

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Sorel combo 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazilo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram mazila vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

Belkasto mazilo.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Topikalno zdravljenje stabilne psoriaze vulgaris v plakih pri odraslih, kjer je mogoče topikalno zdravljenje.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravilo Sorel combo mazilo nanašamo na prizadete predele enkrat dnevno.

Priporočeno trajanje zdravljenja je 4 tedne. Obstajajo izkušnje pri ponavljajočem se zdravljenju z zdravilom Sorel combo mazilo do 52 tednov. Če je po 4 tednih potrebno nadaljevati zdravljenje ali ga ponovno uvesti, se lahko zdravljenje nadaljuje po zdravniškem pregledu in pod rednim zdravniškim nadzorom.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, največji dnevni odmerek ne sme presegati 15 g. Zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, ne smemo uporabljati na površini, večji od 30 odstotkov telesne površine (glejte poglavje 4.4).

##### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic in jeter*

Varnost in učinkovitost zdravila Sorel combo mazilo pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali hudo okvaro jeter nista bili ovrednoteni.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sorel combo mazilo pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki za otroke, stare 12 do 17 let, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Zdravilo Sorel combo mazilo je treba nanesti na prizadeto mesto. Za doseganje optimalnega učinka prhanje ali kopanje takoj po nanosu zdravila Sorel combo mazilo ni priporočljivo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Sorel combo mazilo je kontraindicirano pri eritrodermični, eksfoliativni in pustulozni psoriazii.

Ker zdravilo Sorel combo mazilo vsebuje kalcipotriol, je kontraindicirano pri bolnikih z znanimi motnjami presnove kalcija (glejte poglavje 4.4).

Ker zdravilo Sorel combo mazilo vsebuje kortikosteroid, je prav tako kontraindicirano pri naslednjih obolenjih:

virusne (npr. herpes ali varicella) lezije kože ter glivične ali bakterijske okužbe, okužbe s paraziti, spremembe na koži zaradi tuberkuloze, perioralni dermatitis, atrofija kože, strije, krhke vene v koži, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede, rane (glejte poglavje 4.4.).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Vpliv na endokrini sistem

Zdravilo Sorel combo mazilo vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi, kot npr. supresija delovanja skorje nadledvične žleze ali vpliv na nadzor sladkorne bolezni, se lahko zaradi sistemske absorpcije zdravila pojavijo tudi med topikalnim zdravljenjem s kortikosteroidi.

Izogibati se moramo tudi uporabi kortikosteroidov pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča njihova sistemska absorpcija.

Izogibati se moramo uporabi zdravila na velikih predelih prizadete kože, na sluznicah ali v kožnih gubah, saj se s tem sistemska absorpcija kortikosteroidov poveča (glejte poglavje 4.8).

V študijah pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriaro tako na lasišču kot po telesu in so uporabljali kombinacijo velikih odmerkov kalcipotriol/betametazon gela (uporaba na lasišču) in kalcipotriol/betametazon mazila (uporaba po telesu), so po 4 tednih zdravljenja pri 5 od 32 bolnikov ugotovili mejno znižanje koncentracije kortizola kot odgovor na obremenitev z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 5.1).

### Vplivi na presnovo kalcija

Ker zdravilo vsebuje kalcipotriol, se ob prekoračitvi največjega dnevnega odmerka (15 g) lahko pojavi hiperkalcemija. Ko zdravljenje prekinemo, se koncentracija kalcija v serumu normalizira. Možnost nastanka hiperkalcemije je minimalna, če upoštevamo priporočila glede uporabe kalcipotriola. Izogibati se moramo uporabi zdravila na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.2).

#### Lokalni neželeni učinki

Zdravilo Sorel combo vsebuje steroide skupine III zato se je treba sočasnemu zdravljenju z drugimi steroidi izogibati. Koža na obrazu in spolovilih je zelo občutljiva na kortikosteroide. Zdravila na teh predelih ne smemo uporabljati. Bolnika je treba podučiti o pravilni uporabi zdravila, da se izogne nanosu ali naključnemu prenosu zdravila na obraz, usta in oči. Po vsaki uporabi si je treba umiti roke, da preprečimo nehoteni prenos zdravila na omenjene predele.

