

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betacal, (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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Butylohydroksytoluen (E 321) do 270 mikrogramów/g żelu.

Olej rycynowy uwodorniony – 16,7 mg/g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Prawie przezroczysty żel, bezbarwny do lekko kremowego.

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 Betacal należy stosować na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę. Zalecany okres leczenia skóry owłosionej wynosi 4 tygodnie a pozostałych obszarów skóry 8 tygodni. Jeśli po tym czasie konieczne jest kontynuowanie lub ponowne rozpoczęcie leczenia, należy je podjąć po kontroli lekarskiej i pod regularnym nadzorem lekarza.

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

Produkt leczniczym Betacal w postaci żelu można leczyć miejsca na owłosionej skórze głowy dotkniętej łuszczycą. Zazwyczaj od 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza do leczenia owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Betacal, żel u pacjentów z ciężką

niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Betacal u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Nie należy nakładać żelu bezpośrednio na twarz ani oczy. W celu uzyskania optymalnego działania nie zaleca się korzystania z prysznica czy kąpeli ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Betacal. Żel powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.

Sposób używania tuby

Należy wstrząsnąć zawartością tuby przed zastosowaniem i nałożeniem żelu na dotknięty chorobą obszar skóry. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce.

Instrukcja właściwego stosowania

- Produkt leczniczy powinien być stosowany wyłącznie na skórę objętą łuszczycą a nie na skórę bez łuszczycy.
- Należy wstrząsnąć tubą przed użyciem i zdjąć nakrętkę.
- Należy wycisnąć żel na czysty palec lub bezpośrednio na obszar skóry objętej łuszczycą.
- Produkt leczniczy należy nałożyć palcami na obszar skóry objętej łuszczycą i delikatnie rozprowadzić, aż skóra objęta łuszczycą zostanie przykryta **cienną** warstwą żelu.
- Nie należy bandażować, szczelnie przykrywać ani owijać leczonej skóry.
- Należy dobrze umyć ręce po użyciu produktu leczniczego Betacal. To pozwoli zapobiec przypadkowemu przedostaniu się żelu na inne części ciała (zwłaszcza twarz, usta i oczy).
- Jeśli trochę żelu przypadkowo dostanie się na zdrową skórę w pobliżu obszaru objętego łuszczycą i rozprzestrzeni się za daleko, należy go zetrzeć.
- W celu uzyskania optymalnego działania nie zaleca się korzystania z prysznica czy kąpeli bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Betacal żel.
- Po zastosowaniu żelu należy unikać kontaktu z tekstyliami, które łatwo ulegają zabrudzeniu tłuszczem (np. jedwab).

W przypadku występowania łuszczycy owłosionej skóry głowy

Przed nałożeniem produktu leczniczego Betacal na skórę głowy należy przeczesać włosy, aby usunąć wszelkie luźne łuski. Należy przechylić głowę, aby upewnić się, że produkt leczniczy Betacal nie spływa po twarzy. Pomocne może być przedzielenie włosów przed użyciem produktu leczniczego Betacal. Produkt leczniczy Betacal należy nałożyć opuszkami palców na obszar dotknięty łuszczycą i delikatnie wmasować.

Umycie włosów przed nałożeniem produktu leczniczego Betacal nie jest konieczne.



1.

Należy wstrząsnąć tubą przed użyciem



2.

Należy nałożyć kroplę produktu leczniczego Betacal na opuszek palca.



3.

Produkt leczniczy Betacal należy nałożyć bezpośrednio na owłosioną skórę głowy w miejscu, gdzie może występować uczucie uniesionej łuski łuszcycowej

i wetrzeć żel w skórę.
W zależności od obszaru zajętego chorobą 1 - 4 g (do 1 łyżeczki) żelu zazwyczaj jest wystarczające

W celu uzyskania optymalnego działania nie zaleca się mycia włosów bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Betacal. Lek powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień. Podczas mycia głowy po podaniu poniższe instrukcje mogą być przydatne:



4.

