

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caldermin, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu (w postaci kalcypotriolu jednowodnego) i 0,5 mg betametazonu (w postaci betametazonu dipropionianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 g żelu zawiera 240 mikrogramów butylohydroksytoluenu (E 321).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty, bezbarwny do białawego żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Caldermin żel należy stosować na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym Caldermin żel. Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy

Produktem leczniczym Caldermin żel mogą być leczone miejsca na owłosionej skórze głowy dotkniętej łuszczycą. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki).

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania żelu Caldermin u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Caldermin żel u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Aktualne dane u dzieci w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie na skórę

Przed zastosowaniem i nałożeniem produktu leczniczego Caldermin żel na dotknięty chorobą obszar skóry, należy wstrząsnąć zawartość butelki. Nie należy nakładać produktu leczniczego Caldermin żel bezpośrednio na twarz ani oczy. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce.

W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Caldermin żel, nie zaleca się brania prysznica czy kąpeli, ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. Produkt leczniczy Caldermin żel powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Caldermin jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcyotropolu, nie należy stosować żelu Caldermin u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4)

Ze względu na zawartość kortykosteroidu, produkt leczniczy Caldermin jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia i rany (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ wydzielania wewnętrznego

Produkt leczniczy Caldermin żel zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi steroidami. W czasie stosowania miejscowo kortykosteroidów, mogą również wystąpić działania niepożądane występujące w przypadku stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, takie jak supresja czynności kory nadnerczy lub wpływ na metaboliczną kontrolę cukrzycy, co jest związane z wchłanianiem układowym.

Należy unikać stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużych powierzchniach uszkodzonej skóry, błonach śluzowych i na fałdach skóry, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W badaniu pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy jak i tułowia, zastosowanie dużych dawek żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcyotropolu i 0,5 mg betametazonu (stosowanych na owłosionej skórze głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami maści zawierającej 50 mikrogramów kalcyotropolu i 0,5 mg betametazonu (stosowanymi na skórze tułowia), u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczne zmniejszenie działania kortyzolu po stymulacji hormonem adrenokortykotropowym - ACTH, po 4 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia

surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcyotropolu, gdy przekroczona zostanie maksymalna dawka dobową (15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia, stężenie wapnia we krwi powraca do wartości prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy są przestrzegane zalecenia dotyczące stosowania kalcyotropolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na powierzchni skóry większej niż 30% powierzchni ciała (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

Produkt leczniczy Caldermin zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia z innymi steroidami tej samej powierzchni skóry.

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować produktu leczniczego na te miejsca.

Pacjent musi być poinformowany o prawidłowym sposobie stosowania produktu leczniczego, aby uniknąć wprowadzenia i przypadkowego naniesienia produktu leczniczego na twarz, usta i oczy. Po każdorazowym nałożeniu produktu leczniczego na skórę, należy dokładnie umyć ręce, aby dokładnie uniknąć przypadkowego kontaktu z tymi obszarami.

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych, należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia, leczenie kortykosteroidami należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po zaprzestaniu terapii. Dlatego wskazana jest wnikliwa opieka lekarska w okresie następującym po zakończeniu terapii.

Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpią działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Niezbadałe przypadki stosowania

Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Caldermin w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

Zastosowano maść zawierającą 50 mikrogramów kalcyotropolu i 0,5 mg betametazonu w leczeniu łuszczycy tułowia w skojarzeniu z żelem zawierającym 50 mikrogramów kalcyotropolu i 0,5 mg betametazonu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Doświadczenia dotyczące stosowania takiego leczenia w skojarzeniu z innymi produktami przeciwłuszczycowymi do stosowania miejscowego podawanymi na to samo miejsce, z przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnym lub z fototerapią są ograniczone.

W trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Caldermin, lekarz prowadzący powinien zalecić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcyotropolu w połączeniu z promieniowaniem UV może mieć miejsce w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Caldermin zawiera butylohydroksytoulen (E 321)

Produkt leczniczy może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Caldermin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne (u poniżej 300 zakończonych rozwiązaniem ciąż) nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi jest niepewne. Dlatego w okresie ciąży produkt leczniczy Caldermin powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Betametazon przenika do mleka ludzkiego, jednak ryzyko niepożądanego działania na dziecko wydaje się mało prawdopodobne w przypadku stosowania dawek leczniczych. Nie ma danych dotyczących przenikania kalcypotriolu do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Caldermin kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy pouczyć, że nie wolno stosować produktu leczniczego Caldermin na piersi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcypotriolu lub betametazonu dipropionianu nie wykazały zaburzenia płodności u osobników płci żeńskiej i męskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Caldermin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ocena częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych w tym badań dotyczących bezpieczeństwa oraz z monitorowania spontanicznego.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia był świąd.

Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zakażenia skóry* Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Nadwrażliwość
Zaburzenia oka	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Podrażnienie oka
Częstość nieznana	Nieostre widzenie**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Świąd
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zaostrzenie łuszczycy Zapalenie skóry Rumień Wysypka*** Trądzik Uczucie pieczenia skóry Podrażnienie skóry Suchość skóry
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Rozstępy skórne Złuszczenie się skóry
Częstość nieznana	Zmiany koloru włosów****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Ból w miejscu aplikacji*****
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Effekt z odbicia

* Raportowano infekcje skórne w tym bakteryjne, grzybicze i wirusowe.

** Patrz także punkt 4.4

*** Raportowano różnego typu wysypki takie jak: rumieniowa i krostkowa

**** Raportowano przemijające przebarwienia włosów w miejscu aplikacji na owłosionej skórze głowy do żółtawego koloru na białych lub siwych włosach.

***** Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji, w tym ból w miejscu aplikacji.

Uważa się, że wymienione poniżej działania niepożądane są związane z grupą farmakologiczną, odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu:

Kalcypotriol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, uczucie pieczenia oraz klucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczyń ruchomych i obrzęku twarzy.

Działania układowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt 4.4).

Betametazon (w postaci dipropionianu)

Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie skóry wokół ust, uczuleniowe kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe.

W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami do stosowania miejscowego istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Reakcje układowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, lecz mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje układowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry), czy kiedy stosowany jest długotrwale oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między profilami bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży. W trzech otwartych badaniach klinicznych leczono łącznie 216 nastolatków. Więcej informacji na temat badań znajduje się w punkcie 5.1

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów

Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia w osoczu, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego powraca do wartości prawidłowych. Do objawów hiperkalcemii należą: poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, splątanie i śpiączka.

Długotrwałe miejscowe stosowanie kortykosteroidów może hamować czynność osi przysadka-nadnercza, co prowadzi do zwykle odwracalnej, wtórnej niewydolności nadnerczy. W takich przypadkach wskazane jest leczenie objawowe.

W razie przewlekłego zatrucia, leczenie kortykosteroidami należy odstawiać stopniowo.

U jednego z pacjentów z rozległą erytrodermią łuszczycową, u którego zastosowano maść zawierającą 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu w ilości 240 g na tydzień, (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej w przybliżeniu 34 g) przez 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka 15 g na dobę), wystąpił podczas leczenia zespół Cushinga oraz łuszczyca krostkowa po nagłym zaprzestaniu leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego; kalcypotriol w produktach złożonych, kod ATC: D05AX52

Kalcypotriol jest analogiem witaminy D. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kalcypotriol indukuje różnicowanie keratynocytów oraz hamuje ich proliferację, co się proponuje jako podstawę działania kalcypotriolu w leczeniu łuszczycy.

Betametazonu dipropionian, podobnie jak inne kortykosteroidy, działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwiężając na naczynia krwionośne oraz immunosupresyjnie, jednak nie leczy choroby podstawowej. Opatrunek okluzyjny może nasilać jego działanie ze względu na zwiększenie przenikania produktu leczniczego przez warstwę rogową naskórka. W związku z tym następuje zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów stosowanych miejscowo, ogólnie biorąc nie jest jasny.

Odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH określono poprzez pomiar stężenia kortyzolu w surowicy krwi u pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak i tułowia stosując 106 g na tydzień połączonych produktów leczniczych zawierających 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu w postaci żelu i maści. Graniczne zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu po 30 minutach po stymulacji ACTH zauważono u 5 z 32 pacjentów (15,6%) po 4 tygodniach leczenia oraz u 2 z 11 pacjentów (18,2%), którzy kontynuowali leczenie do 8 tygodni. We wszystkich przypadkach stężenie kortyzolu w surowicy było prawidłowe po 60 minutach po stymulacji ACTH. Nie stwierdzono zmian metabolizmu wapnia u tych pacjentów. W związku z powyższym, jeżeli chodzi o zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamus-pituitary-adrenal – HPA), niniejsze badanie wykazuje, że bardzo duże dawki żelu i maści zawierającej 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność stosowania produktu leczniczego zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu w postaci żelu raz na dobę zbadano w dwóch 8-tygodniowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących ogółem ponad 2900 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej łagodnym stopniu zaawansowania w ocenie nasilenia choroby przez badacza (ang. Investigator's Global Assessment – IGA). Związkiem porównywanym były betametazonu dipropionian podawany w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu oraz (w jednym badaniu), samo podłoże żelu - podawane raz na dobę. Wyniki badań w odniesieniu do głównego kryterium odpowiedzi (brak choroby lub bardzo łagodna choroba wg IGA w 8 tygodniu) wykazały, że żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu był statystycznie bardziej skuteczny niż produkty porównywane. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia działania w oparciu o podobne dane po 2 tygodniach również wykazały, że żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż produkty porównywane.