#### Spremljajoče okužbe kože

V primeru sekundarne okužbe lezij uporabimo zdravljenje s protimikrobnimi zdravili. Če pride do poslabšanja okužbe, je zdravljenje s kortikosteroidi treba prekiniti (glejte poglavje 4.3).

#### Prekinitev zdravljenja

Pri zdravljenju psoriaze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja nevarnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze, ob prekinitvi zdravljenja z njimi pa lahko pride do povratnega učinka (*rebound effect*). Zato priporočamo zdravniško kontrolo tudi v času po končanem zdravljenju.

#### Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajni uporabi se poveča tveganje za pojav lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroida. V primeru pojava neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov je potrebno zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

#### Nepreskušeni načini uporabe

Izkušenj o uporabi zdravila Sorel combo mazilo pri gutatni psoriazi ni.

#### Sočasno zdravljenje in izpostavljanje UV-žarkom

Izkušnje o uporabi tega zdravila na lasišču so omejene. Zdravilo Sorel combo mazilo za zdravljenje psoriazних lezij na koži po telesu je bilo uporabljeno v kombinaciji z zdravilom Sorel combo gel za zdravljenje psoriazних lezij na lasišču, vendar so izkušnje omejene s kombinacijo zdravila Sorel combo mazilo z drugimi topikalnimi izdelki za zdravljenje psoriaze na istem predelu, sočasno sistemsko uporabo drugih zdravil za zdravljenje psoriaze oziroma sočasno uporabo fototerapije.

Med zdravljenjem z zdravilom Sorel combo mazilo priporočamo zdravnikom, da svetujejo bolniku, naj omeji ali opusti pretirano izpostavljanje naravni ali umetni sončni svetlobi. Topikalni kalcipotriol lahko v kombinaciji z UV obsevanjem uporabljamo le, če zdravnik in bolnik smatrata, da potencialne koristi opravičujejo morebitna tveganja (glejte poglavje 5.3).

#### Motnje vida

Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko

vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Sorel combo mazilo niso izvedli.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi zdravila Sorel combo mazilo med nosečnostjo ni. Pri študijah na živalih so pri glukokortikoidih ugotovili vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar številne epidemiološke študije (manj kot 300 izidov nosečnosti) niso pokazale prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo uporabljale kortikosteroide. Morebitna tveganja pri ljudeh so nejasna. Zdravilo Sorel combo mazilo se med nosečnostjo lahko uporablja le, če možne koristi upravičujejo morebitno tveganje.

##### Dojenje

Betametazon sicer prehaja v materino mleko, vendar je verjetnost, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenčku ob uporabi terapevtskih odmerkov zanemarljiva. Na voljo ni podatkov glede prehajanja kalcipotriola v materino mleko. Pri predpisovanju zdravila Sorel combo mazilo doječim materam je potrebna previdnost. Bolnico je potrebno poučiti, naj v času dojenja ne uporablja zdravila Sorel combo mazilo na prsih.

##### Plodnost

Študije na podganah pri uporabi peroralnih odmerkov kalcipotriola ali betametazondipropionata niso pokazale poslabšanja moške ali ženske plodnosti (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sorel combo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Ocena pogostnosti neželenih učinkov temelji na analizi združenih podatkov iz kliničnih študij, vključno s študijami o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, ter spontanah poročanj.

Najpogosteje opisani neželeni učinki med zdravljenjem so različne kožne reakcije, na primer pruritus in ekfoliativna stanja kože.

Poročali so primerih pustularne psoriaze in hiperkalcemije.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
 Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )  
 Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )  
 Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	okužbe kože* folikulitis
Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	furunkel
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	preobčutljivost
<b>Presnova in motnje prehranjevanja</b>	
Redki $\geq 1/10.000$ in do $< 1/1.000$	hiperkalcemija
<b>Očesne bolezni</b>	
neznana pogostnost	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4), centralna serozna horioretinopatija
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	luščenje kože pruritus
Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	atrofija kože poslabšanje psoriaze dermatitis eritem izpuščaj** purpura ali ekhimoze pekoč občutek na koži draženje kože
Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	pustularna psoriza kožne strije fotosenzitivnostne reakcije akne suha koža
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	spremenbe pigmentacije na mestu nanosa bolečina na mestu nanosa***
Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	povratni učinek ( <i>rebound effect</i> )

\*Poročali so o okužbah kože, vključno z bakterijskimi, glivičnimi in virusnimi okužbami.

