

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Psotriol, (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:

Butylohydroksytoluen (E 321): maksymalnie 240 mikrogramów/g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Żel prawie przezroczysty, bezbarwny lub o barwie prawie białej.

### 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

Psotriol należy stosować raz na dobę na zmienione chorobowo miejsca na skórze. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie na obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni na pozostałych obszarach skóry. Jeżeli po tym czasie zachodzi konieczność kontynuowania lub ponownego rozpoczęcia leczenia, leczenie powinno być kontynuowane po badaniu lekarskim 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 Psotriol mogą być leczone wszystkie chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiadają zawartości jednej łyżeczki).

##### Populacje szczególne

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie badano bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania żelu Psotriol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Psotriol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale nie zawierają one zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Produktu leczniczego Psotriol nie należy nakładać bezpośrednio na twarz i oczy. W celu uzyskania optymalnego działania bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Psotriol nie zaleca się brania prysznica, kąpieli ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. Psotriol powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.

Przed zastosowaniem i nałożeniem produktu leczniczego Psotriol na zmieniony chorobowo obszar skóry, należy wstrząsnąć butelką. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Psotriol jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcyotropolu, Psotriol jest przeciwwskazany u pacjentów ze znanymi zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu produkt leczniczy Psotriol jest przeciwwskazany w następujących stanach: zmiany skórne w przebiegu infekcji wirusowej (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenie pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy zanikowe, 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 endokrynnny

Psotriol zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jego jednoczesnego stosowania z innymi steroidami. Podczas miejscowego leczenia kortykosteroidami, ze względu na wchłanianie ogólnoustrojowe, mogą również wystąpić działania niepożądane występujące podczas leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, jak zahamowanie czynności kory nadnerczy lub wpływ na wyrównanie metaboliczne w cukrzycy. Należy unikać stosowania produktu pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, błony śluzowe lub fałdy skórne, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W badaniu z udziałem pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak i tułowia zastosowanie dużych dawek produktu zawierającego kalcyotropol i betametazonu dipropionian w postaci żelu (stosowanych na owłosionej skórze głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami produktu zawierającego kalcyotropol i betametazonu dipropionian w postaci maści (stosowanymi na skórze tułowia), po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczne zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na hormon adrenokortykotropowy (ACTH) (patrz punkt 5.1).

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub inne rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central serous chorioretinopathy - CSCR), które były zgłaszane po podaniu ogólnoustrojowym oraz miejscowym kortykosteroidów.

#### Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcyotropolu, po przekroczeniu maksymalnej dawki dobowej (15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia stężenie wapnia we krwi powraca do wartości

prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy przestrzegane są zalecenia dotyczące stosowania kalcypotriolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na powierzchni skóry większej niż 30% powierzchni ciała (patrz punkt 4.2).

#### Miejscowe działania niepożądane

Psotriol zawiera silny kortykosteroid z grupy III, dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia tej samej powierzchni skóry innymi steroidami. Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować tego produktu leczniczego na te miejsca. Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo stosować produkt leczniczy w celu uniknięcia aplikacji produktu na twarz oraz przypadkowego dostania się produktu leczniczego do ust i oczu. Aby uniknąć przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego do tych miejsc, po każdej aplikacji należy myć ręce.

#### Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jednakże, 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 wskazany jest nadzór lekarza w okresie następującym po zakończeniu terapii.

#### Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

#### Niezbadane przypadki stosowania

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

#### Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe

Istnieją doniesienia o zastosowaniu produktu zawierającego kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci maści w leczeniu łuszczycy tułowia w skojarzeniu z produktem zawierającym kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci żelu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol i betametazonu dipropionian w skojarzeniu z innymi produktami przeciwłuszczycowymi do stosowania miejscowego podawanymi na to samo miejsce, innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym lub z fototerapią są ograniczone.

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

#### Działania niepożądane związane z substancjami pomocniczymi

Psotriol zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (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 z produktem Psotriol.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Psotriol 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 po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia jest świąd. Raportowano występowanie łuszczycy krostkowej oraz hiperkalcemii.

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.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Zakażenia skóry*, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Podrażnienie oka
Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Niewyraźne widzenie*****
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
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
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Zmiana koloru włosów***
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Ból w miejscu aplikacji****
Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Efekt z odbicia

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

\*\* Raportowano różnego typu wysypki, takie jak: łuszcząca, grudkowa i krostkowa.

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

\*\*\*\* Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji dotyczy także określenia ból w miejscu aplikacji.

\*\*\*\*\* Patrz punkt 4.4

Uważa się, że wymienione poniżej reakcje 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 naczynioruchowego i obrzęku twarzy.

Działania ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (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 skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe.

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

Reakcje ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, jednakże mogą mieć ciężki przebieg. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, oddziaływanie na kontrolę metaboliczną w cukrzycy i wzrost ciśnienia śródgałkowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry), czy kiedy stosowany jest na duże powierzchnie skóry oraz długotrwale (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.

Nadmierne, 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.

Zgłoszono, że u jednego z pacjentów z rozległą erythrodermią łuszczycową, u którego zastosowano maść zawierającą kalcypotriol i betametazonu dipropionian w ilości 240 g na tydzień (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej w przybliżeniu 34 g) przez okres 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka 15 g na dobę), ze względu na niewłaściwe zastosowanie produktu podczas leczenia wystąpił zespół Cushinga, a następnie, po nagłym zaprzestaniu leczenia, łuszczyca krostkowa.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwluszczycowe. Inne leki przeciwluszczycowe 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. Jest to proponowana podstawa działania kalcypotriolu w leczeniu łuszczycy.

Betametazonu dipropionian, podobnie jak inne stosowane miejscowo kortykosteroidy, wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe, zwężające naczynia krwionośne oraz immunosupresyjne, jednakże nie leczy choroby podstawowej. Opatrunek okluzyjny może nasilać jego działanie ze względu na to, że powoduje zwiększenie przenikania leku przez warstwę rogową naskórka. W związku z tym następuje zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów stosowanych miejscowo zasadniczo nie jest jasny.

Odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH określono poprzez pomiar stężenia kortyzolu w surowicy krwi u pacjentów z rozległą łuszczycą skóry głowy i tułowia, stosując łącznie do 106 g na tydzień produktów zawierających połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu oraz w postaci maści. Graniczne zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu po 30 minutach po stymulacji ACTH zaobserwowano 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. W 60. minucie po stymulacji ACTH we wszystkich przypadkach stężenie kortyzolu w surowicy było prawidłowe. Nie stwierdzono zmian metabolizmu wapnia u tych pacjentów. W odniesieniu do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamus-pituitary-adrenal – HPA) niniejsze badanie wykazuje nieznacznie, że bardzo duże dawki żelu i maści zawierających połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność stosowania produktu leczniczego zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionian 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). Lekami porównawczymi były betametazonu dipropionian podawany w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu oraz (w jednym badaniu) samo podłoże żelu – wszystkie podawano 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 połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu był statystycznie bardziej skuteczny niż leki porównawcze. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia działania na podstawie podobnych danych po 2 tygodniach również wykazały, że produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż leki porównawcze.

% pacjentów bez choroby lub z bardzo łagodnym przebiegiem choroby	Produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu (n=1108)	Betametazonu dipropionian (n=1118)	Kalcypotriol (n=558)	Podłoże żelu (n=136)
tydzień 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
tydzień 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu (P<0,001)

Skuteczność stosowania produktu leczniczego zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu 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 zwykłą o łagodnym bądź umiarkowanym przebiegu choroby według oceny badacza. Lekami porównawczymi były dipropionian betametazonu w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu, samo podłoże żelu – wszystkie stosowano raz na dobę.

