

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Psotriol 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 50 mikrograma kalcipotriola (u obliku hidrata) i 0,5 mg betametazona (u obliku dipropionata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan gram gela sadrži najviše 240 mikrograma butilhidroksitoluena (E321)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Gotovo proziran, bezbojan do bjelkast.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Topikalno liječenje psorijaze vlasišta u odraslih. Topikalno liječenje blage do umjerene *psoriasis vulgaris* s plakovima u odraslih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Psotriol gel mora se primjenjivati na zahvaćeno područje jednom dnevno. Preporučeno razdoblje liječenja je 4 tjedna na vlasištu i 8 tjedana za područja izvan vlasišta. Ako je potrebno nastaviti ili iznova započeti liječenje nakon ovog razdoblja, liječenje se treba nastaviti nakon liječničkog pregleda i uz redovan liječnički nadzor.

Kod korištenja lijekova koji sadrže kalcipotriol, najveća dnevna doza ne smije biti veća od 15 g. Površina tijela koja se liječi lijekovima koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 30% (vidjeti dio 4.4).

##### *Primjena na vlasištu*

Sva oboljela područja vlasišta smiju se liječiti Psotriol gelom. Obično je za liječenje vlasišta dovoljna količina između 1 g i 4 g na dan (4 g odgovara jednoj čajnoj žličici).

##### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Sigurnost i djelotvornost Psotriol gela u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili teškim poremećajima jetre nisu ustanovljene.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Psotriol gela u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno raspoloživi podaci za djecu u dobi od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali ne može se dati preporuka o doziranju.

#### Način primjene

Psotriol gel ne smije se primjenjivati direktno na lice ili oči. Da bi se postigao optimalan učinak, neposredno nakon primjene Psotriol gela ne preporučuje se tuširanje ili kupanje, kao ni pranje kose ako se primjenjuje na vlasište neposredno nakon primjene Psotriol gela. Psotriol gel treba ostati na koži tijekom noći ili tijekom dana.

Prije uporabe potrebno je protresti bočicu, a zatim nanijeti Psotriol gel na zahvaćeno područje. Nakon primjene treba oprati ruke.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Psotriol je kontraindiciran kod eritrodermijske, ekfolijativne i pustulozne psorijaze.

Budući da sadrži kalcipotriol, Psotriol je kontraindiciran u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija (vidjeti dio 4.4).

Budući da sadrži kortikosteroid, Psotriol je kontraindiciran kod sljedećih stanja: virusne (npr. herpes ili varicella) lezije kože, gljivične ili bakterijske infekcije kože, infekcije uzrokovane parazitima, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom, perioralni dermatitis, atrofična koža, atrofične strije, krhkost kožnih vena, ihtioza, akne vulgaris, akne rosacea, rozaceja, ulkusi i rane (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci na endokrini sustav

Psotriol gel sadrži potentan steroid III. skupine te se mora izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima. Nuspojave zabilježene u vezi sa sistemskim liječenjem kortikosteroidima, poput adrenokortikalne supresije ili utjecaja na metaboličku kontrolu dijabetesa mellitusa, također se mogu javiti tijekom topikalnog liječenja kortikosteroidima zbog sistemske apsorpcije. Mora se izbjegavati primjenu ispod okluzivnih zavoja jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida.

Mora se izbjegavati primjenu na velikim područjima oštećene kože ili na sluznicama ili kožnim naborima jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Tijekom ispitivanja na bolesnicima koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasišta i ekstenzivnu psorijazu tijela, kod primjene kombinacije visokih doza kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (primjena na vlasište) i visokih doza kalcipotriol + betametazon dipropionat masti (primjena na tijelo), 5 od 32 bolesnika pokazalo je granično smanjenje lučenja kortizola kao odgovor na test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nakon 4 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

#### Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, mora se razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

#### Učinci na metabolizam kalcija

Budući da Psotriol gel sadrži kalcipotriol, moguća je pojava hiperkalcemije ako se premaši najveća dnevna doza (15 g). Kalcij u serumu se normalizira kada se prekine liječenje. Rizik od hiperkalcemije

je najmanji kada se slijede preporuke koje se odnose na kalcipotriol. Mora se izbjegavati liječenje više od 30% površine tijela (vidjeti dio 4.2).

