

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Enstilar 50 μικρογραμμάρια /0.5 mg/g δερματικός αφρός.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321) 50 μικρογραμμάρια/γραμμάριο δερματικός αφρός.

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

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δερματικός αφρός.

Μετά το ψεκασμό σχηματίζεται ένας λευκός έως ελαφρώς υπόλευκος αφρός.

Ο αφρός έχει την εμφάνιση ενός μη διογκούμενου αφρού που σταδιακά καταρρέει μετά τον ψεκασμό.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τοπική θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Θεραπεία υποτροπών*

Το Enstilar αφρός πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. Εάν είναι απαραίτητη η συνέχιση ή η επανεκκίνηση της θεραπείας μετά από αυτή την περίοδο, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μετά από ιατρική επανεξέταση και υπό τακτική επίβλεψη.

*Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης*

Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία 4 εβδομάδων χρησιμοποιώντας Enstilar μία φορά ημερησίως είναι κατάλληλοι για μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης.

Το Enstilar θα πρέπει να εφαρμόζεται 2 φορές την εβδομάδα σε δύο μη διαδοχικές ημέρες σε περιοχές που είχαν εμφανίσει στο παρελθόν ψωρίαση κατά πλάκας. Ανάμεσα στις εφαρμογές θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Enstilar.

Εάν εμφανιστούν σημάδια υποτροπής, όπως αναφέρονται παραπάνω, θα πρέπει να γίνει εκ νέου έναρξη της θεραπείας υποτροπών.

#### *Μέγιστη δόση*

Η ημερήσια μέγιστη δόση Enstilar δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g, δηλαδή μία φιάλη 60 g θα πρέπει να διαρκέσει για θεραπεία τουλάχιστον 4 ημερών. 15 g αντιστοιχούν στην ποσότητα που χορηγείται από τη φιάλη εάν ο ενεργοποιητής είναι πλήρως πιεσμένος για περίπου ένα λεπτό. Μία εφαρμογή δύο δευτερολέπτων αποδίδει περίπου 0,5 g. Ως οδηγία 0,5 g αφρού θα πρέπει να καλύπτουν μία επιφάνεια δέρματος που αντιστοιχεί περίπου με επιφάνεια ίση με το χέρι ενός ενήλικα.

Εάν γίνεται χρήση άλλων τοπικών προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη εκτός του Enstilar, η συνολική δόση όλων των προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g ανά ημέρα.

Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής του σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%.

#### Ειδικές ομάδες πληθυσμού

##### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού 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

Για δερματική χρήση.

Η φιάλη πρέπει να ανακινείται για λίγα δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση. Το Enstilar πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκασμό κρατώντας τη φιάλη τουλάχιστον 3 cm από το δέρμα. Ο αφρός μπορεί να ψεκάζεται κρατώντας τη φιάλη σε οποιαδήποτε θέση εκτός από την οριζόντια.

Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται απευθείας σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και να τρίβεται απαλά.

Εάν χρησιμοποιείται στο τριχωτό της κεφαλής, το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται στην παλάμη του χεριού και στη συνέχεια να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές του τριχωτού της κεφαλής με τα ακροδάχτυλά σας. Οι οδηγίες για το λούσιμο των μαλλιών παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση του Enstilar (εκτός και αν το Enstilar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των χεριών) για να αποφευχθεί η κατά λάθος εξάπλωση σε άλλα σημεία του σώματος

καθώς επίσης και η ακούσια απορρόφηση του φαρμάκου από τα χέρια. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περιέδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο αμέσως μετά την εφαρμογή του Enstilar. Αφήστε τον αφρό να παραμείνει στο τριχωτό της κεφαλής και/ή στο δέρμα κατά τη διάρκεια της νύχτας ή της ημέρας.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

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

Το Enstilar αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική και φλυκταινώδη ψωρίαση.

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

Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδές, το Enstilar αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις εάν υπάρχουν στην περιοχή θεραπείας: 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

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα ή διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης.

Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περιέδεση 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).

##### 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 (ΚΟΧΑ), και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

#### Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου

Λόγω του περιεχομένου σε καλσιποτριόλη στο Enstilar, μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεσταιμία. Το ασβέστιο του ορού επανέρχεται στο φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεσταιμίας είναι ελάχιστος όταν η μέγιστη ημερήσια δόση Enstilar (15 g) δεν υπερβαίνεται (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Το Enstilar 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 προϊόντος για να αποφύγει την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά 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

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

#### Διακοπή της θεραπείας

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

Μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. 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 Enstilar στη σταγονοειδή ψωρίαση.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα

Το Enstilar περιέχει βουτυλιωμένο υδρόξυτολουόλιο (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 Enstilar.