Podstawowym kryterium odpowiedzi było wyrównanie 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	Produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu (n=126)	Betametazonu dipropionian (n=68)	Kalcypotriol (n=67)	Podłoże żelu (n=35)
tydzień 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
tydzień 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Statystycznie znacznie mniej skuteczny niż produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu (p<0.05)

Średni procent zmniejszenia wskaźnika PASI (SD)	Produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu 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) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
tydzień 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statystycznie mniej skuteczny niż produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu 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 produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu raz na dobę, w porównaniu z produktem leczniczym zawierającym połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci płynu 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 produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu był statystycznie bardziej skuteczny niż produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci płynu stosowany na owłosionej skórę głowy.

% pacjentów z brakiem choroby lub bardzo łagodnym jej przebiegiem	Produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu (n=207)	Produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci płynu (n=105)
tydzień 8	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statystycznie mniej skuteczny niż produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu ( $p < 0.001$ )

W długotrwałym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 873 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy o co najmniej umiarkowanym przebiegu (według oceny IGA), badano stosowanie produktu leczniczego zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu 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 objawy niepożądane pomiędzy leczonymi grupami (2,6% w grupie stosującej produkt leczniczy zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu 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 obejmujących 109 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obserwowano wpływ produktu, zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu stosowanego w ilości do 69 g żelu 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 produktu leczniczego w postaci żelu zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu 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 dipropionian betametazonu występująca w przypadku miejscowo podawanego produktu leczniczego zawierającego połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu w postaci żelu jest porównywalna z ekspozycją szczurów i świnek miniaturowych na maść zawierającą połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu. Badania kliniczne znakowanej radioizotopem maści wykazały, że wchłanianie ogólnoustrojowe kalcypotriolu i betametazonu z maści zawierającej połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu wynosi mniej niż 1% dawki (2,5 g), gdy produkt leczniczy aplikowany jest na zdrową skórę (625 cm<sup>2</sup>) na 12 godzin. Stosowanie produktu leczniczego na łuski łuszczycowe oraz pod opatrunkiem okluzyjnym może zwiększać wchłanianie kortykosteroidów stosowanych miejscowo. Przez uszkodzoną skórę produkt leczniczy wchłania się w przybliżeniu w 24%.

Po ekspozycji ogólnoustrojowej obie substancje czynne – kalcypotriol i betametazonu dipropionian – są szybko i w znacznym stopniu metabolizowane, wiążą się z białkami 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). W badaniach dotyczących dystrybucji w tkankach, przeprowadzonych na szczurach po zastosowaniu odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu znakowanych radioizotopem wykazano, że nerki i wątroba miały najwyższy poziom radioaktywności.

We wszystkich próbkach krwi pobranych od 34 pacjentów z zaawansowaną łuszczycą obejmującą skórę tułowia i owłosionej głowy, leczonych przez 4 lub 8 tygodni produktami zawierającymi połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu zarówno w postaci żelu jak i maści, stężenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu mieściło się poniżej dolnej granicy oznaczalności. U niektórych pacjentów oznaczono jeden metabolit kalcypotriolu i jeden metabolit betametazonu dipropionianu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich toksyczny 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 przedłużenie porodu i trudności w trakcie porodu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie masy ciała. Nie odnotowano zaburzeń płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

W badaniu przeprowadzonym na myszach, dotyczącym działania rakotwórczego kalcypotriolu po podaniu na skórę oraz w badaniu dotyczącym działania rakotwórczego po podaniu doustnym kalcypotriolu przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania na myszach, dotyczące działania fotorakotwórczego, wskazują, że kalcypotriol może zwiększać działanie promieniowania ultrafioletowego powodującego nowotwory skóry.

W badaniu na myszach dotyczącym działania rakotwórczego betametazonu dipropionianu po podaniu na skórę oraz w badaniu dotyczącym 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 badań tolerancji miejscowej przeprowadzonych na królikach, żel zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienia oczu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Parafina ciekła

Polioksypropylen eter stearylowy [zawiera butylohydroksytoluen (E 321)]

Olej rycynowy uwodorniony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z kropłomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 15 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 100 g oraz 120 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26119

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2020

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

02.2022