Należy nanieść łagodny szampon na suche włosy zwłaszcza na obszary, gdzie aplikowano żel.



5.

Należy pozostawić szampon na owłosionej skórze głowy przez kilka minut przed umyciem.



6.

Należy umyć włosy jak zwykle.

Jeśli konieczne, należy powtórzyć raz lub dwa razy kroki 4-6.

Czas trwania leczenia

- Żel należy stosować raz na dobę. Wygodniejsze może być używanie żelu wieczorem.
- Zwykle początkowy okres leczenia wynosi 4 tygodnie na obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni na pozostałych obszarach skóry.
- Lekarz może zdecydować o innym okresie leczenia.
- Lekarz może podjąć decyzję o powtórzeniu leczenia.
- Nie należy stosować więcej niż 15 gramów leku na dobę.

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających kalcypotriol całkowita ilość produktów leczniczych zawierających kalcypotriol nie może przekraczać 15 gramów na dobę, natomiast obszar leczonej skóry nie powinien przekraczać 30% całkowitej powierzchni ciała.

4.3 Przeciwwskazania

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

Produkt leczniczy Betacal jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczykową, łuszczyką złuszczącą i łuszczyką krostkową.

Ze względu na zawartość kalcypotriolu nie należy stosować produktu leczniczego Betacal u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu produkt leczniczy Betacal 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 Betacal zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jego 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 produktu leczniczego 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 z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy i skóry tułowia z zastosowaniem w skojarzeniu dużych dawek kalcypotriolu z betametazonem, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, żel (na owłosioną skórę głowy) i dużych dawek kalcypotriolu z betametazonem, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, maść (na tułów/ciało), po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczny spadek odpowiedzi kortyzolu na test prowokacji z podaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) (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 surowicza chorioretinopatia (CSCR), którą zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcypotriolu, gdy przekroczona zostanie maksymalna dobową dawką (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 kalcypotriolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na więcej niż 30% powierzchni skóry (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

Produkt leczniczy Betacal zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego trzeba unikać jednoczesnego stosowania innych steroidów na tej samej powierzchni skóry.

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

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

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych należy zastosować leczenie przeciwbakteryjne. Niemniej jednak w razie nasilenia zakażenia należy przerwać leczenie kortykosteroidami (patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia

Podczas leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po zaprzestaniu terapii. Dlatego w okresie po zakończeniu leczenia wskazany jest nadzór lekarza.

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).

Stosowanie, które nie zostało ocenione

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

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

W leczeniu zmian łuszczycowych owłosionej skóry głowy zastosowano maść zawierającą kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w skojarzeniu z produktem leczniczym w postaci żelu zawierającym kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w leczeniu zmian łuszczycowych na ciele, ale doświadczenia dotyczące stosowania kalcypotriolu + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, żel w skojarzeniu z innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi działającymi miejscowo, podawanymi na to samo miejsce, z przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnym lub z fototerapią są ograniczone.

Podczas leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Betacal lekarze prowadzący powinni doradzać pacjentom ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcypotriolu w połączeniu z napromieniowaniem UV jest możliwe jedynie w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Działania niepożądane związane z substancjami pomocniczymi

Produkt leczniczy Betacal zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E 321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Produkt leczniczy Betacal zawiera olej rycynowy uwodorniony jako substancję pomocniczą, który może wywołać miejscowe reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Betacal.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, żel, u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne (w mniej niż 300 zakończonych rozwiązaniem ciążach) nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi jest niepewne. Dlatego też w okresie ciąży produkt leczniczy Betacal powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Betacal 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 prowadzonych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Najczęściej zgłaszanym 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 zgłaszanych. 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 $< 1/10$)

Niezbyt 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	Zakażenia skóry* Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Podrażnienie oka
Częstość nieznana	Nieostre widzenie**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd
Niezbyt często	Zaostrzenie łuszczycy Zapalenie skóry Rumień Wysypka*** Trądzik Uczucie pieczenia skóry Podrażnienie skóry Suchość skóry
Rzadko	Rozstępy skórne Złuszczenie się skóry
Nieznana	Zmiany koloru włosów****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Ból w miejscu podania*****
Rzadko	Efekt z odbicia

* Zgłaszano infekcje skórne, w tym: bakteryjne, grzybicze i wirusowe.