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

##### **Κύηση**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Enstilar σε έγκυες γυναίκες. Όταν χορηγείται από το στόμα στα ζώα, μελέτες καλσιποτριόλης δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις, αν και κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης) 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 Enstilar πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το πιθανό όφελος, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

##### **Θηλασμός**

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

##### **Γονιμότητα**

Μελέτες σε αρουραίους με από στόματος δόσεις καλσιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

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

Το Enstilar 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.

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής.

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 $< 1/100$                      | Θυλακίτις                                                                                                          |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>              |                                                                                                                    |
| Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$                      | Υπερευαισθησία                                                                                                     |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>            |                                                                                                                    |
| Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$                      | Υπερασβεστιαμία*                                                                                                   |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                                 |                                                                                                                    |
| Μη γνωστές                                                   | Όραση θαμπή **                                                                                                     |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>       |                                                                                                                    |
| Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$                      | Υποχρωματισμός 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 $< 1/100$                      | Rebound αντίδραση<br>Κνησμός της θέσης εφαρμογής<br>Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής<br>Πόνος της θέσης εφαρμογής**** |
| Μη γνωστές                                                   | Ερύθημα της θέσης εφαρμογής*****                                                                                   |

\*Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερασβεστιαμία.

\*\*Βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\*\* Έχει αναφερθεί για προϊόντα συνδυασμού καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχωτού της κεφαλής, σε κιτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκριζα μαλλιά.

\*\*\*\* Το αίσθημα καύσου στο σημείο εφαρμογής συμπεριλαμβάνεται στον πόνο στο σημείο εφαρμογής.

\*\*\*\*\* Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του προφίλ ασφαλείας του πληθυσμού ενηλίκων σε σχέση με εκείνο των εφήβων.

Συνολικά 106 έφηβοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτή τη δοκιμή.

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, 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, συμπεριλαμβανομένων ατροφία του δέρματος, τελαγγειεκτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτρίχωση, περιστοματική δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολλοειδή κέγχρια.

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, διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά, όταν εφαρμοσθεί με κλειστή περίδεση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμοσθεί σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε 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>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22 608607

Φαξ: +357 22 608669

Ιστότοπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>.

#### **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 υπερασβεστιαϊμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κώμα.

Υπερβολικά παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται.

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

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

Μηχανισμός δράσης:

Ο αφρός Enstilar συνδυάζει τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ένυδρης καλσιποτριόλης ως συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D3 και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως συνθετικό κορτικοστεροειδές.

Στην ψωρίαση, η βιταμίνη D και τα ανάλογά της δρουν κυρίως αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του κερατινοκυττάρου και επάγει τη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Ο υποκείμενος αντιπολλαπλασιαστικός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ενέχει την επαγωγή του ανασταλτικού αυξητικού παράγοντα μετατρέποντας τον αυξητικό παράγοντα β και τους αναστολείς των κυκλινιοεξαρτώμενων κινασών, με επακόλουθη διακοπή της ανάπτυξης στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου μαζί με πτωτική ρύθμιση των δύο παραγόντων πολλαπλασιασμού: του early growth response-1 και της polo-like kinase-2.

Επιπροσθέτως, η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th17/Th1 κυττάρων ενώ προκαλεί μία Th2/Treg απάντηση.

Στην ψωρίαση, τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και χημειοκίνες, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω του ενδοκυτταρικού γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα και η αντιφλεγμονώδης λειτουργία οφείλεται στη διακαταστολή (transrepression) των προφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης-3.

Σε συνδυασμό, η μονοϋδρική καλσιποτριόλη και η διπροπιονική βηταμεθαζόνη προάγουν μεγαλύτερες αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις από ό,τι η καθεμία ουσία ξεχωριστά.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

##### *Βραχυπρόθεσμα δεδομένα*

Σε συνθήκες μέγιστης χρήσης, σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και το τριχωτό της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία για έως και 4 εβδομάδες, η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προσδιορίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού. Κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε κατασταλμένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό 30 ή 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία διέγερσης με ACTH. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι για το Enstilar ο κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής είναι χαμηλός όταν εφαρμόζεται σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Παρομοίως, δεν υπήρξε ένδειξη παθολογικού μεταβολισμού του ασβεστίου μετά την εφαρμογή του Enstilar σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες.