\*\*Poročali so o različnih vrstah izpuščajev, kot so ekfoliativni, papularni in pustularni izpuščaj.

\*\*\*Pekoč občutek na mestu nanosa je vključen med bolečine na mestu nanosa.

#### Pediatrična populacija:

V nenadzorovani odprti klinični študiji so 33 mladostnikov s psorizao vulgaris, starih 12-17 let, 4 tedne zdravili z mazilom s kalcipotriolom in betametazonom v odmerku največ 56 g na teden. Novih neželenih učinkov niso opazili, prav tako niso opazili pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Vendar pa obseg te študije ne dopušča sprejeti kakršnih koli trdnih zaključkov glede varnostnega profila mazila s kalcipotriolom in betametazonom pri otrocih in mladostnikih.

V drugi nekontrolirani klinični študiji s 7 preiskovanci, starosti 12 do 17 let niso poročali o neželenih učinkih. Glejte poglavje 5.1 za nadaljnje informacije glede preskušanja.

V tej študiji, z omejenim številom vzorcev, niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik v varnostnih profilih kreme kalcipotriola in betametazona pri populaciji odraslih in mladostnikov.

Za naslednje neželene učinke velja, da so povezani s farmakološkimi razredi kalcipotriola oziroma betametazona:

#### Kalcipotriol

Neželeni učinki vključujejo: reakcije na mestu aplikacije zdravila, pruritus, draženje kože, pekoč in bodeč občutek v koži, suho kožo, eritem, izpuščaj, dermatitis, ekcem, poslabšanje psoriaze, fotosenzitivnost in preobčutljivostne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri angiodema in obraznega edema.

V zelo redkih primerih se po topikalni uporabi lahko pojavijo sistemski učinki, kot npr. hiperkalcemija ali hiperkalciurija (glejte poglavje 4.4).

#### Betametazon (v obliki dipropionata)

Lokalne reakcije, ki se lahko pojavijo po topikalni uporabi, še posebej, če ta traja dalj časa, vključujejo atrofijo kože, teleangiektazije, strije, folikulitis, hipertrihozo, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentacijo in koloidno milio.

Pri zdravljenju psoriaze obstaja možnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze.

Sistemski učinki so pri topikalni uporabi kortikosteroidov pri odraslih redki, so pa lahko hudi.

Pojavi se lahko zaviranje delovanja skorje nadledvične žleze, katarakta, infekcije, vpliv na nadzor sladkorne bolezni in povišanje intraokularnega tlaka, zlasti po dolgotrajni uporabi.

Sistemski učinki se pogosteje pojavijo, če zdravilo uporabimo pod okluzijo (plastika, kožne gube), pri uporabi zdravila na velikih površinah kože ali po dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko povzroči zvišanje koncentracije kalcija v serumu, ki pa se hitro zniža, ko zdravljenje prekinemo. Simptomi hiperkalcemije vključujejo poliurijo, zaprtje, mišično šibkost, zmedenost in komo.

Dolgotrajna topikalna uporaba prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zavre delovanje hipofize in nadledvične žleze, kar povzroči sekundarno adrenalno insuficienco, ki je običajno reverzibilna. V takšnih primerih je indicirano simptomatsko zdravljenje.

V primeru kronične toksičnosti je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno postopno prekiniti. Poročali so, da je zaradi nepravilne uporabe zdravila Sorel combo mazilo, pri bolniku z močno razširjeno eritrodermično psoriazom, ki je uporabljal 240 g zdravila Sorel combo mazilo na teden (ustreza dnevni odmerku približno 34 g) v obdobju 5 mesecev (največji priporočeni odmerek znaša 15 g na dan), prišlo do Cushingovega sindroma in kasneje pustulozne psoriaze, kot posledice nenadne prekinitve zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsoriatik. Drugi antipsoriatiki za lokalno zdravljenje, kalcipotriol, kombinacije.