** Patrz także punkt 4.4

*** Zgłaszano różnego typu wysypki, takie jak: rumieniowa i krostkowa.

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

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

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

Kalcypotriol

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

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

Betametazon (w postaci betametazonu 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 wokół warg, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe.

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

Reakcje układowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, ale mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na wyrównanie metaboliczne 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) albo 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, fax: + 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 surowicy, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego powraca do wartości prawidłowych. Objawy hiperkalcemii to: poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, zaburzenia orientacji i śpiączka.

Długotrwale miejscowe stosowanie kortykosteroidów może hamować czynność osi przysadka - nadnercza, co prowadzi zwykle do odwracalnej wtórnej niedoczynności nadnerczy. W takich przypadkach wskazane jest zastosowanie leczenia objawowego.

W razie przewlekłego zatrucia leczenie kortykosteroidami należy odstawiać stopniowo.

Donoszono, że u jednego z pacjentów z rozległą erytrodermią łuszczycową, u którego omyłkowo zastosowano maść zawierającą kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w ilości 240 g na tydzień (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej około 34 g) przez 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka wynosi 15 g na dobę), rozwinął się w trakcie leczenia zespół Cushinga oraz łuszczyca krostkowa po nagłym przerwaniu 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. Taka podstawa jego działania sugerowana jest w leczeniu łuszczycy.

Betametazonu dipropionian, podobnie jak inne kortykosteroidy, działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężająco na naczynia krwionośne oraz immunosupresyjnie, jednak nie leczy choroby podstawowej. Zastosowanie opatrunku okluzyjnego może nasilać jego działanie ze względu na zwiększenie przenikania produktu leczniczego przez warstwę rogową. W związku z tym następuje zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Ogólnie biorąc, mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów stosowanych miejscowo 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 skojarzenie kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, w postaci żelu i kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci maści w dawce 106 g na tydzień.

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 zawierających kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność stosowania produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu, raz na dobę zbadano w dwóch 8-tygodniowych, randomizowanych badaniach klinicznych, 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). Komparatorem 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 produkt leczniczy zawierający kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu był statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównywane. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia działania w oparciu o podobne dane po 2 tygodniach również wykazały, że skojarzenie kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównywane.

Odsetek (%) pacjentów bez choroby lub z bardzo łagodnym przebiegiem choroby	Skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (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 skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (P<0,001)

Skuteczność stosowania żelu zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g 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. Komparatorami 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 lek.

Odsetek (%) pacjentów z chorobą wyrównaną	Skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (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 skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (P<0,05)

Średni procent zmniejszenia wskaźnika PASI (SD – odchylenie standardowe)	Skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (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 (31,8) ¹
tydzień 8.	58,8 (32,4)	51,8 (35)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (P<0,05).

W innym badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby, obejmującym 312 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy o co najmniej umiarkowanym przebiegu według oceny IGA, stosowano produkt leczniczy zawierający kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu raz na dobę, w porównaniu z roztworem Daivonex Scalp 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 kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu był statystycznie bardziej skuteczny niż Daivonex Scalp, roztwór stosowany na skórę owłosioną głowy.

Odsetek (%) pacjentów bez choroby lub bardzo łagodnym jej przebiegiem	Skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (n=207)	Daivonex Scalp, roztwór (n=105)
tydzień 8.	68,6%	31,4% ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (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 produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu w porównaniu z samym 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 zdarzenia niepożądane pomiędzy leczonymi grupami (2,6% w grupie stosującej kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu i 3% w grupie stosującej kalcypotriol, P=0,73). Nie stwierdzono przypadków zaniku skóry.