#### Lokalne nuspojave

Psotriol sadrži potentan steroid III. skupine te je potrebno izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima na istom području liječenja.

Koža lica i genitalija vrlo je osjetljiva na kortikosteroide. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati na tim područjima.

Bolesnik mora dobiti upute o pravilnoj primjeni lijeka kako bi se izbjegla primjena i slučajno prenošenje na lice, usta i oči. Nakon svake primjene moraju se oprati ruke kako bi se izbjeglo slučajno prenošenje na ova područja.

#### Istodobne kožne infekcije

Kad lezije postanu sekundarno inficirane, moraju se liječiti antimikrobnom terapijom. Međutim, ako se infekcija pogorša, mora se prekinuti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.3).

#### Prekid liječenja

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik pojave generalizirane pustulozne psorijaze ili povratnih učinaka kada se liječenje prekine. Stoga se mora nastaviti liječnički nadzor u razdoblju nakon liječenja.

#### Dugotrajna primjena

Kod dugotrajne primjene postoji povećani rizik od lokalnih i sistemskih nuspojava uzrokovanih kortikosteroidima. Liječenje se mora prekinuti u slučaju nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

#### Neispitana primjena

Nema iskustva s primjenom lijeka Psotriol kod kapljičaste psorijaze (*psoriasis guttata*).

#### Istodobno liječenje i izlaganje UV zrakama

Kalcipotriol + betametazon dipropionat mast za psorijatične lezije na tijelu primjenjivana je u kombinaciji s kalcipotriol + betametazon dipropionat gelom za psorijatične lezije na vlasištu, ali postoji ograničeno iskustvo primjene kombinacije kalcipotriol + betametazon dipropionat gela s drugim topikalnim proizvodima za liječenje psorijaze na istom liječenom području, drugim lijekovima za liječenje psorijaze primjenjivanim sistemski ili s fototerapijom.

Liječnicima se preporučuje da tijekom liječenja lijekom Psotriol savjetuju bolesnike da ograniče ili izbjegavaju prekomjerno izlaganje prirodnoj ili umjetnoj sunčevoj svjetlosti. Topikalni kalcipotriol se može primjenjivati s UV zračenjem samo ako liječnik i bolesnik smatraju da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 5.3).

#### Nuspojave na pomoćne tvari

Psotriol gel sadrži butilhidroksitoluen (E321) kao pomoćnu tvar, koja može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Psotriol u trudnica. Ispitivanja s glukokortikoidima na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), ali brojna epidemiološka ispitivanja (manje od 300 ishoda trudnoća) nisu otkrila urođene anomalije kod novorođenčadi čije su majke

liječene kortikosteroidima u trudnoći. Mogući rizik za ljude nije siguran. Stoga, tijekom trudnoće, Psotriol se smije primjenjivati samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

#### Dojenje

Betametazon prelazi u majčino mlijeko, ali rizik od štetnog učinka u novorođenčadi ne smatra se vjerojatnim kod terapijskih doza. Nema podataka o izlučivanju kalcipotriola u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod propisivanja Psotriola dojiljama. Bolesnicu se mora uputiti da ne primjenjuje Psotriol na dojke tijekom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja na štakorima s oralnim dozama kalcipotriola ili betametazon dipropionata pokazala su da nema štetnosti za mušku ni za žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Psotriol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 4.8 Nuspojave

Procjena učestalosti nuspojava temelji se na skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja, uključujući ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontane prijave.

Najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja je pruritus.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima, a pojedinačne nuspojave navedene su počevši od najčešće prijavljenih. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjivanja ozbiljnosti.

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Infekcije kože*, folikulitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Preosjetljivost
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Iritacija oka
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Zamućen vid*****
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Pruritus
Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Egzacerbacija psorijaze, dermatitis, eritem, osip**, akne, osjećaj žarenja kože, iritacija kože, suha koža
Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Strije, ekfolijacija kože
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Promjene boje kose***
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Bol na mjestu primjene****
Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Povratni („rebound“) učinak

\*Zabilježene su infekcije kože uključujući bakterijske, gljivične i virusne infekcije kože.