##### *Μακροχρόνια δεδομένα*

Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην πρόκληση της ACTH αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που περιλάμβανε τουλάχιστον το 10% της επιφάνειας του σώματος. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Enstilar είτε αφρό χωρίς δραστική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης). Τα άτομα που

παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, μετά συνέχισαν με τυχαιοποιημένη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν σύμφωνα με χαμηλό κίνδυνο επινεφριδιακής καταστολής σε άτομα με εκτεταμένη ψωρίαση (BSA 10-30%) που χρησιμοποιούν το Enstilar δύο φορές την εβδομάδα και όπως περιγράφεται για έως 52 εβδομάδες. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό του ασβεστίου σε αυτή τη μελέτη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα:

##### *Βραχυπρόθεσμα δεδομένα*

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Enstilar μία φορά την ημέρα διερευνήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ή τυφλοποιημένες για τους ερευνητές κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων, στις οποίες εισήχθησαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς με ψωρίαση στο σώμα (επίσης στο τριχωτό της κεφαλής στη Μελέτη 2) με νόσο τουλάχιστον ήπιας βαρύτητας σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Γιατρού (PGA) για τη βαρύτητα της νόσου, η οποία είχε προσβάλει τουλάχιστον το 2% του εμβαδού επιφανείας σώματος (BSA), καθώς και με τροποποιημένο (m-PASI) τουλάχιστον 2. Η συνολική αξιολόγηση του γιατρού γίνεται χρησιμοποιώντας μία κλίμακα 5 βαθμών (πλήρης κάθαρση, μερική κάθαρση, ήπια, μέτρια, και σοβαρή) με βάση τη μέση ψωριασική βλάβη. Το κύριο τελικό σημείο ήταν οι ασθενείς με "θεραπευτική επιτυχία" ('πλήρης' ή 'μερική κάθαρση' για ασθενείς με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης, 'κάθαρση' για ασθενείς με ήπιας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης) σύμφωνα με την PGA στην Εβδομάδα 4.

#### **Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη**

|                                              | <b>Μελέτη 1<br/>(N=426)</b> | <b>Μελέτη 2<br/>(N=302)</b> | <b>Μελέτη 3<br/>(N=376)</b> |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):</b> |                             |                             |                             |
| <b>Ήπια</b>                                  | 65 (15,3%)                  | 41 (13,6%)                  | 63 (16,8%)                  |
| <b>Μέτρια</b>                                | 319 (74,9%)                 | 230 (76,2%)                 | 292 (77,7%)                 |
| <b>Σοβαρή</b>                                | 42 (9,9%)                   | 31 (10,3%)                  | 21 (5,6%)                   |
| <b>Μέσο BSA (εύρος)</b>                      | 7,5% (2-30%)                | 7,1% (2-28%)                | 7,5% (2-30%)                |
| <b>Μέσος m-PASI (εύρος)</b>                  | 7,5 (2,0-47,0)              | 7,6 (2,0-28,0)              | 6,8 (2,0-22,6)              |

**Ποσοστό ασθενών με ‘θεραπευτική επιτυχία’ σύμφωνα με την PGA στο σώμα στην Εβδομάδα 4**

|                 | Enstilar         | Αφρός χωρίς δραστική ουσία | BDP σε αφρό      | Καλσιποτριόλη σε αφρό | Donobet Αλοιφή   | Αλοιφή χωρίς δραστική ουσία |
|-----------------|------------------|----------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|
| <b>Μελέτη 1</b> | (N=323)<br>53,3% | (N=103)<br>4,8%            | —                | —                     | —                | —                           |
| <b>Μελέτη 2</b> | (N=100)<br>45,0% | —                          | (N=101)<br>30,7% | (N=101)<br>14,9%      | —                | —                           |
| <b>Μελέτη 3</b> | (N=141)<br>54,6% | (N=49)<br>6,1%             | —                | —                     | (N=135)<br>43,0% | (N=51)<br>7,8%              |

Τα αποτελέσματα για το κύριο τελικό σημείο ‘θεραπευτική επιτυχία’ (PGA) του σώματος στην Εβδομάδα 4 κατέδειξαν ότι το Enstilar είναι στατιστικά σημαντικά περρισότερο αποτελεσματικό από όλους τους συμπεριλαμβανόμενους συγκριτικούς παράγοντες, ενώ απαντήσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις κατηγορίες βαρύτητας της νόσου στην έναρξη της μελέτης.

Στη Μελέτη 2, η επίδραση του Enstilar στη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής διερευνήθηκε στη βάση του ποσοστού ασθενών με ‘θεραπευτική επιτυχία’ σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4.

