

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calcipotriol + Betamethasone Teva, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram maści zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu (bezwodnego) i 0,5 mg betametazonu (co odpowiada 0,643 mg betametazonu dipropionianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden gram maści zawiera 50 mikrogramów butylohydroksytoluenu (E321).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść.

Maść koloru prawie białego do żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Calcipotriol + Betamethasone Teva jest wskazany u osób dorosłych w miejscowym leczeniu stabilnej plackowatej łuszczycy zwyczajnej, podatnej na leczenie miejscowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Calcipotriol + Betamethasone Teva (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, maść należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, raz na dobę.

Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Znane są doświadczenia z wielokrotnym stosowaniem maści zawierającej kalcypotriol + betametazon przez okres do 52 tygodni. Jeżeli po 4 tygodniach zachodzi konieczność kontynuowania lub ponownego rozpoczęcia leczenia, leczenie należy kontynuować po badaniu lekarskim i pod stałym 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% całkowitej powierzchni ciała (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania maści Calcipotriol + Betamethasone Teva u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania maści Calcipotriol + Betamethasone Teva u dzieci poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Aktualnie dostępne dane dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, jednakże nieznane są zalecenia w zakresie dawkowania.

Sposób podawania

Calcipotriol + Betamethasone Teva maść należy nakładać na zmienioną chorobowo ~~obszar~~ powierzchnię skóry. W celu uzyskania optymalnego działania, nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli bezpośrednio po nałożeniu maści Calcipotriol + Betamethasone Teva.

4.3 Przeciwwskazania

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

Maść Calcipotriol + Betamethasone Teva jest przeciwwskazana w przypadku erytrodermii łuszczycowej (łuszczycy uogólnionej), łuszczycy złuszczonej i łuszczycy krostkowej.

Ze względu na zawartość kalcipotriolu, nie należy stosować maści Calcipotriol + Betamethasone Teva u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia.

Ze względu na zawartość kortykosteroidu maść Calcipotriol + Betamethasone Teva jest przeciwwskazana w przypadkach zmian chorobowych skóry w następstwie: infekcji wirusowych (np. opryszczka lub ospa wietrzna), zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych, infekcji pasożytniczych, przebiegu gruźlicy lub kiły oraz w przypadkach: okołowargowego zapalenia skóry, atrofii skóry, rozstępów zanikowych, łamliwości żył skórnych, rybiaiej łuski, trądziku pospolitego, trądziku różowatego, rumienia, owrzodzeń, ran, świądu w okolicy odbytu i narządów płciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ dokrewny

Maść Calcipotriol + Betamethasone Teva zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jej 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 układowym, takie jak zahamowanie czynności kory nadnerczy lub wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Należy unikać stosowania produktu pod opatrunkami okluzyjnymi, stosowania na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, błony śluzowe i fałdy skórne, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak i z rozległą łuszczycą tułowia, zastosowaniu jednocześnie duże dawki preparatu w postaci żelu zawierającego kalcipotriol+ betametazon (na owłosioną skórę głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami preparatu w postaci maści zawierającej kalcipotriol+ betametazon (na skórę tułowia). Po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczne zmniejszenie działania kortyzolu po stymulacji hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 5.1).

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcipotriolu, gdy przekroczona zostanie maksymalna dawka dobową

(15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia, stężenie wapnia w surowicy krwi szybko 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

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 i unikał przypadkowego dostania się produktu leczniczego na obszar twarzy, ust i oczu. Należy myć ręce po każdej aplikacji, aby uniknąć przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego na te miejsca.

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnej infekcji zmian skórnych, należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia, należy przerwać stosowanie kortykosteroidów.

Przerwanie stosowania leku

W trakcie leczenia łuszczycy preparatami kortykosteroidów do stosowania miejscowego, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po odstawieniu leku. Dlatego wskazana jest wnikliwa opieka lekarska w okresie następującym po zakończeniu leczenia.

Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania produktu zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i-ogólnoustrojowych działań niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroidów. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli wystąpią działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Niezbadane przypadki stosowania

Brak doświadczeń ze stosowaniem maści Calcipotriol + Betamethasone Teva w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

Brak doświadczeń dotyczących stosowania tego produktu leczniczego na owłosioną skórę głowy. Zastosowano maść zawierającą kalcypotriol+ betametazon w leczeniu łuszczycy tułowia w skojarzeniu z żelem zawierającym kalcypotriol+ betametazon w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Nie ma jednak doświadczeń dotyczących stosowania preparatów kalcypotriolu + betametazonu w skojarzeniu z innymi miejscowo działającymi produktami przeciwłuszczycowymi podawanymi na to samo miejsce, z innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym lub z fototerapią.

W trakcie leczenia maścią zawierającą kalcypotriol + betametazon 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).

Calcipotriol + Betamethasone Teva, maść zawiera butylohydroksytoluen (E 321). Może on 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 jest dostatecznych danych dotyczących stosowania maści Calcipotriol + Betamethasone Teva u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak dostępne badania epidemiologiczne nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi nie zostało określone. Dlatego w okresie ciąży maść Calcipotriol + Betamethasone Teva powinna być stosowana wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają 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 kalcypotriolu do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania maści Calcipotriol + Betamethasone Teva kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy pouczyć, że nie wolno stosować maści Calcipotriol + Betamethasone Teva na piersi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcypotriolu lub betametazonu dipropionianu nie wykazały upośledzenia płodności u samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Maść Calcipotriol + Betamethasone Teva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych nad maścią kalcypotriol + betametazon objął dotychczas ponad 2500 pacjentów. W badaniach tych wykazano, że w przybliżeniu u 10% pacjentów można spodziewać się wystąpienia niezbyt ciężkich działań niepożądanych.

Działania te są z reguły łagodne i są to głównie reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, uczucie pieczenia. Rzadko donoszono o wystąpieniu łuszczycy krostkowej. Istnieją doniesienia o wystąpieniu efektu „z odbicia” po odstawieniu leku, jednakże częstość jego występowania nie jest znana.

Na podstawie danych z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu do obrotu, wymieniono następujące działania niepożądane dla maści zawierającej kalcypotriol + betametazon. -

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

Użyto następującej terminologii w celu sklasyfikowania częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $<1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)
 Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
 Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd Wysypka Uczucie pieczenia skóry
Niezbyt często	Zaostrzenie objawów łuszczycy Ból lub podrażnienie skóry Zapalenie skóry Rumień Zapalenie mieszków włosowych Zmiany pigmentacji w miejscu stosowania
Rzadko	Łuszczyca krostkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nie znana	Efekt „z odbicia” –patrz punkt 4.4

Uważa się, że wymienione poniżej działania 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 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 istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Reakcje ogólnoustrojowe 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 ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry), czy kiedy stosowany jest długotrwałe oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W niekontrolowanym, otwartym badaniu, 33 nastolatków w wieku 12-17 lat z łuszczycą zwyczajną było leczonych maścią zawierającą kalcypotriol + betametazon przez 4 tygodnie przy maksymalnej dawce 56 g tygodniowo. Nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych ani dolegliwości związanych z ogólnoustrojowym działaniem kortykosteroidów. Wielkość próby badawczej jednakże nie pozwala na jednoznaczne wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa preparatu Calcipotriol + Betamethasone Teva u dzieci i młodzieży.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: adr@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 szybko powraca do wartości prawidłowych.

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, leki zawierające kortykosteroidy należy odstawiać stopniowo.

Istnieją doniesienia, że u jednego pacjenta z rozległą erytrodermią łuszczycową, u którego przez 5 miesięcy stosowano maść kalcypotriol + betametazon w ilości 240 g na tydzień, (co odpowiada w przybliżeniu 34 g na dobę) (maksymalna zalecana dawka dobową 15 g), wystąpił zespół Cushinga oraz łuszczyca krostkowa po nagłym przerwaniu stosowania leku.

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 jest proponowaną podstawą działania kalcypotriolu w leczeniu łuszczycy.

