

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XAMIOL

(50 mikrogramów + 0,5 mg)/g żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram żelu zawiera 50 mikrogramów (µg) kalcypotriolu (w postaci kalcypotriolu jednowodnego) oraz 0,5 mg betametazonu (w postaci betametazonu dipropionianu).

Substancja pomocnicza: 160 mikrogramów butylohydroksytoluenu/g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty żel, bezbarwny lub delikatnie białawy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie łuszczyicy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Xamiol, żel należy nakładać na skórę objętą łuszczycą raz na dobę. Zalecany okres leczenia to 4 tygodnie. Jeśli konieczne jest kontynuowanie leczenia lub jego wznowienie po tym czasie można je rozpocząć po konsultacji z lekarzem i pod kontrolą lekarza.

Podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego kalcypotriol, maksymalna dobową dawką nie może przekraczać 15 g. Powierzchnia ciała leczona kalcypotriolem nie powinna być większa niż 30% (patrz punkt 4.4).

Produktem leczniczym Xamiol, żel można leczyć wszystkie miejsca owłosionej skóry głowy objęte łuszczycą. Zwykle do leczenia owłosionej skóry głowy wystarczy 1g do 4 g żelu na dobę (jedna łyżeczka do herbaty zawiera 4 g żelu).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xamiol, żel u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Populacja dzieci i młodzieży:

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

Sposób podawania

Przed użyciem produktu i aplikacją żelu na zmienione chorobowo miejsce butelkę należy dobrze wstrząsnąć. Produkt Xamiol, żel nie powinien być stosowany na skórę twarzy i w okolice oczu. Po użyciu należy dokładnie umyć ręce. Aby osiągnąć optymalny wynik leczenia, zaleca się, aby nie myć włosów bezpośrednio po nałożeniu produktu Xamiol. Produkt Xamiol, żel powinien pozostać na skórze głowy przez całą noc lub dzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję(e) czynną(e) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1.

Xamiol żel jest przeciwwskazany u pacjentów z erythrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową

Ze względu na zawartość kalcyotropriolu, Xamiol, żel jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu, Xamiol, żel jest przeciwwskazany u pacjentów z następującymi schorzeniami: wirusowe zakażenie skóry (np. *herpes* – opryszczka czy *varicella* – ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenie skóry, zakażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skórne, 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

Xamiol, żel zawiera silny kortykosteroid (grupa III) i dlatego należy unikać jego jednoczesnego stosowania z innymi steroidami na skórę głowy. 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. Jest to związane z wchłanianiem kortykosteroidu do organizmu.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ zwiększa on wchłanianie kortykosteroidu do organizmu. Należy unikać stosowania produktu Xamiol, żel na duże powierzchnie uszkodzonej skóry lub błon śluzowych oraz fałdów skórnych ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8)

W badaniu pacjentów z rozległą łuszczycą skóry głowy i ciała z zastosowaniem dużych dawek produktu Xamiol, żel (na skórę głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami maści Daivobet (na ciało), po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczny spadek odpowiedzi kortyzolu na test prowokacji z podaniem hormonu adrenokortykotropowego - ACTH (patrz punkt 5.1).

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcyotropriolu w przypadku przekroczenia maksymalnej dobowej dawki (15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Niemniej jednak stężenie wapnia w surowicy powraca do normy po przerwaniu terapii. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące stosowania kalcyotropriolu.

Należy unikać leczenia na powierzchni skóry większych niż 30% powierzchni ciała (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

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

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować produktu Xamiol, żel w tych miejscach.

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

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego zakażenia zmian na skórze, należy zastosować terapię przeciwbakteryjną. Jednakże w sytuacji nasilenia się infekcji należy odstawić kortykosteroidy (patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub „efektu z odbicia” po odstawieniu produktu. Dlatego wskazana jest opieka lekarska po zakończeniu terapii.

Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania produktu rośnie ryzyko miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie, jeżeli wystąpią objawy związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Niezbadałe przypadki stosowania

Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Xamiol, żel w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Leczenie a ekspozycja na promieniowanie UV

Leczenie maścią Daivobet wskazaną do stosowania w przypadku zmian łuszczycowych na ciele nie wyklucza jednoczesnego stosowania produktu Xamiol, żel w leczeniu zmian łuszczycowych owłosionej skóry głowy. Doświadczenia dotyczące równoczesnego stosowania produktu Xamiol żel z innymi produktami przeciwłuszczycowymi do stosowania miejscowego na tę samą powierzchnię skóry lub z innymi produktami przeciwłuszczycowymi o działaniu ogólnym, czy z fototerapią są ograniczone.

W trakcie leczenia produktem Xamiol żel, lekarz prowadzący powinien zlecić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie silnej ekspozycji na naturalne promieniowanie słoneczne i (lub) sztuczne promieniowanie UV. Miejscowe stosowanie kalcyotropolu w połączeniu z naświetleniami (promieniowaniem) UV powinno mieć miejsce w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że potencjalne korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Działania niepożądane wynikające z obecności substancji pomocniczych

Xamiol żel zawiera butylohydroksytoluen (E321) – substancję pomocniczą, który może wywoływać miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Xamiol.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Xamiol, żel w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich niekorzystny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Badania epidemiologiczne (mniej niż 300 zakończonych rozwiązaniem ciąży) nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest pewne. Dlatego Xamiol, żel może być stosowany przez kobiety ciężarne jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści dla matki przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla dziecka.

Karmienie piersią

Betametazon przenika do mleka matki, jednakże ryzyko negatywnego wpływu na płód w przypadku stosowania dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne. Nie ma danych dotyczących przenikania kalcyotropolu do mleka matki. Należy zachować ostrożność w zleceniu terapii produktem Xamiol, żel u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na szczurach nie wykazały upośledzenia płodności po podaniu doustnej dawki kalcyotropolu lub betametazonu dipropionianu zarówno u osobników płci męskiej jak i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Xamiol, żel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\,000$)

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Zakażenia skóry* Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\,000$	Nadwrażliwość
Zaburzenia oka	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Podrażnienie oka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Świąd
Niezbyt często $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Zaostrzenie łuszczycy Zapalenie skóry Rumień Wysypka** Trądzik Uczucie pieczenia skóry Podrażnienie skóry Suchość skóry
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\,000$	Rozstępy skórne Złuszczenie się skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Ból w miejscu aplikacji***
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\,000$	Efekt z odbicia

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

*** Raportowano różnego typu wysypki, takie jak wysypka rumieniowa i krostkowa.

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

Działania niepożądane zaobserwowane odpowiednio dla kalcyptriolu i betametazonu:

Kalcyptriol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, uczucie pieczenia i kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk i nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy. Działania ogólnoustrojowe po miejscowym leczeniu występują bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt 4.4).

Betametazon (w postaci dipropionianu)

Po miejscowym leczeniu wystąpić mogą reakcje miejscowe (szczególnie po długotrwałym stosowaniu) w postaci zaników skóry, teleangiektazji, rozstępów, zapalenia grudek chłonnych mieszków włosowych, nadmiernego owłosienia, okołowargowego zapalenia skóry, alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, odbarwień i prosaków koloidowych.

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

Reakcje ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują rzadko u dorosłych, lecz mogą być ciężkie. Wystąpić może zahamowanie wydzielania hormonów przez korę nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, szczególnie po długotrwałym stosowaniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry), kiedy stosowany jest długotrwale oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych i reakcji u 109 nastolatków w wieku 12-17 lat z łuszczycą owłosionej skóry leczonych produktem Xamiol żel przez 8 tygodni. Z powodu wielkości badań, nie można jednak wyciągać wiążących wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Xamiol żel w grupie młodzieży, w porównaniu z dorosłymi. Patrz punkt 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 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 nadmiernych ilości produktu prowadzić może do nadmiernego zwiększania stężenia wapnia w surowicy, które powraca do wartości prawidłowych po przerwaniu stosowania produktu. Do objawów hiperkalcemii należą: poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, splątanie i śpiączka.

Zbyt długie miejscowe stosowanie kortykosteroidów prowadzić może do zahamowania czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co powoduje wtórny niedobór hormonów nadnerczy, który zwykle jest odwracalny. W takim przypadku należy zastosować leczenie objawowe. W razie przewlekłego zatrucia kortykosteroidy muszą być odstawiane stopniowo.