% pacjentów bez choroby lub z bardzo łagodnym przebiegiem choroby	Żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (n=1 108)	Betametazonu dipropionian (n=1 118)	Kalcypotriol (n=558)	Podłoże żelu (n=136)
tydzień 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
tydzień 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ - Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (P<0,001).

Skuteczność stosowania żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu raz na dobę na skórę ciała inną niż owłosiona skóra głowy zbadano w 8-tygodniowych badaniach klinicznych z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 296 pacjentów z łuszczycą zwyczajną o łagodnym bądź umiarkowanym przebiegu choroby według oceny badacza. Lekami porównywanymi były: betametazonu dipropionian w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu, samo podłoże żelu, wszystkie stosowane raz na dobę. Podstawowym kryterium odpowiedzi był stan kontrolny choroby według oceny IGA po 4 i 8 tygodniu. Wyrównanie choroby definiowano jako stan bez zmian lub z minimalnymi objawami łuszczycy u pacjentów o umiarkowanym przebiegu choroby w stanie wyjściowym, lub jako stan bez zmian u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby w stanie wyjściowym. Procentowa zmiana ciężkości przebiegu łuszczycy i wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. Psoriasis Severity and Area Index – PASI) w odniesieniu do stanu wyjściowego w 4 i 8 tygodniu, stanowiły wtórne kryterium odpowiedzi na produkt leczniczy.

% pacjentów z chorobą wyrównaną	Żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (n=126)	Betametazonu dipropionian (n=68)	Kalcypotriol (n=67)	Podłoże żelu (n=35)
---------------------------------	--	----------------------------------	---------------------	---------------------

tydzień 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
tydzień 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ - Statystycznie znacznie mniej skuteczny niż żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (P<0,05)

Średni procent zmniejszenia wskaźnika PASI (SD)	Żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (n=126)	Betametazonu dipropionian (n=68)	Kalcypotriol (n=67)	Podłoże żelu (n=35)
tydzień 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
tydzień 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ - Statystycznie znacznie mniej skuteczny niż żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (P<0,05). SD oznacza odchylenie standardowe (*standard deviation*).

W innym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby (zamaskowanie dla badacza) obejmującym 312 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej umiarkowanym przebiegu według oceny IGA, stosowano żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu raz na dobę, w porównaniu z płynem zawierającym kalcypotriol stosowanym dwa razy na dobę przez okres do 8 tygodni. Wyniki określone jako kryterium działania podstawowego (brak choroby lub bardzo łagodny jej przebieg zgodnie z oceną IGA w 8 tygodniu) wykazały, że żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu był statystycznie bardziej skuteczny niż kalcypotriol stosowany na skórę owłosionej głowy.

% pacjentów z brakiem choroby lub bardzo łagodnym jej przebiegiem	Żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (n=207)	Płyn zawierający kalcypotriol (n=105)
tydzień 8	68,6%	31,4% ¹

¹ – Istotnie statystycznie znacznie mniej skuteczny niż żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu (P<0,001).

W długoterminowym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 873 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej umiarkowanym przebiegu (według z oceną IGA) badano stosowanie żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu w porównaniu z kalcypotriolem w podłożu żelowym. Oba produkty lecznicze były stosowane raz na dobę, w miarę potrzeby z przerwami, przez okres do 52 tygodni. Działania niepożądane prawdopodobnie związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów na skórze głowy zostały określone przez niezależną, niemającą kontaktu z badaniem, komisję złożoną z dermatologów. Nie było różnic w wartościach procentowych pacjentów, u których wystąpiły takie objawy niepożądane pomiędzy leczonymi grupami (2,6% w grupie stosującej żel z kalcypotriolem i betametazonem i 3,0% w grupie stosującej kalcypotriol, P=0,73). Nie stwierdzono przypadków zaniku skóry.

Dzieci i młodzież

Owłosiona skóra głowy

W dwóch, 8-tygodniowych, niekontrolowanych, otwartych badaniach z udziałem 109 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy obserwowano wpływ żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu stosowanego w ilości do 69 g na tydzień na metabolizm wapnia. Nie stwierdzono żadnego przypadku hiperkalcemii ani klinicznie istotnych zmian stężenia wapnia w moczu. Odpowiedź nadnerczy na test prowokacji ACTH była mierzona u 30 pacjentów, u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na prowokację ACTH po 4 tygodniach leczenia, była jednak łagodna, odwracalna i bez objawów klinicznych.

