

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daivobet, (50 µg + 0,5 mg)/g, maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Butylohydroksytoluen (E321) 50 mikrogramów/g maści

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść.

Barwa kremowa do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie miejscowe stabilnej łuszczycy pospolitej poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Daivobet maść należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą, raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Znane są doświadczenia z wielokrotnym stosowaniem maści Daivobet przez okres do 52 tygodni. Jeżeli po 4 tygodniach zachodzi konieczność kontynuowania lub ponownego rozpoczęcia leczenia, leczenie należy kontynuować 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).

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Daivobet maść należy nakładać na dotknięty chorobą obszar skóry. W celu uzyskania optymalnego działania, nie zaleca się brania prysznicza czy kąpieli bezpośrednio po nałożeniu maści Daivobet.

4.3 Przeciwwskazania

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

Daivobet jest przeciwwskazany u pacjentów z erythrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcyotropoliu, nie należy stosować maści Daivobet u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4)

Ze względu na zawartość kortykosteroidu, Daivobet jest przeciwwskazany w następujących stanach: wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępny 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 endokryny

Produkt Daivobet maść zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi steroidami. Podczas miejscowego leczenia kortykosteroidami, ze względu na wchłanianie układowe, mogą również wystąpić działania niepożądane występujące podczas leczenia kortykosteroidami o działaniu układowym, jak zahamowanie czynności kory nadnerczy lub wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy.

Należy unikać stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, błony śluzowe i fałdy skórne, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre 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), która notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia

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

Miejscowe działania niepożądane

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

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować produktu leczniczego na te miejsca. Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo stosować produkt leczniczy, aby nie aplikował produktu na twarz i unikał przypadkowego dostania się produktu leczniczego do ust i do oczu. Należy myć ręce po każdej aplikacji, aby uniknąć przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego do tych miejsc.

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

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

Przerwanie leczenia

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

Długotrwałe stosowanie

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

Niezbadane przypadki stosowania

Brak doświadczeń ze stosowaniem leku Daivobet w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

Doświadczenia dotyczące stosowania tego produktu leczniczego na owłosionej skórze głowy są ograniczone. Zastosowano maść Daivobet w leczeniu łuszczycy tułowia w skojarzeniu z żelem Daivobet w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Daivobet w skojarzeniu z innymi produktami przeciwłuszczycowymi do stosowania miejscowego podawanymi na to samo miejsce, z przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnym lub z fototerapią są ograniczone.

W trakcie leczenia maścią Daivobet 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 w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Działania niepożądane związane z substancjami pomocniczymi

Daivobet maść zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E 321) 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania leku Daivobet 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 lek Daivobet powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daivobet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia był świąd.

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

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zakażenia skóry* Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Czyrak
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Hiperkalcemia
Zaburzenia oka	
Rzadko	Nieostre widzenie****
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Złuszczenie się skóry Świąd
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Atrofia skóry Zaostrzenie łuszczycy Zapalenie skóry Rumień Wysypka** Plamica lub wybroczyny Uczucie pieczenia skóry Podrażnienie skóry
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Łuszczycy krostkowa Rozstępy skórne Reakcje nadwrażliwości na światła Trądzik Suchość skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zmiany w pigmentacji skóry w miejscu aplikacji Ból w miejscu aplikacji***
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Efekt z odbicia

*Infekcje skórne w tym bakteryjne, grzybicze i wirusowe były raportowane.

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

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

**** Patrz także punkt 4.4

Dzieci i młodzież

W niekontrolowanym, otwartym badaniu, 33 dzieci w wieku 12 do 17 lat z łuszczycą zwyczajną było leczonych produktem Daivobet maść przez 4 tygodnie i otrzymywało maksymalnie 56 g na tydzień. Nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych ani dolegliwości związanych z ogólnoustrojowym działaniem kortykosteroidów. Wielkość badań nie pozwala jednak na jednoznaczne wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Daivobet maść u dzieci i młodzieży.

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 kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy.

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

Betametazon (w postaci dipropionianu)

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

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

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

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 do 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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

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

W razie przewlekłego zatrucia, leczenie kortykosteroidami należy odstawiać stopniowo.