Odnotowano, że u jednego z pacjentów z rozległą erythrodermią łuszczycową, u którego zastosowano nieprawidłowo maść Daivobet w ilości 240 g tygodniowo (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej w przybliżeniu 34 g) przez 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka 15 g/dobę) , rozwinął się zespół Cushinga i 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 połączeniu z innymi lekami.

Kod ATC: D05 AX52

Kalcypotriol jest analogiem witaminy D. Dane in vitro sugerują, że kalcypotriol indukuje różnicowanie i hamuje proliferację keratynocytów. Sugerowana jest taka podstawa jego działania w leczeniu łuszczycy.

Betametazon w postaci dipropionianu - podobnie jak inne kortykosteroidy - działa przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężająco na naczynia krwionośne i immunosupresyjnie, niemniej jednak nie leczy choroby. Opatrunek okluzyjny może nasilać działania kortykosteroidu w wyniku jego zwiększonej penetracji przez warstwę rogową. Z tego powodu mogą też wystąpić działania niepożądane. Ogólnie rzecz biorąc, mechanizm działania przeciwzapalnego stosowanych miejscowo steroidów jest niejasny. Odpowiedź nadnerczy na ACTH określono, mierząc stężenie kortyzolu w surowicy u pacjentów z rozległą łuszczycą skóry głowy i ciała, stosując Xamiol, żel w skojarzeniu z maścią Daivobet w dawce 106 g tygodniowo. Graniczny spadek odpowiedzi kortyzolu po 30 minutach od testu prowokacji ACTH zaobserwowano u 5 z 32 pacjentów (15,6%) po 4 tygodniach terapii oraz u 2 z 11 pacjentów (18,2%), którzy kontynuowali leczenie do 8 tygodnia. We wszystkich przypadkach stężenie kortyzolu w surowicy było prawidłowe po 60 minutach po teście prowokacji ACTH. Nie zaobserwowano dowodów zmiany metabolizmu wapnia u tych pacjentów. W związku z powyższym, jeżeli chodzi o zahamowanie czynności osi HPA, niniejsze badanie wykazuje nieznacznie, że bardzo duże dawki żelu i maści Daivobet mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność podawania produktu Xamiol, żel raz na dobę zbadano w dwóch 8-tygodniowych, z randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących ogółem ponad 2900 pacjentów z łuszczycą skóry głowy o co najmniej łagodnym stopniu zaawansowania wg oceny nasilenia choroby IGA (ang. Investigator's Global Assessment - IGA). Związkiem porównawczym były dipropionian betametazonu podawany w żelu, kalcypotriol w żelu oraz (w jednym badaniu) sam żel - podawane raz na dobę. Badania według głównego kryterium odpowiedzi (brak choroby lub bardzo łagodna choroba wg IGA w 8 tygodniu) wykazały, że Xamiol, żel był statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównawcze. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia w oparciu o podobne dane dla 2 tygodnia również wykazały, że Xamiol, żel jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównawcze.

% pacjentów, u których nie zaobserwowano choroby lub wystąpiła ona w bardzo łagodnym stopniu zaawansowanym	Xamiol, żel (n=1 108)	Dipropionian betametazonu (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 Xamiol, żel (P<0,001)

W innym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą ślepej próby obejmującym 312 pacjentów z łuszczącą skórą głowy o co najmniej umiarkowanym stopniu zaawansowania zgodnie z oceną IGA, badano stosowanie produktu Xamiol, żel raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem płynu na skórę głowy Daivonex dwa razy na dobę przez okres do 8 tygodni. Badania według głównego kryterium odpowiedzi (brak choroby lub bardzo łagodna choroba wg IGA w tygodniu 8) wykazały, że Xamiol, żel był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż Daivonex płyn na skórę głowy.