\*\*Zabilježene su različite vrste reakcija osipa, poput ekfolijativnog, papularnog i pustuloznog osipa.

\*\*\*Zabilježene su privremene promjene boje bijele ili sijede kose u žučkastu na mjestu primjene, kada se lijek koristi na vlasištu.

\*\*\*\*Žarenje na mjestu primjene uključeno je u bol na mjestu primjene.

\*\*\*\*\*Vidjeti dio 4.4.

Sljedeće se nuspojave smatraju povezanim s farmakološkim klasama kalcipotriola, odnosno betametazona:

#### Kalcipotriol

Nuspojave uključuju reakcije na mjestu primjene, pruritus, nadraženost kože, osjećaj pečenja i žarenja, suhu kožu, eritem, osip, dermatitis, ekcem, pogoršanje psorijaze, fotoosjetljivost i reakcije preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve angioedema i edema lica.

Sistemske učinci nakon topikalne primjene mogu se pojaviti vrlo rijetko uzrokujući hiperkalcemiju ili hiperkalcemiju (vidjeti dio 4.4).

#### Betametazon (kao dipropionat)

Mogu se javiti lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože, telangiektaziju, strije, folikulitis, hipertrihozu, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentaciju i koloidni milium.

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od generalizirane pustulozne psorijaze.

Sistemske reakcije uzrokovane topikalnom primjenom kortikosteroida rijetke su u odraslih osoba, međutim, mogu biti teške. Moguće su adrenokortikalna supresija, katarakta, infekcije, utjecaj na metaboličku kontrolu dijabetes mellitusa i porast intraokularnog tlaka, osobito nakon dugotrajnog liječenja. Sistemske se reakcije javljaju češće kod primjene uz okluziju (plastika, kožni nabori), kada se lijek nanosi na velika područja te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Nisu uočene klinički značajne razlike između sigurnosnih profila u odraslih osoba i adolescenata.

U tri otvorena klinička ispitivanja ukupno je liječeno 216 adolescentnih ispitanika.

Vidjeti dio 5.1 za dodatne detalje o kliničkim ispitivanjima.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Primjena doze veće od preporučene može uzrokovati povišene vrijednosti kalcija u serumu, koje se smanjuju kada se liječenje prekine. Simptomi hiperkalcemije uključuju poliuriju, konstipaciju, slabost u mišićima, konfuziju i komu.

Prekomjerna produljena primjena topikalnih kortikosteroida može potisnuti funkciju hipofize-nadbubrežne žlijezde, rezultirajući sekundarnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, koja je obično reverzibilna. U takvim slučajevima indicirano je simptomatsko liječenje.

U slučaju kronične toksičnosti, liječenje kortikosteroidima mora se postupno prekinuti.

Zabilježeno je da je zbog pogrešne primjene jedan bolesnik s ekstenzivnom eritrodermnom psorijazom liječen količinom od 240 g kalcipotriol + betametazon dipropionat masti tjedno (što odgovara dnevnoj dozi od približno 34 g) tijekom 5 mjeseci (najveća preporučena doza je 15 g dnevno) razvio Cushingov sindrom tijekom liječenja, a zatim pustuloznu psorijazu nakon što je naglo prekinuo liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsorijatici. Ostali antipsorijatici za topikalnu primjenu, kalcipotriol, kombinacije.

ATK oznaka: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. *In vitro* podaci pokazuju da kalcipotriol inducira diferencijaciju i potiskuje proliferaciju keratinocita. Ovo je pretpostavljena osnova za njegov učinak kod psorijaze.

Kao i drugi topikalni kortikosteroidi, betametazon dipropionat ima protuupalna, antipruritička, vazokonstriksijska i imunosupresijska svojstva, međutim, ne liječi podležeće stanje. Okluzijom se može poboljšati učinak zbog većeg prodiranja u rožnati sloj (*stratum corneum*). Zbog toga će se povećati incidencija štetnih događaja. Općenito govoreći, mehanizam protuupalnog djelovanja topikalnih steroida nije jasan.