**Ποσοστό ασθενών με ‘θεραπευτική επιτυχία’ σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4**

|                 | Enstilar         | BDP σε αφρό      | Καλσιποτριόλη σε αφρό |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------------|
| <b>Μελέτη 2</b> | (N=100)<br>53,0% | (N=101)<br>47,5% | (N=101)<br>35,6%      |

Το Enstilar ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη, ενώ επίσης σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας σε σύγκριση με την BDP αλλά η σύγκριση αυτή δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

Η επίδραση του Enstilar στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) που κυμαινόταν από 0 mm (απουσία κνησμού / καθόλου απώλεια ύπνου) έως 100 mm (ο χειρότερος κνησμός που μπορείτε να φανταστείτε / η χειρότερη δυνατή απώλεια ύπνου). Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών στην ομάδα του Enstilar σε σύγκριση με την ομάδα του αφρού χωρίς δραστική ουσία πέτυχαν μείωση κατά 70% στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου από την Ημέρα 3 και καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας.

Η επίδραση του Enstilar στην ποιότητα ζωής διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση του γενικού ερωτηματολογίου EQ-5D-5L και του ειδικού δερματολογικού ερωτηματολογίου DLQI. Στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής υπέρ του Enstilar καταδείχθηκε για το DLQI από την Εβδομάδα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για το EQ-5D-5L στην Εβδομάδα 4.

### Μακροχρόνια δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enstilar διερευνήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη από αφρό χωρίς δραστική ουσία μελέτη (Μελέτη Τέσσερα). Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά ημερησίως με ανοιχτής επισήμανσης Enstilar για 4 εβδομάδες και οι ανταποκριθέντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Enstilar (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης) ή αφρό χωρίς δραστική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες. Τα άτομα και στα δύο σκέλη της θεραπείας που παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μια φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, και αυτοί που ανταποκρίθηκαν συνέχισαν μετά την τυχαιοποιημένη θεραπεία.

### Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη (όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα)

|                                       | Μελέτη 4 (N=545) |
|---------------------------------------|------------------|
| Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA): |                  |
| Ήπια                                  | 58 (10,6%)       |
| Μέτρια                                | 447 (82,0%)      |
| Σοβαρή                                | 40 (7,3%)        |
| Μέσο BSA (εύρος)                      | 8,3 (1,0-38,0)   |
| Μέσο m-PASI (εύρος)                   | 7,8 (2,0-28,0)   |

Άτομα σε μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με Enstilar είχαν περισσότερο χρόνο έως την πρώτη υποτροπή, μεγαλύτερη αναλογία ημερών σε ύφεση κατά τη διάρκεια της μελέτης, και λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με τα άτομα που χρησιμοποιούσαν τον αφρό χωρίς δραστική ουσία. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει μία επισκόπηση της επίδρασης της υποτροπής σε αυτή τη μελέτη.

### Περίληψη της αποτελεσματικότητας της έως 52 εβδομάδων μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης (Μελέτη Τέσσερα)

| Τελικό σημείο                                         | Παρατηρηθέντα δεδομένα στη μελέτη                            |                                                                   | Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης (N=521)*      |         |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|
|                                                       | <u>Μακροχρόνια συντήρηση + θεραπεία υποτροπής</u><br>(N=256) | <u>Αφρός χωρίς δραστική ουσία + θεραπεία υποτροπών</u><br>(N=265) | Εκτιμήσεις [95% CI]                             | Τιμή p  |
| <b>Κύριο:</b><br><b>Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή</b> | Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή =56 ημέρες               | Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή =30 ημέρες                    | HR=0,57 [0,47, 0,69]<br>(Μείωση 43% [31%, 53%]) | p<0,001 |
| <b>Δευτερεύον:</b><br><b>Αναλογία ημερών σε ύφεση</b> | Μέση αναλογία ημερών=69,3%                                   | Μέση αναλογία ημερών =56,6%                                       | DP=11% [8%, 14%]<br>(Αύξηση 41 [29, 53] ημερών) | p<0,001 |
| <b>Δευτερεύον:</b><br><b>Αριθμός υποτροπών</b>        | Μέσος αριθμός υποτροπών=2,0                                  | Μέσος αριθμός υποτροπών =3,0                                      | RR=0,54 [0,46, 0,63]<br>(Μείωση 46% [37%, 54%]) | p<0,001 |

\*Στατιστική ανάλυση που σύγκρινε τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης + θεραπεία υποτροπών με αφρό χωρίς δραστική ουσία + θεραπεία υποτροπών

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DP: Διαφορά στην αναλογία των ημερών ανά έτος, HR: Αναλογία κινδύνου, N: αριθμός ατόμων στην ομάδα πλήρους ανάλυσης, RR: Λόγος συχνοτήτων

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου διερευνήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη ανοικτή δοκιμή 4 εβδομάδων σε 106 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και του σώματος. Οι ασθενείς χρησιμοποίησαν έως και 105 γραμμάρια Enstilar ανά εβδομάδα.