U jednego z pacjentów z rozległą erythrodermią łuszczycową, u którego zastosowano maść Daivobet w ilości 240 g na tydzień, (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej w przybliżeniu 34 g) przez 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka 15 g na dobę), wystąpił podczas leczenia zespół Cushinga oraz łuszczycy krostkowa po nagłym zaprzestaniu leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

W badaniach bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzono wielokrotne cykle leczenia w grupie 634 pacjentów z łuszczycą, stosując produkt leczniczy Daivobet maść raz na dobę sam lub naprzemiennie z produktem Daivonex do 52 tygodnia, w porównaniu z leczeniem samym produktem leczniczym Daivonex przez 48 tygodni, po początkowym leczeniu produktem leczniczym Daivobet maść. Działania niepożądane wystąpiły u 21,7% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Daivobet maść, u 29,6% leczonych produktem leczniczym Daivobet maść naprzemiennie z produktem leczniczym Daivonex i u 37,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Daivonex. Działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 2% pacjentów w grupie leczonej produktem Daivobet to świąd (5,8%) i łuszczycy (5,3%). Zdarzenia niepożądane, prawdopodobnie związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (np. atrofia skóry, zapalenie mieszków włosowych, odbarwienie, czyrak i plamica) wystąpiły u 4,8% pacjentów stosujących Daivobet maść, u 2,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Daivobet maść naprzemiennie z produktem leczniczym Daivonex, oraz u 2,9% pacjentów stosujących tylko Daivonex.

Odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH określono poprzez pomiar stężenia kortyzolu w surowicy krwi u pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą skóry głowy, jak i tułowia, stosując 106 g na tydzień połączonych produktów leczniczych Daivobet żel i Daivobet maść. Graniczne zmniejszenie działania 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 nieznacznie, że bardzo duże dawki żelu i maści Daivobet mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Dzieci i młodzież

Odpowiedź nadnerczy na stymulację ACTH była mierzona w niekontrolowanym, 4-tygodniowym badaniu przeprowadzonym u 33 dzieci w wieku 12-17 lat z łuszczycą skóry gładkiej, którzy stosowali produkt

Daivobet maść do 56 tygodni. Nie zaobserwowano przypadków zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang HPA). Nie zaobserwowano hiperkalcemii; u jednego pacjenta stwierdzono prawdopodobnie zależne od leczenia zwiększenie stężenia wapnia w moczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania kliniczne produktu leczniczego Daivobet maść znakowanego radioizotopem wykazały, że gdy produkt leczniczy jest aplikowany na zdrową skórę (625 cm²) na 12 godzin, kalcypotriol i betametazon wchłaniają się układowo w mniej niż 1% dawki (2,5 g). 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 układowej obie substancje czynne - kalcypotriol i dipropionian betametazonu - są szybko i w znacznym stopniu metabolizowane, z białkami wiążą się w przybliżeniu w 64%. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi od 5 do 6 godzin. Ze względu na odkładanie się w skórze, czas wydalania po podaniu na skórę liczy się w dniach. Betametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale także w nerkach do glukuronidu i estrów siarczanowych. Kalcypotriol jest wydalany głównie z kałem (szczury i świnki), a dipropionian betametazonu z moczem (szczury i myszy). W badaniach dotyczących dystrybucji w tkankach, przeprowadzonych na szczurach po zastosowaniu odpowiednio kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu znakowanych radioizotopem, wykazano, że nerki i wątroba miały najwyższy poziom radioaktywności.

We wszystkich próbkach krwi u 34 pacjentów z zaawansowaną łuszczycą obejmującą skórę tułowia i owłosionej głowy, leczonych przez 4 lub 8 tygodni, zarówno żelem Daivobet, jak i maścią Daivobet, stężenie kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu mieściło się poniżej dolnej granicy oznaczalności. U niektórych pacjentów oznaczono jeden metabolit kalcypotriolu i jeden metabolit dipropionianu betametazonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Nie przeprowadzono badań nad działaniem fotorakotwórczym dipropionianu betametazonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła
Eter stearylowy polioksypropylenu
all-*rac*- α -tokoferol
Wazelina biała
Butylohydroksytoluen (E 321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa pokryta od wewnątrz lakierem epoksydowym, z zakrętką z PE, w tekturowym pudełku.
Wielkości tub: 3 g (bezpłatna próbka), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g i 120 g.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9797

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

13.02.2003 r./11.09.2007 r./ 05.11.2008 r.

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

2018-08-10