Betametazonu dipropionian, podobnie jak inne kortykosteroidy do stosowania miejscowego, działa 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 przeprowadzono wielokrotne cykle leczenia w grupie 634 pacjentów z łuszczycą, stosując przez okres do 52 tygodni samą maść kalcypotriol + betametazon raz na dobę lub naprzemiennie z maścią zawierającą kalcypotriol, w porównaniu z leczeniem samą maścią zawierającą kalcypotriol przez 48 tygodni, po początkowym leczeniu maścią kalcypotriol + betametazon. Działania niepożądane leku wystąpiły u 21,7% pacjentów w grupie leczonej maścią kalcypotriol + betametazon, u 29,6% leczonych maścią kalcypotriol + betametazon naprzemiennie z maścią zawierającą kalcypotriol i u 37,9% pacjentów leczonych maścią zawierającą kalcypotriol. Działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 2% pacjentów w grupie leczonej maścią kalcypotriol + betametazon to świąd (5,8%) i łuszczyca (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 maść kalcypotriol + betametazon, u 2,8% pacjentów leczonych maścią kalcypotriol + betametazon naprzemiennie z maścią zawierającą kalcypotriol, oraz u 2,9% pacjentów stosujących tylko maść zawierającą kalcypotriol.

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 do 106 g na tydzień połączonych żelu zawierającego kalcypotriol + betametazon i maści zawierającej kalcypotriol + betametazon. 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 krwi było prawidłowe po 60 minutach od momentu 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 dostarcza pewnych przesłanek, że bardzo duże dawki żelu i maści zawierających kalcypotriol + betametazon 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 nastolatków w wieku 12-17 lat z łuszczycą tułowia, stosującym maść kalcypotriol + betametazon przez okres do 56 tygodni. Nie zaobserwowano przypadków zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. HPA). Nie stwierdzono hiperkalcemii, natomiast u jednego pacjenta stwierdzono prawdopodobnie związane ze stosowaniem leku zwiększenie stężenia wapnia w moczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania kliniczne z zastosowaniem maści znakowanej radioizotopem wykazały, że jest ona nakładana na zdrową skórę (625 cm²) na okres 12 godzin, kalcypotriol i betametazon wchłaniają się ogólnoustrojowo w mniej niż 1% dawki (2,5 g). Stosowanie produktu leczniczego na blaszki łuszczycowe oraz pod opatrunkiem okluzyjnym, może zwiększać wchłanianie kortykosteroidów stosowanych miejscowo. Przez uszkodzoną skórę substancje czynne produktu leczniczego wchłaniają się w przybliżeniu w 24%.

W następstwie ogólnoustrojowego działania obie substancje czynne - kalcypotriol i betametazonu dipropionian - są szybko i w znacznym stopniu metabolizowane. Z białkami wiążą się w przybliżeniu w 64%. Okres półtrwania w osoczu krwi w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi od 5 do 6 godzin. Ze względu na gromadzenie 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 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 najwyższy poziom radioaktywności w nerkach i w wątrobie.

We wszystkich próbkach krwi u 34 pacjentów z zaawansowaną łuszczycą obejmującą skórę tułowia i owłosioną skórę głowy, leczonych przez 4 lub 8 tygodni, zarówno żelem kalcypotriol + betametazon, jak i maścią kalcypotriol + betametazon, 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

W badaniach nieklinicznych na zwierzętach wykazano szkodliwe działanie kortykosteroidów na rozrodczość (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość, długotrwałe doustne podawanie kortykosteroidów szczurom spowodowało przedłużenie trwania ciąży oraz wystąpienie trudności w trakcie porodu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa, zmniejszenie masy ich ciała oraz przyrost masy ciała. Nie odnotowano upośledzenia płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Wyniki badań dotyczące działania rakotwórczego kalcypotriolu na skórę, przeprowadzone na myszach, nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi.

Badania na myszach, dotyczące foto(ko)kancerogennych właściwości kalcypotriolu wskazują, że kalcypotriol może zwiększać działanie promieniowania ultrafioletowego w procesie indukowania nowotworów skóry.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym oraz fotorakotwórczym betametazonu dipropionianu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła
Glikolu polipropylenowego-15 eter stearylowy
Wazelina biała
Butylohydroksytoluen (E 321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu opakowania: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z zakrętką HDPE (polietylen o wysokiej gęstości) pokryta od wewnątrz żywicą epoksyfenolową.

Wielkość tuby: 30 g, 60 g oraz 120 g.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53,
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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