Adrenalni odgovor na ACTH utvrđen je mjerenjem razina kortizola u serumu u bolesnika koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasišta i psorijazu tijela, a primjenjivali su tjedno do 106 g kombinacije kalcipotriol + betametazon dipropionat gela i kalcipotriol + betametazon dipropionat masti. Granično smanjen odgovor kortizola 30 minuta nakon testa stimulacije ACTH-om zabilježen je u 5 od 32 bolesnika (15,6%) nakon 4 tjedna liječenja, te u 2 od 11 bolesnika (18,2%) koji su nastavili liječenje u trajanju do 8 tjedana. U svim slučajevima razine kortizola u serumu bile su normalne 60 minuta nakon stimulacije ACTH-om. Nije bilo dokaza promjene metabolizma kalcija zabilježene u ovih bolesnika. Stoga, što se tiče supresije HPA, ovo ispitivanje pokazuje neke dokaze da vrlo visoke doze kalcipotriol + betametazon dipropionat gela i masti mogu imati slab učinak na HPA os.

Djelotvornost primjene kalcipotriol + betametazon dipropionat gela jednom dnevno ispitana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, 8 tjedana duga klinička ispitivanja u koja je ukupno bilo uključeno više od 2900 bolesnika s psorijazom vlasišta barem blage ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača ozbiljnosti bolesti (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA). Komparatori su bili betametazon dipropionat u gelu kao nosaču, kalcipotriol u gelu kao nosaču i (u jednom od ovih ispitivanja) sam nosač u obliku gela, a svi su primjenjivani jednom dnevno. Rezultati primarnih kriterija odgovora (odsutna ili vrlo blaga bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 8 tjedana) pokazali su da je kalcipotriol + betametazon dipropionat gel bio statistički značajno učinkovitiji nego komparatori. Rezultati brzine nastupa na temelju sličnih podataka nakon 2 tjedna također su pokazali da je kalcipotriol + betametazon dipropionat gel statistički značajno učinkovitiji nego komparatori.

% bolesnika s odsutnom ili vrlo blagom bolešću	Kalcipotriol + betametazon dipropionat gel (n = 1108)	Betametazon dipropionat (n = 1118)	Kalcipotriol (n = 558)	Gel nosač (n = 136)
2. tjedan	53,2 %	42,8 % <sup>1</sup>	17,2 % <sup>1</sup>	11,8 % <sup>1</sup>
8. tjedan	69,8 %	62,5 % <sup>1</sup>	40,1 % <sup>1</sup>	22,8 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistički značajno manje učinkoviti od kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (p < 0,001).

Djelotvornost primjene kalcipotriol + betametazon dipropionat gela jednom dnevno na područja tijela izvan vlasišta ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, 8 tjedana dugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 296 bolesnika sa psorijazom vulgaris blage ili umjerene ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA). Komparatori su bili betametazon dipropionat u gelu kao nosaču, kalcipotriol u gelu kao nosaču te sam gel kao nosač, a svi su primjenjivani jednom dnevno. Primarni kriteriji odgovora bili su kontrolirana bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 4 tjedna i nakon 8 tjedana. Kontrolirana bolest bila je definirana kao 'odsutna' ili 'minimalna bolest' u

bolesnika koji su imali umjerenu bolest na početku ispitivanja ili kao ‘odsutna’ u bolesnika koji su imali blagu bolest na početku ispitivanja. Postotne promjene prema Indeksu ozbiljnosti psorijaze i zahvaćenog područja (engl. *Psoriasis Severity and Area index*, PASI) od početne vrijednosti do 4. i 8. tjedna bili su sekundarni kriteriji odgovora.

% bolesnika s odsutnom ili vrlo blagom bolešću	Kalcipotriol + betametazon dipropionat gel (n = 126)	Betametazon dipropionat (n = 68)	Kalcipotriol (n = 67)	Gel nosač (n = 35)
4. tjedan	20,6 %	10,3 % <sup>2</sup>	4,5 % <sup>2</sup>	2,9 % <sup>2</sup>
8. tjedan	31,7 %	19,1 % <sup>2</sup>	13,4 % <sup>2</sup>	0,0 % <sup>2</sup>

<sup>2</sup> Statistički značajno manje učinkoviti od kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (p < 0,05).