% pacjentów, u których nie zaobserwowano choroby lub wystąpiła ona w bardzo łagodnym stopniu zaawansowania	Xamiol, żel (n=207)	Daivonex płyn na skórę (n=105)
Tydzień 8	68,6%	31,4% ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż Xamiol, żel (p<0,001)

W długoterminowym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 873 pacjentów z łuszczącą skórą głowy o co najmniej umiarkowanym stopniu zaawansowania (wg IGA) badano zastosowanie produktu Xamiol, żel w porównaniu z kalcypotriolem podawanym w żelu. Oba leki podawano raz na dobę, nieregularnie, zgodnie z zapotrzebowaniem, przez okres do 52 tygodni. Zdarzenia niepożądane związane z długoterminowym stosowaniem kortykosteroidów na skórę głowy zostały zaobserwowane przez niezależny panel dermatologów, którzy nie wiedzieli, jakie leki przyjmowali pacjenci. Nie stwierdzono różnicy w odsetkach pacjentów doświadczających takich niepożądanych zdarzeń między grupami terapeutycznymi (2,6% w grupie otrzymującej Xamiol, żel oraz 3,0% w grupie otrzymującej kalcypotriol, P=0,73). Nie zgłoszono przypadków atrofii skóry.

Dzieci i młodzież

W dwóch, 8-tygodniowych, niekontrolowanych, otwartych badaniach z udziałem 109 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z łuszczącą owłosionej skóry głowy obserwowano wpływ produktu Xamiol żel 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 w teście prowokacji ACTH była mierzona u 30 pacjentów; u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na prowokację ACTH po 4 tygodniach leczenia, była ona jednak łagodna, odwracalna i bez objawów klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Układowa ekspozycja na kalcypotriol i dipropionian betametazonu występująca w przypadku miejscowo podawanego produktu Xamiol, żel jest porównywalna z ekspozycją na maść Daivobet szczurów i świnek. Badania kliniczne z użyciem znakowanej maści wykazały, że wchłanianie do organizmu kalcypotriolu i betametazonu z produktu Daivobet maść 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 łuszcycową oraz pod opatrunkiem okluzyjnym może zwiększać absorpcję miejscowo

stosowanych kortykosteroidów. Przez uszkodzoną skórę produkt wchłania się w przybliżeniu w 24%.

W przypadku ekspozycji układowej obie substancje czynne – kalcypotriol oraz dipropionian betametazonu – są szybko i rozlegle 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 przede wszystkim wydalany z kałem (szczury i świnki), natomiast dipropionian betametazonu z moczem (szczury i myszy). Badania rozkładu w tkankach znakowanego odpowiednio kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu u szczurów wykazały, że nerki i wątroba charakteryzują się największym poziomem radioaktywności.

Wartości stężenia kalcypotriolu oraz dipropionianu betametazonu były poniżej dolnej granicy mierzalności we wszystkich próbkach krwi 34 pacjentów, leczonych przez okres od 4 do 8 tygodni produktem Xamiol, żel oraz maścią Daivobet z powodu występowania rozległej łuszczycy obejmującej ciało i skórę głowy. U niektórych pacjentów można było obliczyć stężenie jednego metabolitu kalcypotriolu i jednego metabolitu dipropionianu betametazonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzone badania kliniczne na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich niekorzystny wpływ na płód (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). W badaniach nad niekorzystnym wpływem kortykosteroidów na rozrodczość przy długotrwałym doustnym stosowaniu u szczurów, zaobserwowano przedłużenie okresu ciąży oraz wystąpienie trudności w trakcie porodu, a także zmniejszenie przeżywalności potomstwa i masy ciała oraz zwiększenie masy ciała. Nie nastąpiło upośledzenie 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 kalcypotriolu po podaniu doustnym przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Badania na myszach, dotyczących działania fotokancerogennego mogą sugerować, 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 po doustnym podaniu przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Nie przeprowadzono badania nad fotokancerogennością dipropionianu betametazonu.

W badaniach miejscowej tolerancji u królików stwierdzono, że Xamiol, żel powodował łagodne do umiarkowanego podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienie oka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła, glikolu polipropylenowego-11 eter stearylowy, olej rycynowy uwodorniony butylohydroksytoluen, all-rac- α -tokoferol.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z dyszą z LDPE i zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 15 g, 30 g, 60 i 2 x 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca usuwania produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

17497

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

18.11.2010/26.08.2013

DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA: 26.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO