

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm 50 mikrog + 0,5 mg/g voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g voidetta sisältää 50 mikrogrammaa (vedetöntä) kalsipotriolia ja 0,5 mg beetametasonia (0,643 mg beetametasonidipropionaatin muodossa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 g voidetta sisältää 50 mikrogrammaa butyylihydroksitolueenia (E 321).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Voide.

Voide on sävyltään luonnonvalkoisesta keltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallishoitoon soveltuvan stabiilin plakkipsoriaasin (psoriasis vulgaris) hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta levitetään hoidettavalle alueelle kerran päivässä.

Suosittelun hoitoaika on 4 viikkoa. Kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmävoiteen käytöstä toistettuina hoitjaksoina on kokemusta 52 viikon ajalta. Jos hoitoa on tarpeellista jatkaa tai aloittaa uudelleen 4 viikon jälkeen, on tämä tehtävä vasta potilaan tilanteen arvioinnin jälkeen ja ainoastaan säännöllisessä lääkärin valvonnassa.

Kalsipotriolia sisältävien lääkevalmisteiden päivittäin käytettävä määrä ei saa ylittää 15 g. Hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän yhdistelmävoiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

Pediatriset potilaat

Kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän yhdistelmävoiteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. 12 - 17-vuotiaiden lasten hoidosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta levitetään hoidettavalle alueelle. Parhaimman mahdollisen tehon saavuttamiseksi suihkua, kylpyä ja uintia tulee välttää heti voiteen levittämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voiteen käyttö on vasta-aiheista erytrodermisen, eksfoliativisen ja pustulaarisen psoriaasin yhteydessä.

Sisältämänsä kalsipotriolin vuoksi Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voide on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä.

Valmisteen sisältämästä kortikosteroidista johtuen Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta ei tule käyttää virusperäisten ihomuutosten (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehdusten, loisinfektioiden, tuberkuloosin tai kupan aiheuttamien iho-oireiden, perioraalisen dermatiitin, atrofisen ihon, striojen, ihon pintaverisuonten haurauden, iktyoosin, aknen, ruusufinnin, haavaumien, haavojen eikä perianaali- ja genitaalialueen kutinan yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset umpieritykseen

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm sisältää vahvaa ryhmän III -steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla on vältettävä. Koska kortikosteroidit imeytyvät ihon läpi verenkiertoon, voi myös paikallisesti annostelluilla kortikosteroideilla esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytetyillä. Tällaisia haittavaikutuksia ovat esim. lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan väheneminen ja diabetes mellituksen paheneminen. Käyttöä okklusiositeen alla on vältettävä, sillä tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Voiteen käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa on vältettävä, sillä tämäkin lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8.).

Tutkimuksessa, jossa laaja-alaista hiuspohjan ja vartalon ihopsoriaasia sairastavia potilaita hoidettiin suurilla annoksilla kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävää geeliä (hiuspohjaan) ja voidetta (vartalolle), kortisolin erityks oli 5 potilaalla 32:sta hieman heikentynyt 4 viikon hoidon jälkeen suoritetussa adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasisuskokeessa (ks. kohta 5.1).

Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemiaa saattaa esiintyä, jos enimmäisvuorokausiannos (15 g) ylitetään. Kalsiumpitoisuus seerumissa normalisoituu kuitenkin nopeasti, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on hyvin vähäinen, kun kalsipotriolihoitoa koskevat suositukset huomioidaan. Hoidettava ihoalue ei saa ylittää 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.2).

Paikalliset haittavaikutukset

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Valmistetta ei pidä käyttää näillä alueilla. Potilasta on ohjeistettava lääkevalmisteen oikeaan käyttöön, jotta vältetään voiteen käyttöä tai vahingossa joutumista kasvoihin, suuhun tai silmiin. Kädet on pestävä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundaarisesti infektoiduneet läiskät on hoidettava mikrobilääkkeillä. Kortikosteroidihoito on lopetettava, jos infektio pahenee.

Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa yleistyneen pustulaarisen psoriaasin puhkeamisen tai psoriaasioireiden palaamisen (ns. rebound). Potilaan seuranta on siksi jatkettava hoidon päättymisen jälkeen.

