνη διπροπιονική (n=68)	Καλσιποτριόλη (n=67)	Φορέας γέλης (n=35)
εβδομάδα 4	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) ¹	32.1 (23.6) ¹	17.0 (31.8) ¹
εβδομάδα 8	58.8 (32.4)	51.8 (35.0)	40.8 (31.9) ¹	11.1 (29.5) ¹

¹ Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με το Donobet gel (P<0.05)

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, τυφλή για τον ερευνητή κλινική μελέτη, όπου εισήχθησαν 312 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής με νόσο τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας σύμφωνα με την IGA, διερευνήθηκε η χρήση του Donobet gel μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με Dononex Δερματικό διάλυμα δύο φορές ημερησίως για διάστημα έως 8 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το κύριο κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) το Donobet gel ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το Dononex Δερματικό διάλυμα.

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

¹ Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό από το Donobet gel (P<0.001)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, μακροχρόνια κλινική μελέτη, που περιλάμβανε 873 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας (σύμφωνα με την IGA), διερευνήθηκε η χρήση του Donobet gel σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη στον φορέα της γέλης. Και οι δύο

θεραπείες εφαρμόσθηκαν 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 του Donobet® gel και 3.0% στην ομάδα της καλσιποτριόλης, $P=0.73$). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ατροφίας του δέρματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η συστηματική έκθεση στην καλσιποτριόλη και στην διπροπιονική βηταμεθαζόνη από τοπικά εφαρμοζόμενο Donobet gel είναι παρόμοια με τη Donobet αλοιφή σε επίμυες και χοιρίδια. Κλινικές μελέτες με ραδιοσημασμένη αλοιφή δείχνουν ότι η συστηματική απορρόφηση της Calcipotriol και της betamethasone από τη Donobet αλοιφή είναι μικρότερη από 1% της δόσης (2.5 g) όταν εφαρμοσθεί σε υγιές δέρμα (625 cm^2) επί 12 ώρες.

Η εφαρμογή σε πλάκες ψωρίασης και κάτω από κλειστή περίδεση μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση των τοπικών κορτικοστεροειδών.

Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – calcipotriol και betamethasone dipropionate – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα.

Η κύρια οδός απέκκρισης της calcipotriol είναι μέσω των περιττωμάτων (επίμυες και χοιρίδια) και της betamethasone dipropionate είναι μέσω των ούρων (επίμυες και ποντίκια). Στους επίμυες, μελέτες κατανομής ιστών με ραδιοσημασμένη calcipotriol και betamethasone dipropionate, 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 ή 8 εβδομάδες και με το Donobet gel 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 επίμυες, 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 δεν έδειξε ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μία μελέτη φωτοκαρκινογένεσης λευκοπαθικά άτριχα ποντίκια επανειλημμένως εκτέθηκαν και σε υπεριώδη (UV) ακτινοβολία και σε διάλυμα calcipotriol τοπικά χορηγούμενο για 40 εβδομάδες σε επίπεδα δοσολογίας που αντιστοιχούν σε 9, 30 και 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ημέρα}$ (ισοδύναμα με 0.25, 0.84 και 2.5 φορές της ανώτατης συνιστώμενης καθημερινής δόσης για ενήλικα βάρους 60 kg, αντιστοίχως). Παρατηρήθηκε μια μείωση στο χρόνο που απαιτείται για την υπεριώδη ακτινοβολία να προκαλέσει το σχηματισμό όγκων στο δέρμα (στατιστικά σημαντική μόνο σε αρσενικά), υποδηλώνοντας ότι η calcipotriol μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας να επάγει όγκους στο δέρμα. Σε μία συμπληρωματική μελέτη, ποντίκια του ίδιου είδους υποβλήθηκαν σε αγωγή κατ' επανάληψη είτε με διάλυμα καλσιποτριόλης, είτε με γέλη καλσιποτριόλης/διπροπιονικής βηταμεθαζόνης και στη συνέχεια ακτινοβολία με UVR και μέτρηση των αναγνωρισμένων κυτταρικών δεικτών της φωτοκαρκινογένεσης του δέρματος. Η μελέτη αυτή έδειξε μία παρόμοια ενίσχυση της επίδρασης μονάχα της καλσιποτριόλης στη φωτοβιολογική απάντηση του δέρματος αλλά δεν έδειξε επίδραση του συνδυασμού καλσιποτριόλης/διπροπιονικής βηταμεθαζόνης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή φωτοκαρκινογένεσης με betamethasone dipropionate.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Paraffin, liquid
Polyoxypropylene-15 stearyl ether
Castor oil, hydrogenated
Butylhydroxytoluene (E321)
All-rac- α -tocopherol

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με στόμιο πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας και βιδωτό πώμα πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας. Τα φιαλίδια είναι τοποθετημένα μέσα σε κουτιά.
Μεγέθη συσκευασίας: 15, 30, 60 και 2 x 60 g.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Denmark

8. ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

LEO Pharmaceutical Products Hellas Ltd.
Μενεξέδων 10
14564 Κηφισιά – Αττική

9. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44422/28-6-200

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

23-22009

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28-6-2010