Oznaka ATC: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. Podatki, ki so jih pridobili z raziskavami *in vitro* nakazujejo, da kalcipotriol povzroča diferenciacijo in zavira proliferacijo keratinocitov. Na tej osnovi kalcipotriol učinkuje tudi pri psoriazah.

Tako kot drugi kortikosteroidi za topikalno uporabo, ima betametazondipropionat protivnetne, antipruritične, vazokonstriktorne in imunosupresivne lastnosti, čeprav osnovnih bolezni ne pozdravi. Pod okluzijo se lahko njihov učinek okrepi zaradi povečanega prehajanja skozi poroženelo plast povrhnjice, kar pa obenem poveča možnost nastanka neželenih učinkov. Natančni mehanizem protivnetnega delovanja topikalnih steroidov ni povsem pojasnjen. Za oceno učinkovitosti, varnosti in prenašanja generičnega mazila kalcipotriol-betametazon v primerjavi z zdravilom Daivobet® in vehikel pri zdravljenju odraslih bolnikov s kronično stabilno psoriazom v plakih je bila izvedena multicentrična, randomizirana, dvojno slepa raziskava faze III z vzporednimi skupinami. Dvojno slepo zdravljenje je začelo 444 bolnikov. Bolniki so naključno prejeli bodisi generično mazilo kalcipotriol-betametazon (testno zdravilo), mazilo Daivobet® (referenčno zdravilo) ali formulacijo mazila družbe (placebo/vehikel) v razmerju 4:4:1. Preiskovano zdravilo so si nanašali bolniki sami 4 tedne enkrat na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil opredeljen kot srednja odstotna sprememba od izhodiščnih vrednosti prilagojene ocene PASI ob koncu 4-tedenskega zdravljenja.

Potrditvena analiza primarnega opazovanega dogodka, v kateri so primerjali preskušano in referenčno zdravilo, je pokazala, da je preskušano zdravilo enakovredno referenčnemu.

Potrditvena analiza primarnega opazovanega dogodka za primerjavo preskušane zdravila s placebo/vehiklom, je pokazala, da je preskušano zdravilo učinkovitejše od svojega vehikla.

Dobljeni rezultati sekundarnega opazovanega dogodka so potrdili ugotovitve, pridobljene za primarni opazovani dogodek. Po 4 tednih zdravljenja je bil preskušano zdravilo glede na vse sekundarne opazovane dogodke bistveno boljši od placeba.

Lokalna toleranca je bila ocenjena s primerjanjem vrste, števila in resnosti neželenih učinkov. Dvanajst bolnikov je imelo 17 neželenih učinkov na kožo, ki imajo vsaj možno vzročno povezavo s preskušanim zdravilom (5 neželenih učinkov pri 4 bolnikih, zdravljenih z zdravilom v preskušanju oziroma po 6 neželenih učinkov pri vsakem od 4 bolnikov, zdravljenih z referenčnim zdravilom in formulacijo placebo/vehikel). Pri vseh bolnikih z neželenimi učinki na kožo, ki imajo vsaj možno vzročno povezavo s preskušanim zdravilom, so le-ti popolnoma izginili. Celokupno prenašanje zdravila v preskušanju je bilo primerljivo z referenčnim zdravilom.

Pri ovrednotenju varnostnih parametrov (spremembe ravni z albuminom korigiranega kalcija v serumu, spremembe skupne količine kortizola, ki se izloči v 24-urnem urinu, rezultati kliničnih pregledov, laboratorijskih preiskav in vitalni znaki) ni bilo ugotovljeno kakršno koli tveganje za varnost.

