

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duosone, (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 (E321) 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

Żel prawie przezroczysty, bezbarwny do barwy lekko białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

Leczenie miejscowe 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

Duosone 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. 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 Duosone 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).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Duosone żel u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Duosone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Aktualne dane dotyczące młodzieży 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

Nie należy nakładać żelu bezpośrednio na twarz ani oczy. W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Duosone nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli, ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. Duosone 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 nałożeniu produktu leczniczego należy umyć ręce.

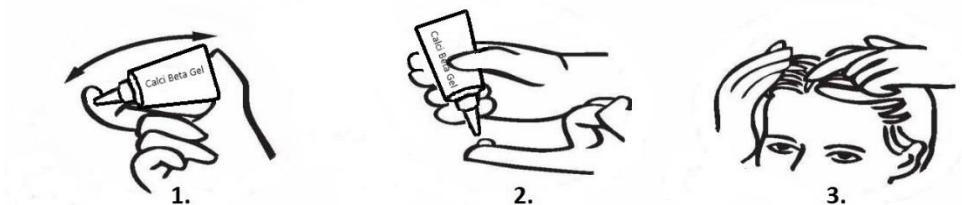
Instrukcje prawidłowego stosowania

- Produkt leczniczy należy stosować tylko na miejsca objęte łuszczycą, a nie na skórę, która nie jest objęta łuszczycą.
- Wstrząsnąć tubą przed użyciem i zdjąć zakrętkę.
- Wycisnąć żel na czysty palec lub bezpośrednio na miejsca dotknięte łuszczycą.
- Należy nanosić produkt leczniczy na miejsca dotknięte łuszczycą za pomocą opuszków palców i delikatnie go rozetrzeć, aż skóra objęta łuszczycą zostanie przykryta **cienką** warstwą żelu.
- Na leczone miejsca na skórze nie nakładać bandaży, szczelnych opatrunków i opasek.
- Po zastosowaniu produktu leczniczego Duosone należy umyć dokładnie ręce. Pozwoli to na uniknięcie przypadkowego przeniesienia żelu na inne części ciała (szczególnie na twarz, usta i oczy).
- Jeżeli niewielka ilość żelu przypadkowo dostanie się na zdrową skórę blisko miejsca występowania łuszczycy należy go zetrzeć, jeśli zostanie rozprzestrzeniony za daleko.
- W celu uzyskania optymalnego działania, nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Duosone żel.
- Po nałożeniu żelu należy unikać kontaktu z tekstyliami, które łatwo się plamią na skutek działania tłuszczu (np. jedwabiem).

W przypadku stosowania w łuszczycy owłosionej skóry głowy:

Przed nałożeniem produktu leczniczego Duosone na owłosioną skórę głowy należy rozczesać włosy, aby usunąć wszelkie złuszczone fragmenty skóry. Należy przechylić głowę, aby Duosone nie spłynął na twarz. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Duosone może być pomocne rozdzielanie włosów. Należy nakładać produkt leczniczy Duosone na miejsca objęte łuszczycą opuszkami palców, następnie delikatnie go wmasować.

Nie jest konieczne mycie włosów przed nałożeniem produktu leczniczego Duosone.



Należy wstrząsnąć tubą przed użyciem.

Należy nałożyć kroplę produktu leczniczego Duosone na opuszek palca.

Nałożyć bezpośrednio na owłosioną skórę głowy na zmienione chorobowo miejsce i wetrzeć produkt leczniczy Duosone w skórę.

W zależności od wielkości obszaru zajętego chorobą, 1-4 g (do 1 łyżeczki) żelu jest zazwyczaj wystarczające.

W celu uzyskania optymalnego działania, nie zaleca się mycia włosów bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Duosone. Należy pozostawić produkt leczniczy Duosone na owłosionej skórze głowy przez całą noc lub dzień. Podczas mycia głowy po aplikacji, poniższe instrukcje mogą być przydatne:



Należy nanieść łagodny szampon na **suche włosy**, zwłaszcza na powierzchnie, na które aplikowano żel.

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

Włosy należy umyć jak zwykle.

Jeżeli konieczne, kroki 4-6 można powtórzyć raz lub dwa razy.

Czas trwania leczenia

- Żel należy stosować raz na dobę. Może być wygodniejsze użycie 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 produktu leczniczego 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 kalcypotriol, betametazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Duosone jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszcycową, łuszczyką złuszczącą i łuszczyką krostkową.

Ze względu na zawartość kalcyotropolu nie wolno stosować produktu leczniczego Duosone u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu Duosone jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zakażenia 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

Duosone 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 łuszczyką owłosionej skóry głowy i skóry tułowia z zastosowaniem dużych dawek produktu leczniczego zawierającego kalcyotropol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w postaci żelu (na owłosioną skórę głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami maści zawierającej kalcyotropol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g (na tułów), 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 widzenia 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 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 kalcyotropolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na powierzchni skóry większej niż 30% (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

Duosone zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia produktem leczniczym Duosone i innymi steroidami 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 wprowadzenia i przypadkowego naniesienia produktu leczniczego 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 przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia należy przerwać leczenie kortykosteroidami (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 niepożądane reakcje związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Niezbadane przypadki stosowania

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

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

Zastosowano maść zawierającą kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w leczeniu łuszczycy ciała w skojarzeniu z żelem zawierającym kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Doświadczenia dotyczące stosowania żelu zawierającego kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g 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.