Pitkäaikainen hoito

Pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä paikallisten ja systeemisten kortikosteroideihin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Hoito tulee keskeyttää, jos pitkäaikaiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8.).

Käyttöaiheet, joita ei ole arvioitu

Kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävien yhdistelmävoiteiden käytöstä pisarapsoriaasin hoidossa ei ole kokemusta.

Muu samanaikainen hoito ja UV-altistus

Tämän voiteen käytöstä hiuspohjaan ei ole käyttökokemusta. Kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävästä yhdistelmävoiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän geelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden samalle hoidettavalle alueelle paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän yhdistelmävoiteen kanssa ei ole kokemusta.

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -hoidon aikana lääkäriä suositellaan neuvomaan potilasta välttämään osittain tai kokonaan altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolihoitoa olisi käytettävä yhdessä UV-hoidon kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. (ks. kohta 5.3).

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voide sisältää butyylihydroksitolueenia (E 321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteen käytön turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa.

Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu lisääntymistoksisia vaikutuksia. (ks. kohta 5.3), mutta useissa suoritetuissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä oli raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta on siksi käytettävä raskauden aikana ainoastaan, jos oletettu hyöty on mahdollisia riskejä suurempi.

Imetys

Beetametasoni erittyy rintamaitoon, mutta terapeutisilla annoksilla haittavaikutusten ilmaantumista rintaruokittavalle lapselle pidetään epätodennäköisenä. Kalsipotriolin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta imettäville naisille. Potilasta on ohjeistettava olemaan levittämättä Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voidetta rintojensa iholle imetysaikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Calcipotriol/Betamethasone ratiopharm -voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä yhdistelmävoiteella suoritettuihin klinisiin tutkimuksiin on tähän mennessä osallistunut yli 2 500 potilasta. Näiden tutkimusten perusteella noin 10 % potilaista voidaan odottaa saavan ei-vakavan haittavaikutuksen.

Em. kaltaiset haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ne koostuvat pääosin erilaisista ihoreaktioista, kuten ihottumasta, kutinasta ja kuumottavista tuntemuksista. Harvoissa tapauksissa on raportoitu pustulaarista psoriaasia. Psoriaasioireiden palaamista hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu (ns. rebound), mutta tämän reaktion yleisyys ei ole tiedossa.

Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutustiedot ovat peräisin klinisistä tutkimuksista sekä kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän yhdistelmävoiteen markkinoille tulon jälkeisistä spontaaniraporteista.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmäluokkiin ryhmiteltyinä ja luettelossa edetään yleisimmistä haittavaikutuksista harvinaisempiin. Jokaisen yleisyysluokan sisällä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset ($\geq 1/10$),
- Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$),
- Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset	Kutina, ihottuma, kuumottava tunne iholla
Melko harvinaiset	Psoriaasin paheneminen, kivun tunne iholla tai ihon ärsytys, dermatiitti, punoitus, folliculiitti, pigmenttimuutokset hoidettavalla ihoalueella
Harvinaiset	Pustulaarinen psoriaasi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleisyys tuntematon	Psoriaasioireiden paluu (rebound), ks. kohta 4.4

Seuraavia haittavaikutuksia katsotaan yleisesti ottaen liittyvän kalsipotrioliin ja beetametasoniin:

Kalsipotrioli

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen paikalliset reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumottavat tuntemukset ja pistely iholla, kuiva iho, punoitus, ihottuma, dermatiitti, ekseema, psoriaasin paheneminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot (hyvin harvoissa tapauksissa myös angioedeema ja kasvojen turvotus).

Paikallisen käytön yhteydessä voi hyvin harvoin esiintyä myös systeemisiä vaikutuksia. Tällaisia ovat hyperkalsemia tai hyperkalsiuria (ks. kohta 4.4.).

Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikallinen käyttö, ja etenkin pitkäaikaiskäyttö, voi aiheuttaa ihomuutoksia kuten atrofiaa, telangiektasiaa, striaa, folliculiittia, liiallista karvankasvua, perioraalista dermatiittia, allergista kosketusihottumaa, milioita (verinahan näppylöitä) ja ihon depigmentaatiota. Psoriaasin hoidossa saattaa olla riski yleistyneen pustulaarisen psoriaasin puhkeamiselle.

Kortikosteroidien paikallisen käytön jälkeen esiintyvät systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla esiintyessään vakavia. Lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estymistä, kaihia, infektoita, vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon ja silmänpaineen nousua voi esiintyä, etenkin pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Systeemisiä vaikutuksia ilmenee useammin, jos voidetta käytetään okklusiositeen alla (muovi, ihopoimut), laajoilla ihoalueilla tai pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

33 tavallista psoriaasia sairastavaa 12 - 17-vuotiasta nuorta hoidettiin kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä yhdistelmävoiteella avoimessa, ilman vertailuvalmisteita suoritettussa tutkimuksessa. Tutkimus kesti neljä viikkoa ja voidetta käytettiin enintään 56 grammaa viikossa. Tutkimuksen aikana ei havaittu uusia, ennestään tuntemattomia haittavaikutuksia. Tutkimuksessa ei myöskään todettu systeemiin kortikosteroidivaikutuksiin viittaavia huolenaiheita. Tutkimus on kuitenkin liian suppea, jotta voitaisiin tehdä vakuuttavia johtopäätöksiä kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmävoiteen turvallisuusprofiilista lasten ja nuorten hoidossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Annostussuosituksen ylittäminen voi kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta, jonka kuitenkin pitäisi laskea nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Liiallinen ja pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi vähentää aivolisäkkeen ja lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa ja voi siten aiheuttaa sekundääriseen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan. Tämäkin haittavaikutus on yleensä korjaantuva. Näissä tapauksissa oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito on lopetettava asteittain.

Yhdellä potilaalla on virheellisen käytön jälkeisen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä raportoitu Cushingin oireyhtymä ja pustulaarinen psoriaasi. Potilaan laajaa erythrodermiaa hoidettiin 5 kuukauden ajan kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä yhdistelmävoiteella annoksella 240 g/viikko (vastaa n. 34 g/päivä, enimmäissuosituksen ollessa 15 g/päivä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet; ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet; kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: D05AX52

Kalsipotrioli on D-vitamiinianalogi. *In vitro* -tulokset osoittavat, että kalsipotrioli hillitsee keratinosyyttien liiallista solujakautumista ja stimuloi niiden erilaistumista. Tämän mekanismin on arvioitu olevan lääkeaineen tehon perustana psoriaasin hoidossa.

Muiden paikallisten kortikosteroidien tapaan beetametasonidipropionaatilla on anti-inflammatorinen, kutinaa lievittävä, vasokonstriktiivinen ja immunosuppressiivinen vaikutus. Nämä vaikutukset eivät kuitenkaan paranna perimmäistä sairautta. Käytettäessä okklusiota vaikutus saattaa tehostua johtuen lisääntyneestä penetroitumisesta ihon sarveiskerrokseen. Tästä johtuen haittavaikutusten riski myös lisääntyy. Paikallisten kortikosteroidien yleistä anti-inflammatorista toimintamekanismia ei tarkoin tunneta.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 634 psoriaasipotilasta, tutkittiin kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävän yhdistelmävoiteen turvallisuutta kerran päivässä annosteltuna joko yksin tai vuorottaisesti pelkkää kalsipotriolia sisältävän voiteen kanssa 52 viikon ajan. Vertailussa oli mukana pelkkää kalsipotriolia sisältävä voide, jota käytettiin kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä yhdistelmävoiteella annetun aloitushoidon jälkeen 48 viikon ajan. Haittavaikutuksia raportoitiin 21,7 %:lla kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävää yhdistelmävoidetta käyttäneiden ryhmässä; 29,6 %:lla kalsipotriolia ja beetametasonia sekä pelkkää kalsipotriolia sisältäviä voiteita vuorottain käyttäneiden ryhmässä; ja 37,9 %:lla pelkkää kalsipotriolia sisältävää voidetta käyttäneiden ryhmässä. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin yli 2 %:lla kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävää yhdistelmävoidetta käyttäneistä potilaista, olivat kutina (5,8 %) ja psoriaasi (5,3 %). Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidin pitkäaikaiskäyttöön (esim. ihoatrofia, folliculiitti, depigmentaatio, furunkkeli ja purppura), ilmoitettiin 4,8 %:lla kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmävoidetta käyttäneistä potilaista; 2,8 %:lla potilaista, jotka käyttivät kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävää yhdistelmävoidetta vuorotellen pelkkää kalsipotriolia sisältävän voiteen kanssa; ja 2,9 %:lla pelkkää kalsipotriolia käyttäneistä potilaista.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin määritettiin mittaamalla kortisolitasoa seerumissa sellaisilta potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 g kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmää sisältävää geeliä ja voidetta. ACTH-rasituskokeessa kortisolien erityksen havaittiin hieman heikentyneen 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32:sta (15,6 %) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18,2 %), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa kortisolipitoisuus seerumissa oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n annosta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. Mitä HPA-akselin toiminnan estymiseen tulee, tämän tutkimuksen tuloksissa nähdään jonkinlaisia viitteitä siitä, että hyvin suuria kalsipotrioli- ja beetametasonipitoisuuksia sisältävillä yhdistelmägeeli- ja voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus tähän toimintaan.