Preskušanje je dokazalo terapevtsko enakovrednost preskušane zdravila (Kalcipotriol-betametazon Sandoz) z referenčnim zdravilom (Daivobet®), in superiornost preskušane zdravila v primerjavi s placebom/vehiklom, brez opaženih pomislekov glede varnosti. Potrditvena analiza primarnega opazovanega dogodka, v kateri so primerjali preskušano in referenčno zdravilo, je pokazala, da je preskušano zdravilo *terapevtsko* enakovredno referenčnemu.

V študiji varnosti, v katero je bilo vključenih 634 bolnikov s psoriazo, je bila opravljena primerjava večkratne ponovitve uporabe mazila kalcipotriol/betametazon enkrat dnevno po potrebi, samega ali izmenjaje z mazilom kalcipotriol, v obdobju do 52 tednov, in uporabe samo mazila kalcipotriol 48 tednov po začetni uporabi betametazon in kalcipotriol mazila. O neželenih učinkih zdravila so poročali pri 27,1 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala betametazon in kalcipotriol mazilo, 29,6 % v skupini, ki je izmenjaje uporabljala betametazon in kalcipotriol mazilo in mazilo kalcipotriol, ter 37,9 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala samo kalcipotriol mazilo. Neželena učinka, o katerih je poročalo več kot 2 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala betametazon in kalcipotriol mazilo, sta bila pruritus (5,8 %) in psoriaza (5,3 %). O resnih neželenih učinkih, najverjetneje povezanih z dolgotrajno uporabo kortikosteroida (npr. atrofija kože, folikulitis, depigmentacija, furunkel, purpura), so poročali pri 4,8 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala betametazon in kalcipotriol mazilo, 2,8 % v skupini, ki je izmenjaje uporabljala betametazon in kalcipotriol mazilo in mazilo kalcipotriol, ter 2,9 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala samo mazilo kalcipotriol.

Adrenalni odgovor na ACTH so določali z merjenjem serumske koncentracije kortizola pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriazo, tako na lasišču kot po telesu, in so uporabljali do 106 g kalcipotriol in betametazon gela in kalcipotriol in betametazon mazila, na teden. Mejno znižanje koncentracije kortizola so, po 30 minutah po obremenitvi z ACTH, opazili pri 5 od 32 bolnikov (15,6 %) po 4 tednih zdravljenja in pri 2 od 11 bolnikov (18,2 %), ki so zdravljenje nadaljevali do 8 tednov. V vseh primerih so bile koncentracije kortizola normalne po preteku 60 minut po obremenitvi z ACTH. Spremembe presnove kalcija pri omenjenih bolnikih niso opazili. Glede zaviranja HPA je ta študija pokazala, da zelo veliki odmerki kalcipotriol in betametazon gela in mazila lahko blažje vplivajo na os HPA.

### Pediatrična populacija

Odziv nadledvične žleze na adrenokortikotropni hormon (ACTH) je bil merjen v nenadzorovani 4-tedenski študiji na 33 mladostnikih, starih 12–17 let, s psoriazo na telesu, ki so uporabljali do 56 g mazila z betametazonom/kalcipotriolom na teden. O primerih zaviranja hipotalamično-hipofizne-adrenalne (HPA) osi niso poročali. Prav tako niso poročali o hiperkalcemiji, pri enem bolniku so opazili povečanje kalcija v urinu, ki bi bilo lahko povezano z zdravljenjem.

Ugotovitve iz zgoraj navedenega preskušanja so prav tako potrdili v drugem preskušanju, ki je vključevalo 7 mladostnikov, starih 12 do 17 let z obsežno psoriazo, ki je obsegala 10,5 – 16 % telesne površine (vključno z lasiščem). Zdravljenje je obsegalo nanos kreme kalcipotriola in betametazona na telo in lasišče enkrat dnevno, v trajanju do 8 tednov. Povprečni tedenski odmerek do tedna 8 je bil 27,2 g. Pri nobenem od preiskovancev (N = 6) niso opazili zavrtja delovanja nadledvičnih žlez po 4 ali 8 tednih zdravljenja (en preiskovanec je imel nenormalno izhodiščno vrednost kortizola, stimulirano preko ACTH, zaradi česar je predčasno zaključil preskušanje). V presnovi kalcija ni bilo sprememb.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah, kjer so uporabili radiološko označeno mazilo, so ugotovili, da je sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazona iz kalcipotriol in betametazon mazila manj kot 1 % uporabljenega odmerka (2,5 g), če ga uporabljamo na zdravi koži (625 cm<sup>2</sup>) v obdobju 12 ur. Uporaba na prizadeti koži (psoriazni plaki) ali pod okluzivnimi povoji lahko poveča absorpcijo topikalnih kortikosteroidov. Skozi poškodovano kožo se absorbira približno 24 %.