Skuteczność stosowania produktu zawierającego kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g raz na dobę w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy plackowatej oceniono w badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, trwającym 8 tygodni i obejmującym 283 osoby (0155/2018). Komparatorami były: samo podłoże żelu i kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu (żel Daivobet®). Równowagę terapeutyczną produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu z kalcypotriolem + betametazonem (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu (żel Daivobet®) można stwierdzić w oparciu o średnią procentową zmianę wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowej w 4. tygodniu/29. dniu stosowania dla obu terapii. Przewagę terapeutyczną produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, w postaci żelu w porównaniu z samym podłożem żelowym wykazano na podstawie wyższej podstawowej zmiennej skuteczności, średniej procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika PASI w 4. tygodniu/29. dniu stosowania.

Względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika PASI [%] w 4. tygodniu/29. dniu	Kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g (n=123)	Daivobet® (n=121)	Podłoże produktu generycznego (n=39)
Średnia ± SE	-58,1 ± 2,2	-59,6 ± 2,3	-21,8 ± 4,2
95%-CI	-62,5, -53,7	-64,42, -55,3	-30,0 -13,5
Średnia różnica ¹ ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Średnia różnica ¹ 95%-CI		-4,6, 7,9	-45,7, -27,0
Wnioski ^{2,3}		Równoważność	Przewaga

¹ Różnica względnej zmiany w porównaniu do produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu, określone odpowiednio jako produkt leczniczy zawierający kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu minus Daivobet® żel i produkt leczniczy zawierający kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu minus podłoże żelowe produktu generycznego

² Równoważność produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu i produktu Daivobet® żel jest wykazana, jeśli średnia różnica 95% przedziału ufności mieści się w całości w zakresie równoważności od -15% do +15%.

³ Przewaga produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu w stosunku do podłoża produktu generycznego w postaci żelu jest wykazana, jeśli górna granica 95% przedziału ufności jest ujemna, to znaczy nie zawiera zera.

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 produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu 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, odpowiedź ta 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 produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu 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 produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu jest porównywalna z ekspozycją na kalcypotriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci maści u szczurów i świnek miniaturowych. Badania kliniczne z użyciem znakowanej maści wykazały, że wchłanianie do organizmu kalcypotriolu i betametazonu z produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol + betametazon (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci maści wynosi mniej niż 1% dawki (2,5 g), gdy podawane są 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 miniaturowe), 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 kalcyptriolu oraz betametazonu dipropionianu były poniżej dolnej granicy mierzalności we wszystkich próbkach krwi 34 pacjentów leczonych przez okres od 4 do 8 tygodni produktem leczniczym zawierającym kalcyptriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu w skojarzeniu z produktem leczniczym zawierającym kalcyptriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci maści z powodu występowania rozległej łuszczycy obejmującej tułów i owłosioną skórę głowy. U niektórych pacjentów można było obliczyć stężenie jednego metabolitu kalcyptriolu 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 i 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 kalcyptriolu po podaniu na skórę oraz w badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym przeprowadzonych na szczurach, nie wykazano zagrożenia u ludzi.

Badania na myszach dotyczące działania fotorakotwórczego mogą sugerować, że kalcyptriol zwiększa działanie promieniowania ultrafioletowego indukujące powstawanie nowotworów skóry.

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego na skórę oraz w badaniach dotyczących działania kancerogennego po doustnym podaniu betametazonu dipropionianu u szczurów nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem fotorakotwórczym betametazonu dipropionianu.

W trakcie badań tolerancji miejscowej przeprowadzonych na królikach produkt leczniczy zawierający kalcyptriol + betametazon, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g w postaci żelu spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienia oczu.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że betametazon może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła
Polioksypropylenu eter stearylowy
Olej rycynowy uwodorniony
Butylohydroksytoluen (E 321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała tuba z HDPE z białą zakrętką z PP. Tuba umieszczona jest w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 tuba 30 g

1 tuba 60 g

Wielopaki zawierające 60 g (2 tuby po 30 g) i 120 g (2 tuby po 60 g)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO