**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xamiol 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).

Έκδοχα: 160 μικρογραμμάρια butylated hydroxytoluene/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.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

H Xamiol γέλη πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. 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 συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής με φαρμακευτικών προϊόντα που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η Xamiol γέλη μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές του τριχωτού της κεφαλής. 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 Xamiol γέλης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Xamiol γέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται πριν από τη χρήση και η Xamiol γέλη εφαρμόζεται στην πάσχουσα περιοχή. Η Xamiol γέλη δεν πρέπει να εφαρμόζεται απ’ ευθείας στο πρόσωπο ή στα μάτια. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση. Προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερο αποτέλεσμα, συνιστάται να μην λούσετε τα μαλλιά αμέσως μετά την εφαρμογή της Xamiol γέλης.

Η Xamiol γέλη πρέπει να παραμείνει στο τριχωτό της κεφαλής κατά τη διάρκεια της νύκτας ή κατά τη διάρκεια της ημέρας.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Η Xamiol γέλη αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική, αποφολιδωτική και φλυκταινώδη ψωρίαση.

Εξ αιτίας της περιεκτικότητας της σε καλσιποτριόλη, η Xamiol γέλη

αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου.

Λόγω της περιεκτικότητας της σε κορτικοστεροειδές, η Xamiol γέλη 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 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.

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Η Xamiol γέλη περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας ΙΙΙ και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στο τριχωτό της κεφαλής. 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 Xamiol γέλης (εφαρμογή στο τριχωτό της κεφαλής) και υψηλές δόσεις Dovobet 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).

Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου

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

Ωστόσο, το ασβέστιο του ορού γρήγορα επανέρχεται στο φυσιολογικό όταν η θεραπεία διακοπεί.

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

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 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

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.

Συνυπάρχουσες λοιμώξεις του δέρματος

 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.

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 τεκμηριωμένες χρήσεις

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της Xamiol γέλης στη σταγονοειδή ψωρίαση.

Ταυτόχρονη θεραπεία με υπεριώδη έκθεση

Η Dovobet αλοιφή για βλάβες ψωρίασης του σώματος έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με Xamiol γέλη για ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, αλλά δεν υπάρχει εμπειρία συνδυασμού Xamiol 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 Xamiol γέλη συνιστάται ο ιατρός να συμβουλεύσει τον ασθενή του να περιορίσει ή να αποφύγει 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 Xamiol γέλη 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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της Xamiol γέλης 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, η Xamiol γέλη 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. Η Xamiol γέλη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

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

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

Η Xamiol γέλη δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών για τη Xamiol γέλη έχει συμπεριλάβει μέχρι σήμερα περισσότερους από 4.400 ασθενείς από τους οποίους περισσότεροι από τους 1.900 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Xamiol γέλη. Περίπου 8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Xamiol γέλη εκδήλωσαν μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Οι αντιδράσεις αυτές είναι συνήθως ήπιες και καλύπτουν διάφορες δερματικές αντιδράσεις με πιο συχνή τον κνησμό.

Με βάση τα δεδομένα από κλινικές μελέτες και την χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου καταγράφονται οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τη Xamiol γέλη.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων 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.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να ταξινομηθούν οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Πολύ συχνές > 1/10

Συχνές > 1/100 έως < 1/10

Όχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100

Σπάνιες > 1/10.000 έως < 1/1.000

Πολύ σπάνιες < 1/10.000

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

|  |
| --- |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |
| Όχι συχνές | Ερεθισμός των ματιών |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |
| Συχνές | Κνησμός |
| Όχι συχνές | Επιδείνωση της ψωρίασηςΑίσθημα δερματικού καύσουΔερματικός πόνος ή ερεθισμόςΘυλακίτιςΔερματίτιδαΕρύθημα ΑκμήΞηρό δέρμαΕξάνθημαΦλυκταινώδες εξάνθημα |

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 εμφανισθεί συστηματική επίδραση, που προκαλεί υπερασβεστιαιμία ή υπερασβεστουρία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βηταμεθαζόνη (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 κέγχρια. Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης 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 περίδεση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός , Αθήνα Τηλ. +30 213 2040380/337 Φαξ: + 30 210 6549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr

**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 Dovobet αλοιφή εβδομαδιαίως (που αντιστοιχεί σε μια ημερήσια δόση περίπου 34 g) για 5 μήνες (μέγιστη συνιστώμενη δόση 15 g ημερησίως) ανέπτυξε σύνδρομο Cushing και 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, 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 συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δραστικότητας των τοπικών στεροειδών είναι ασαφής.

Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προσδιορίσθηκε 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 Xamiol γέλη και Dovobet 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. Όσον αφορά την καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (HPA), η παρούσα μελέτη δείχνει κάποιες ενδείξεις ότι οι πολύ υψηλές δόσεις της Xamiol γέλης και Dovobet αλοιφής μπορεί να έχουν μία ασθενή επίδραση στον άξονα αυτό (HPA).

 Η αποτελεσματικότητα από την εφάπαξ χρήση ημερησίως της Xamiol 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. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) η Xamiol γέλη ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τα φάρμακα σύγκρισης. Τα αποτελέσματα για την ταχύτητα έναρξης δράσης, με βάση παρόμοια δεδομένα την εβδομάδα 2, επίσης έδειξαν ότι η Xamiol γέλη είναι στατιστικώς σημαντικά αποτελεσματικότερη σε σύγκριση με τα φάρμακα σύγκρισης.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| % ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο  | Xamiol γέλη (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 τη Xamiol γέλη (P<0.001)

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 Xamiol γέλης μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με Dovonex Δερματικό διάλυμα δύο φορές ημερησίως για διάστημα έως 8 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπια νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) η Xamiol γέλη ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματική από το Dovonex Δερματικό διάλυμα.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| % ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο | Xamiol γέλη (n=207) | Dovonex Δερματικό διάλυμα (n=105) |
| Εβδομάδα 8 | 68.6% | 31.4%1 |

1 Στατιστικώς σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό από τη Xamiol 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 Xamiol γέλης σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη σε φορέα 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 της Xamiol γέλης 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 εφαρμοζόμενη Xamiol γέλη είναι παρόμοια με τη Dovobet αλοιφή σε αρουραίους και χοιρίδια. Κλινικές μελέτες με ραδιοσημασμένη αλοιφή δείχνουν ότι η συστηματική απορρόφηση της καλσιποτριόλης και της βηταμεθαζόνης από τη Dovobet 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. 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 Xamiol γέλη και με τη Dovobet 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 δεν έδειξε ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή φωτοκαρκινογένεσης με διπροπιονική βηταμεθαζόνη.

Σε μελέτες τοπικής ανοχής σε κουνέλια, η Xamiol γέλη 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 ψύχετε. 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 φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί 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**

89042/21-12-2012

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

23-2-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**