Srednja vrijednost smanjenja postotka PASI (SD)	Kalcipotriol + betametazon dipropionat gel (n = 126)	Betametazon dipropionat (n = 68)	Kalcipotriol (n = 67)	Gel nosač (n = 35)
4. tjedan	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>2</sup>	32,1 (23,6) <sup>2</sup>	17,0 (31,8) <sup>2</sup>
8. tjedan	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>2</sup>	11,1 (29,5) <sup>2</sup>

<sup>2</sup> Statistički značajno manje učinkoviti od kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (p < 0,05).

Jedno drugo randomizirano kliničko ispitivanje u kojem ispitivači nisu bili upoznati koji se proizvod primjenjuje, uključivalo je 312 bolesnika s psorijazom na vlasištu barem umjerene ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA), a ispitivalo je primjenu kalcipotriol + betametazon dipropionat gela jednom dnevno u usporedbi s kalcipotriol + betametazon dipropionat otopinom za vlasište dvaput dnevno tijekom do 8 tjedana. Rezultati primarnog kriterija odgovora (odsutna ili vrlo blaga bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 8 tjedana) pokazali su da je kalcipotriol + betametazon dipropionat gel bio statistički značajno učinkovitiji nego kalcipotriol + betametazon dipropionat otopina za vlasište.

% bolesnika s odsutnom ili vrlo blagom bolešću	Kalcipotriol + betametazon dipropionat gel (n = 207)	Kalcipotriol + betametazon dipropionat otopina za vlasište (n = 105)
8. tjedan	68,6 %	31,4 % <sup>3</sup>

<sup>3</sup> Statistički značajno manje učinkovita od kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (p < 0,001).

Randomizirano, dvostruko slijepo dugoročno kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 873 bolesnika s psorijazom vlasišta barem umjerene ozbiljnosti (prema IGA-u) ispitivalo je primjenu kalcipotriol + betametazon dipropionat gela u usporedbi s kalcipotriolom u gelu kao nosaču. Oba liječenja primjenjivana su jednom dnevno, po potrebi s prekidima, tijekom do 52 tjedna. Štetne događaje moguće povezane s dugotrajnom primjenom kortikosteroida na vlasištu identificirao je nezavisan panel dermatologa koji nisu bili upoznati koji se proizvod primjenjuje. Između liječenih skupina nije bilo razlike u postotcima bolesnika koji su imali takve štetne događaje (2,6 % u skupini liječenoj kalcipotriol + betametazon dipropionat gelom i 3,0 % u skupini liječenoj kalcipotriolom; p = 0,73). Nisu prijavljeni slučajevi atrofije kože.

### Pedijatrijska populacija

#### Vlasište

Učinci na metabolizam kalcija ispitivani su u dva nekontrolirana otvorena klinička ispitivanja u trajanju 8 tjedana, u koja je bilo uključeno ukupno 109 adolescenata starih 12-17 godina s psorijazom vlasišta, koji su primjenjivali do 69 g kalcipotriol + betametazon dipropionat gela tjedno. Nisu prijavljeni slučajevi hiperkalcijemije ni klinički važnih promjena u razinama kalcija u urinu. Adrenalni odgovor na test stimulacije ACTH-om mjeran je u 30 bolesnika; jedan je bolesnik imao smanjen odgovor kortizola na test stimulacije ACTH-om nakon 4 tjedna liječenja, ali bio je blag, bez kliničkih manifestacija i reverzibilan.