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας και κλινικά σχετικές αλλαγές ασβεστίου στα ούρα. Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην πρόκληση της ACTH μετρήθηκε σε ένα υποσύνολο 33 ατόμων με εκτεταμένη κατά πλάκας κοινή ψωρίαση που περιελάμβανε τουλάχιστον το 20% του τριχωτού της κεφαλής και το 10% της επιφάνειας του σώματος. Μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με Enstilar, 2 ασθενείς είχαν επίπεδο κορτιζόλης  $\leq 18$  mcg/dL σε 30 λεπτά μετά την πρόκληση της ACTH, αλλά είχαν φυσιολογική ανταπόκριση στα 60 λεπτά. Ένας τρίτος ασθενής είχε ελάχιστη ανταπόκριση κορτιζόλης στη δοκιμασία πρόκλησης της ACTH κατά την έναρξη, με αποτέλεσμα να μην έχουν αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν είχε κλινικές εκδηλώσεις.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα.

Η κύρια οδός απέκκρισης της καλσιποτριόλης είναι μέσω των κοπράνων (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, έδειξαν ότι οι νεφροί και το ήπαρ είχαν το υψηλότερο επίπεδο ραδιενέργειας.

Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης των δύο δραστικών συστατικών μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar προσδιορίστηκε στη μελέτη στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης στα περισσότερα δείγματα από 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Η καλσιποτριόλη ήταν ποσοτικά ανιχνεύσιμη σε κάποιο χρονικό σημείο σε 1 ασθενή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε 5 ασθενείς, ενώ μεταβολίτες της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν ανιχνεύσιμοι σε 3 και 27 ασθενείς, αντίστοιχα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπερϋοισχιστία, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με

μακροχρόνια από 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.

Η καλσιποτριόλη έδειξε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια κατά την από στόματος χορήγηση σε δόσεις 54 μg/kg/ημέρα και 12 μg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν παράλληλα με μητρική τοξικότητα περιλάμβαναν σημεία ενδεικτικά σκελετικής ανωριμότητας (ατελής οστεοποίηση των ηβικών οστών και των φαλάγγων των εμπρόσθιων άκρων, καθώς και διογκωμένες κρανιακές πηγές) και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπεράριθμων πλευρών.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μελέτες καρκινογένεσης του δέρματος με καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε ποντίκια και από στόματος μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξαν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Σε μελέτη τοπικής ανοχής σε χοιρίδια, το Enstilar προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υγρή παραφίνη  
Πολυοξυαιθυλενοαρυλικός αιθέρας  
All-rac-α-τοκοφερόλη  
Παραφίνη λευκή μαλακή  
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321)  
Βουτάνιο  
Διμεθυλαιθέρας

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Προσοχή:

Εξαιρετικά εύφλεκτο αερόλυμα.

Περιέκτης υπό πίεση: Μπορεί να εκραγεί εάν θερμανθεί.

Προστατέψτε από το ηλιακό φως.

Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τους 50°C.

Μην τρυπάτε ή καίτε, ακόμη και μετά τη χρήση.

Μην ψεκάζετε σε ανοιχτή φλόγα ή σε άλλη πηγή ανάφλεξης.

Φυλάσσετε μακριά από σπινθήρες, ανοιχτές φλόγες και άλλες πηγές ανάφλεξης.

Μην καπνίζετε.

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

Φιάλη από αλουμίνιο με εσωτερικό βερνίκι πολυαμιδίου-ιμιδίου, εφοδιασμένη με συνεχή βαλβίδα και ενεργοποιητή.

Η φιάλη περιέχει 60 γραμμάρια αφρού, μη συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας προωθητικών αερίων.

Μεγέθη συσκευασιών: 60 g και 2 x 60 g

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο 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

Δανία

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

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Ελλάδα: 55147/16-06-2021

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Κύπρο: 022545

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

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25-10-2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16-06-2021

Κύπρος

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22-05-2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13/04/2021

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

Ελλάδα:

Κύπρος:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο  
Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.eof.gr>  
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες : [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)