Po sistemski uporabi se obe učinkovini – kalcipotriol in betametazondipropionat – hitro in učinkovito presnavljata. Približno 64 % se veže s proteini. Razpolovni čas plazme po intravenski aplikaciji je 5–6 ur. Ker se skladišči v koži, se po nanosu na kožo odstrani v nekaj dneh. Betametazon se presnavlja v glukoronid in sulfatne estre predvsem v jetrih, vendar nekaj tudi v ledvicah. Kalcipotriol se v glavnem izloča z blatom (podgane in prašiči), betametazondipropionat pa z urinom (podgane in miši). Pri podganah so študije porazdelitve v tkivih z radiološko označenim kalcipotriolom in betametazondipropionatom pokazale, da je radioaktivnost najvišja v ledvicah in jetrih.

Pri 34 bolnikih, ki so 4 ali 8 tednov uporabljali kalcipotriol in betametazon gel in kalcipotriol in betametazon mazilo za močno izraženo psoriaro, tako na lasišču kot po telesu, je bila koncentracija kalcipotriola in betametazondipropionata v vseh vzorcih krvi prenizka, da bi jo bilo mogoče izmeriti. Pri nekaterih bolnikih pa je bilo možno v krvi izmeriti koncentracijo enega presnovka kalcipotriola in enega presnovka betametazondipropionata.

### Pediatrična populacija

V študiji, ki je vključevala 7 mladostnikov (6 jih je posredovalo podatke o farmakokinetiki), in so bili zdravljeni s kalcipotriolom in betametazonom v farmacevtski obliki kreme, sta bila kalcipotriol in njegov presnovek MC1080 v vseh vzorcih plazme v 4. tednu pod spodnjo mejo zaznavanja. Betametazondipropionat je bil pod spodnjo mejo zaznavanja v vseh vzorcih plazme v 4. tednu. Presnovek, betametazon 17-propionat (B17P), je bil merljiv pri 3 od 6 (50 %) preiskovancev.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kortikosteroidi na živalih so pokazale vpliv kortikosteroidov na sposobnost razmnoževanja (volčje žrelo, malformacije okostja). V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri dolgotrajni peroralni uporabi kortikosteroidov pri podganah so ugotovili podaljšan čas brejosti, daljši porod in težave pri kotenju. Tudi preživetje in telesna masa mladičev sta se zmanjšala, mladiči pa so tudi počasneje pridobivali na masi, medtem ko se plodnost ni poslabšala. Pomen teh rezultatov za ljudi ni poznan.

Študije dermalne kancerogenosti s kalcipotriolom, opravljene na miših, niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

Študije foto(ko)karcinogenosti so pokazale, da lahko kalcipotriol pri miših poveča učinek UV radiacije, ki sproži nastanek tumorjev na koži.

Študije dermalne kancerogenosti pri miših in študije s peroralnim kalcipotriolom opravljene pri podganah niso pokazale posebnih tveganj betametazondipropionata za človeka. Z betametazondipropionatom ni bilo opravljenih nobenih študij fotokarcinogenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

vseracemni  $\alpha$ -tokoferol (E 307)  
oleilalkohol  
redko tekoči parafin  
beli vazelin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 1 leto.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.  
Za shranjevanje zdravila po prvem odprtju glejte poglavje 6.3

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijasta/epoksifenolna tuba z navojnim pokrovčkom iz polietilena ali polipropilena.  
Velikosti tub: 15 g, 30 g, 60 g in 120 g.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02131/001-008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. 4. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 9. 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

4. 8. 2023

JAZMP-IB/018- 4. 8. 2023