Owłosiona skóra głowy i ciało

W 8-tygodniowym, niekontrolowanym, otwartym badaniu z udziałem 107 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą umiejscowioną na ciele obserwowano wpływ żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu stosowanego w ilości do 114,2 g na tydzień na metabolizm wapnia. Nie stwierdzono żadnego przypadku hiperkalcemii ani klinicznie istotnych zmian stężenia wapnia w moczu. Odpowiedź nadnerczy na test prowokacji ACTH była mierzona u 31 pacjentów; u pięciu pacjentów wykazano zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na prowokację ACTH, w tym u 2 z 5 pacjentów wykazano zmniejszenie jedynie graniczne. U czterech pacjentów wykazano zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na prowokację ACTH po 4 tygodniach leczenia, a u dwóch po 8 tygodniach, w tym u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie odpowiedzi w obydwu przedziałach czasu. Odpowiedź była łagodna, odwracalna i bez objawów klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Układowa ekspozycja na kalcypotriol i betametazonu dipropionian występująca w przypadku miejscowo podawanego żelu zawierającego 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu jest porównywalna z ekspozycją na maść zawierającą 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu u szczurów i świnek. Badania kliniczne z użyciem znakowanej maści wykazały, że wchłanianie do organizmu miejscowo podawanego kalcypotriolu i betametazonu wynosi mniej niż 1% dawki (2,5 g), gdy aplikowany jest na zdrową skórę (625 cm² powierzchni skóry) w czasie 12 godzin. Stosowanie maści na łuskę łuszczycową oraz pod opatrunkiem okluzyjnym może zwiększać absorpcję miejscowo stosowanych kortykosteroidów. Przez uszkodzoną skórę produkt leczniczy wchłania się w około 24%.

Po ekspozycji układowej obie substancje czynne - kalcypotriol i betametazonu dipropionian - są szybko i w dużym stopniu metabolizowane. Z białkami wiążą się w przybliżeniu w 64%. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi od 5 do 6 godzin. Ze względu na odkładanie się w skórze, czas wydalania po podaniu na skórę liczy się w dniach. Betametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale także w nerkach, do glukuronidu i estrów siarczanowych. Kalcypotriol jest wydalany głównie z kałem (szczury i świnki), a betametazonu dipropionian z moczem (szczury i myszy). Badania dotyczące dystrybucji w tkankach, przeprowadzone na szczurach po zastosowaniu odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu znakowane radioizotopem wykazały, że nerki i wątroba miały najwyższy poziom radioaktywności.

Wartości stężenia kalcypotriolu oraz betametazonu dipropionianu były poniżej dolnej granicy mierzalności we wszystkich próbkach krwi 34 pacjentów, leczonych przez okres od 4 do 8 tygodni żelem lub maścią zawierającymi 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu z powodu występowania rozległej łuszczycy obejmującej tułów i owłosioną skórę głowy. U niektórych pacjentów można było obliczyć stężenie jednego metabolitu kalcypotriolu i jednego metabolitu betametazonu dipropionianu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich niekorzystny wpływ na płód (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). W badaniach dotyczących toksycznego działania na rozrodczość, długotrwałe doustne stosowanie kortykosteroidów u szczurów spowodowało przedłużenie trwania ciąży oraz wystąpienie trudności w trakcie porodu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie masy ciała. Nie odnotowano zaburzenia płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

W badaniach na myszach, dotyczących działania rakotwórczego kalcypotriolu po podaniu na skórę oraz w badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym kalcypotriolu przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano zagrożenia u ludzi.

Badania na myszach, dotyczące działania fotorakotwórczego, mogą wskazywać, że kalcypotriol zwiększa działanie promieniowania ultrafioletowego indukujące nowotwory skóry.

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego betametazonu dipropionianu po podaniu na skórę oraz w badaniach dotyczących działania rakotwórczego betametazonu dipropionianu po doustnym podaniu przeprowadzonym na szczurach nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem fotorakotwórczym betametazonu dipropionianu.

W trakcie miejscowych badań tolerancji przeprowadzonych na królikach, żel zawierający 50 mikrogramów kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienia oczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Eter stearylowy polioksypropylenu zawiera przeciwutleniacz BHT (butylohydroksytoluen)
Olej rycynowy uwodorniony
Parafina ciekła
All-rac- α -Tokoferol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE/LDPE z dyszą z HDPE/LDPE, zamknięta zakrętką z HDPE/LDPE z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1 butelka 30g

1 butelka 60g

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**