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

Działania niepożądane na substancje pomocnicze

Duosone zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Duosone zawiera jako substancję pomocniczą olej rycynowy uwodorniony, który może powodować reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Duosone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania żelu zawierającego kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g 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 Duosone powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcyotropolu 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

Duosone 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 IV fazy 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 $< 1/10$)

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

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

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

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zakażenia skóry* Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Podrażnienie oka
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 aplikacji*****
Rzadko	Efekt z odbicia

- * Raportowano infekcje skórne w tym bakteryjne, grzybicze i wirusowe.
- ** Patrz także punkt 4.4
- *** Raportowano różnego rodzaju 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 kalcyptriolu i betametazonu:

Kalcyptriol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, 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 naczyń 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 okołowargowe, 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 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

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 surowicy, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego powraca do wartości prawidłowych. Do objawów hiperkalcemii należą poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, zaburzenia orientacji 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 erythrodermią łuszczykową, u którego omyłkowo zastosowano maść zawierającą kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 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), wystąpił w trakcie leczenia zespół Cushinga oraz łuszczyca krostkowa po nagłym przerwaniu leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kalcypotriol jest analogiem witaminy D. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kalcypotriol indukuje zróżnicowanie keratynocytów oraz hamuje ich proliferację. Sugerowana jest taka podstawa jego działania 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. 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 łuszczyką owłosionej skóry głowy, jak i tułowia stosując skojarzenie produktów leczniczych zawierających kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w postaci żelu i kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 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 zawierające kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność stosowania żelu zawierającego kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g raz na dobę zbadano w dwóch 8-tygodniowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących ogółem ponad 2900 pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy, o co najmniej łagodnym stopniu zaawansowania w ocenie nasilenia choroby przez badacza (ang. Investigator's Global Assessment – IGA). Produktami

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 kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w postaci żelu był statystycznie bardziej skuteczny niż produkty porównywane. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia działania w oparciu o podobne dane po 2 tygodniach również wykazały, że kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g w postaci żelu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż produkty porównywane.

% 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/g + 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. Produktami 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 lek.

% 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)	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	17,0 (31,8) ¹
tydzień 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu 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 kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g raz na dobę, w porównaniu z roztworem Daivonex 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 kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g był statystycznie bardziej skuteczny niż Daivonex roztwór stosowany na skórę owłosionej głowy.

% pacjentów z brakiem choroby lub bardzo łagodnym jej przebiegiem	Skojarzenie betametazonu dipropionianu i kalcypotriolu w postaci żelu (n=207)	Daivonex 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/g + 0,5 mg/g w postaci żelu 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 działania niepożądane pomiędzy leczonymi grupami (2,6% w grupie stosującej żel zawierający kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g i 3,0% w grupie stosującej kalcypotriol, P=0,73). Nie stwierdzono przypadków zaniku skóry.

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Duosone raz na dobę w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy plackowatej oceniano w badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, trwającym 8 tygodni i obejmującym 283 osoby (0155/2018). Porównywanymi produktami były samo podłoże żelowe i żel zawierający kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g (żel Daivobet®). Równoważność terapeutyczną produktu leczniczego Duosone z żelem zawierającym kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g (żel Daivobet®) można stwierdzić na podstawie równoważnej średniej % zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w PASI w 4 tygodniu / 29 dniu dla obu terapii. Wyższość produktu leczniczego Duosone w porównaniu z podłożem żelowym wykazano na podstawie wyższej zmiennej pierwotnej skuteczności, średniej % zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w PASI w 4 tygodniu / 29 dniu.

Względna zmiana w stosunku w wartości wyjściowej w PASI [%] w tygodniu 4 / dniu 29	Duosone (N=123)	Daivobet® (N=121)	Podłoże żelu (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
Różnica średnich ¹ ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Różnica średnich ¹ 95%-CI		-4,6, 7,9	-45,7, -27,0
Wnioski ^{2,3}		Równoważność	Wyższość

¹ Różnica względnej zmiany w porównaniu z produktem leczniczym Duosone żel określona odpowiednio jako Duosone żel minus Daivobet® żel minus podłoże żelowe.

² Równoważność produktu leczniczego Duosone żel i produktu leczniczego Daivobet® żel stwierdzono jeżeli 95 % przedział ufności dla różnicy średnich mieści się w całości w zakresie równoważności -15% to +15%.

³ Wyższość produktu leczniczego Duosone w porównaniu z podłożem żelowym potwierdzono, jeżeli górna granica 95 % przedziału ufności dla różnicy średnich jest ujemna tj. nie obejmuje 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/g + 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, 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 kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g 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 kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g jest porównywalna z ekspozycją na maść zawierającą kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g u szczurów i świnek miniaturowych. Badania kliniczne z użyciem znakowanej maści wykazały, że wchłanianie do organizmu kalcypotriolu i betametazonu z maści zawierającej kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g 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 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 kalcypotriolu oraz betametazonu dipropionianu były poniżej dolnej granicy mierzalności we wszystkich próbkach krwi 34 pacjentów, leczonych przez okres od 4 do 8 tygodni żelem zawierającym kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g oraz maścią zawierającą

kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g 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 i zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie masy ciała. Nie odnotowano upośledzenia płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznanne.

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

Badania na myszach, dotyczące działania fotorakotwórczego mogą sugerować, że kalcypotriol 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 miejscowych badań tolerancji przeprowadzonych na królikach, żel zawierający kalcypotriol + betametazon, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienia oczu.

Badania oceny ryzyka środowiskowego wykazały, że betametazon może stanowić zagrożenie dla organizmów wodnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła
Polioksypropylenu eter stearylowy
Olej rycynowy uwodorniony
Butylohydroksytoluen (E321)

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
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:

1 tuba po 30 g

1 tuba po 60 g

Opakowania zbiorcze zawierające 60 g (2 tuby po 30 g), 120 g (2 tuby po 60 g) i 180 g (3 tuby po 60 g)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska naturalnego (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

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26631

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.05.2023