Pediatriset potilaat

Neljä viikkoa kestäneen avoimen, ilman vertailuvalmistetta suoritettun kalsipotrioli-/beetametasonivoidetutkimuksen yhteydessä 33:lta keholla ilmenevää psoriaasia sairastavalta 12 - 17-vuotiaalta nuorelta mitattiin lisämunuaisvaste ACTH-rasituskokeella. Tutkimuksessa potilaat käyttivät voidetta enintään 56 grammaa viikossa. Mittausten yhteydessä ei raportoitu HPA-akselin toiminnan estymistä. Hyperkalsemiaa ei myöskään raportoitu, mutta yhdellä potilaalla todettiin mahdollisesti hoitoon liittyvää virtsaan erittyvän kalsiumin määrän lisääntymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella isotoopilla merkityllä kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä voiteella ovat osoittaneet, että kalsipotriolin ja beetametasonin systeeminen imeytyminen tällaisesta yhdistelmävoiteesta jää alle 1 % annoksesta (2,5 g), kun voidetta sivellään terveelle iholle (625 cm²) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja okklusiiositeen käyttö saattaa lisätä paikallisesti annostellun kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24 %.

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet, eli kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti, metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Sitoutumisen aste plasman proteiineihin on n. 64 %. Laskimonsisäisen annon jälkeen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 5 - 6 tuntia. Johtuen ihoon muodostuvasta varastosta eliminoituminen ihoannostelun jälkeen vaatii muutaman päivän. Beetametasoni metaboloituu erityisesti maksassa, mutta myös munuaisissa, muuttuen glukuronidi- ja sulfaattiestereiksi. Pääasiallisesti kalsipotriolin poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minisiat) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista

kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattua kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa.

Kalsipotriolin ja beetametasonin määrät jäivät alle kvantitointirajan kaikissa verinäytteissä, jotka otettiin 34 potilaalta, joiden laaja-alaista sekä hiuspohjan että vartalon psoriaasia hoidettiin 4 tai 8 viikon ajan sekä kalsipotriolia ja beetametasonia sisältävällä geelillä että voiteella. Joiltakin potilailta voitiin määrittää yhden kalsipotriolin metaboliitin ja yhden beetametasonidipropionaatin metaboliitin pitoisuudet.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä suoritettut kortikosteroiditutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisia vaikutuksia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa, joissa annettiin kortikosteroideja pitkän aikaa suun kautta, havaittiin tavanomaista pidempää tiineysaikaa sekä pitkittyneitä ja vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin henkiin jäävien poikasten määrän, poikasten painon ja niiden painon nousun vähentyneen. Negatiivista vaikutusta hedelmällisyyteen ei todettu. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Hiirollä tehty ihokarsinogeenisuustutkimus ei osoittanut erityistä vaaraa ihmiselle.

Hiirollä tehdyt fotokarsinogeenisuustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvainten synnyssä.

Karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty beetametasonidipropionaatilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nestemäinen parafiini,
polyoksi-propyleeni-15-stearyylietteri,
valkovaseliini,
butyylihydroksitolueeni (E 321).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniputkilo, jossa on HDPE:stä valmistettu korkki. Putkilon sisäpuoli on päällystetty epoksifenolihartsilla.

Putkiloiden koot: 30, 60 ja 120 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30866

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2013