#### Vlasište i tijelo

Učinci na metabolizam kalcija istraženi su u jednom nekontroliranom otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje se provelo kod 107 adolescenata u dobi od 12-17 godina s psorijazom na vlasištu i tijelu, koji su primjenjivali do 114,2 g kalcipotriol + betametazon gela tjedno. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalcemije ni klinički značajne promjene razina kalcija u mokraći. Adrenalni odgovor na ACTH test izmjeren je kod 31 bolesnika; pet bolesnika pokazalo je smanjenje izlučivanja kortizola u ACTH testu u kojem su 2 od 5 bolesnika pokazala samo granična smanjenja. Kod četiri bolesnika došlo je do smanjenja nakon 4 tjedna liječenja, a kod 2 je došlo do smanjenja nakon 8 tjedana uključujući i 1 bolesnika kod kojeg se smanjenje razine kortizola pojavilo u oba razdoblja. Ovi događaji bili su blagi bez kliničkih manifestacija i reverzibilni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izloženost kalcipotriolu i betametazon dipropionatu iz topikalno primijenjenog kalcipotriol + betametazon dipropionat gela usporediva je s primjenom kalcipotriol + betametazon dipropionat masti u štakora i patuljastih svinja. Klinička ispitivanja s radiooznačenom masti pokazuju da je sistemska apsorpcija kalcipotriola i betametazona iz kalcipotriol + betametazon dipropionat masti manja od 1 % doze (2,5 g) kada se primjenjuje na normalnu kožu (625 cm<sup>2</sup>) tijekom 12 sati. Primjena na psorijatične plakove i ispod okluzivnih zavoja može povećati apsorpciju topikalnih kortikosteroida. Apсорpcija kroz oštećenu kožu iznosi približno 24%.

Nakon sistemskog izlaganja, obje djelatne tvari – kalcipotriol i betametazon dipropionat – brzo se i opsežno metaboliziraju. Vežanje na proteine iznosi približno 64%. Poluvijek eliminacije iz plazme nakon primjene u venu iznosi 5-6 sati. Zbog stvaranja depoa u koži, za eliminaciju nakon primjene na kožu potrebno je nekoliko dana. Betametazon se metabolizira osobito u jetri, ali i u bubrezima u glukuronid i sulfatne estere. Glavni put izlučivanja kalcipotriola je putem fecesa (štakori i patuljaste svinje), a za betametazon dipropionat putem urina (štakori i miševi). U štakora su ispitivanja distribucije u tkivu s radio-označenim kalcipotriolom, odnosno betametazon dipropionatom, pokazala da su bubrezi i jetra imali najvišu razinu radioaktivnosti.

Kalcipotriol i betametazon dipropionat bili su ispod donje granice kvantifikacije u svim uzorcima krvi uzetim od 34 bolesnika liječenih 4 ili 8 tjedana i s kalcipotriol + betametazon dipropionat masti i gelom zbog ekstenzivne psorijaze koja je zahvaćala tijelo i vlasište. Jedan metabolit kalcipotriola i jedan metabolit betametazon dipropionata su bili mjerljivi u nekih bolesnika.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kortikosteroida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (rascjep nepca, malformacije skeleta). U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s dugotrajnom oralnom primjenom kortikosteroida na štakorima, zabilježena je produžena gestacija te produžen i težak okot. Nadalje, zapažena su smanjenja u preživljenju potomaka, tjelesnoj težini i porastu tjelesne težine. Nije bilo oštećenja plodnosti. Značaj za ljude nije poznat.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti kalcipotriola na miševima te ispitivanje oralne karcinogenosti na štakorima nije pokazalo posebne rizike za ljude.

Ispitivanja fotokarcinogenosti odnosno fotokokarcinogenosti na miševima ukazuju na to da bi kalcipotriol mogao povećati učinak UV zračenja pri izazivanju tumora kože.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti na miševima i oralne karcinogenosti na štakorima nije otkrilo poseban rizik betametazon dipropionata za ljude. Nisu provedena nikakva ispitivanja fotokarcinogenosti s betametazon dipropionatom.

U ispitivanjima lokalne podnošljivosti na kunićima, kalcipotriol + betametazon dipropionat gel uzrokovao je blagu do umjerenu nadraženost kože i blagi prolazni nadražaj oka.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

parafin, tekući  
polioksipropilenstearileter  
ricinusovo ulje, hidrogenirano  
butilhidroksitoluen (E321)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine  
Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočice od polietilena visoke gustoće s mlaznicom od polietilena niske gustoće i zatvaračem s navojem od polietilena visoke gustoće. Bočice se nalaze u kutijama.

Veličine pakiranja: 15 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 100 g i 120 g.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o.  
Zavrtnica 17  
10000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-443641742

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2020.  
Datum obnove odobrenja: 14. prosinca 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. prosinca 2023.