

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДС БРЛНС
ДАТА 11-0767/27.01.2010
РЧ-20100047/27.01.2010

1. Име на лекарствения продукт

Ксамиол 50 микрограма/0.5 mg/g гел
Хамиол 50 microgram/0.5 mg/g gel

2. Качествен и количествен състав

Един грам гел съдържа 50 микрограма калципотриол (като монохидрат) и 0.5 mg бетаметазон (като дипропионат).

Помощни вещества: 160 микрограма бутилхидрокситолуен/g гел.

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Гел.
Почти прозрачен, безцветен до почти бял гел.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Локално лечение на псориазис на скалпа.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Ксамиол гел трябва да се прилага върху засегнатия участък на скалпа един път дневно. Препоръчваният период на лечение е 4 седмици. След този период повторно лечение с Ксамиол гел може да започне само под лекарски контрол.

Всички засегнати участъци от скалпа могат да бъдат лекувани с Ксамиол гел. Обикновено от 1 до 4 g гел на ден са достатъчни за лечение на скалпа (4 g съответстват на една чаена лъжичка).

При употреба на продукти, съдържащи калципотриол, максималната дневна доза не трябва да надвишава 15 g, а максималната седмична доза не трябва да надвишава 100 g. Третираната телесна повърхност с продукти, съдържащи калципотриол, **не трябва да надхвърля 30%** (виж т. 4.4).

Разклатете бутилката преди употреба. За постигане на оптимален ефект се препоръчва косата да не се мие веднага след прилагането на Ксамиол гел. Ксамиол гел трябва да престои върху скалпа през цялата нощ или през целия ден.

При деца:

Не се препоръчва използването на Ксамиол гел при деца под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някои от помощните вещества.

Поради съдържанието на калципотриол Ксамиол гел е противопоказан при пациенти с установени нарушения на калциевия метаболизъм.

Поради съдържанието на кортикостероид Ксамиол гел е противопоказан при следните състояния: вирусни (напр. херпес или варицела) лезии на кожата, гъбични или бактериални инфекции на кожата, паразитни инфекции, кожни прояви свързани с туберкулоза или сифилис, периорален дерматит, атрофична кожа, атрофични стрии, "чупливост" на вените на кожата, ихтиоза, акне (младежки пъпки), акне розацея, розацея, язви и рани.

Ксамиол гел е противопоказан при гутатен, еритродермичен, екسفолитивен и пустулозен псориазис.

Ксамиол гел е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или тежки нарушения на чернодробната функция.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ксамиол гел съдържа мощен стероид от група III и затова трябва да се избягва едновременно приложение с други стероиди върху скалпа. При редовна употреба на локални кортикостероиди в резултат на системна резорбция могат да се наблюдават нежелани реакции като потискане на надбъбречната функция или влияние върху метаболитния контрол на захарния диабет. Прилагането под оклузивна превръзка трябва да се избягва, тъй като това увеличава системната резорбция на кортикостероиди.

В проучвания с пациенти имащи псориазис с обширно засягане на скалпа и тялото, използващи комбинация от високи дози Ксамиол гел (приложение върху скалпа) и високи дози Дайвобет маз (приложение върху тялото), 5 от 32 са показали гранично понижаване на кортизолов отговор след стимулиращ тест с адренкортикотропен хормон (АСТН), 4 седмици след лечението (виж т. 5.1).

Поради съдържанието на калципотриол може да се наблюдава хиперкалциемия, ако максималната седмична доза (100 g) е превишена. Серумният калций обаче се нормализира бързо при прекратяване на лечението. Рискът от хиперкалциемия е минимален, когато препоръките за приложение на калципотриол са спазени.

Не са проучени ефикасността и безопасността при употреба на този продукт върху участъци, различни от скалпа. Трябва да се избягва третиране на над 30% от телесната повърхност (виж т. 4.2). Прилагането върху големи участъци увредена кожа или кожни гънки трябва да се избягва, тъй като се увеличава системната резорбция на кортикостероидите (виж т. 4.8). Кожата на лицето и гениталиите е много чувствителна към кортикостероидите. Тези области трябва да се лекуват само с кортикостероиди с ниска концентрация. Наблюдавани са нечести локални нежелани реакции (като раздразнение на очите или раздразнение на кожата на лицето), когато лекарството е приложено случайно в областта на лицето, в очите или върху конюнктивите (виж т. 4.8 и 5.1). Пациентът трябва да бъде инструктиран за правилната употреба на продукта, за да се избегне приложение и случайно попадане върху лицето, устата и очите. Трябва да се мият ръцете след всяка употреба, за да се избегне случайното попадане на лекарството върху тези области.

Когато лезиите са вторично инфектирани те трябва да се лекуват с противомикробни средства. Когато обаче инфекцията се влоши, лечението с кортикостероиди трябва да се спре.



При лечение на псориазис с локални кортикостероиди има вероятен риск от генерализиран пустулозен псориазис или възобновяване на симптомите при прекратяване на лечението. Следователно, лекарското наблюдение трябва да продължи и в периода след прекратяване на лечението.

При продължителна употреба на кортикостероиди има повишен риск от локални и системни нежелани реакции. Лечението трябва да се прекрати в случаи на нежелани реакции, свързани с продължителната употреба на кортикостероиди (виж т. 4.8).

Няма опит от едновременна употреба с други антипсориазисни продукти, приложени системно или с фототерапия.

По време на лечение с Ксамиол гел е желателно лекарите да посъветват пациентите да ограничат или избягват прекомерно излагане на естествена или изкуствена слънчева светлина. Локално приложеният калципотриол трябва да се използва с UV облъчване само ако лекарят и пациентът смятат, че евентуалната полза надвишава потенциалния риск (виж т. 5.3).

Ксамиол съдържа бутилхидрокситолуен (E321), който може да причини локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или раздразнение на очите и лигавиците.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от използването на Ксамиол гел при бременни жени. Проучвания при експериментални животни с глюкокортиконида показва данни за репродуктивна токсичност (виж т. 5.3), но редица епидемиологични проучвания не показва данни за вродени аномалии при деца, родени от жени, лекувани с кортикостероиди по време на бременността. Потенциалният риск при хора не е установен. Затова по време на бременност Ксамиол гел трябва да се използва само когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Кърмене

Бетаметазон преминава в кърмата, но в терапевтични дози рискът от нежелани реакции върху кърмачето е малко вероятен. Няма данни за отделяне на калципотриол в кърмата. Повишено внимание се налага, когато се предписва Ксамиол гел на жени, които кърмят.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Ксамиол гел не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

За класификация според честотата на нежеланите лекарствени реакции се използва следната терминология:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$
Много редки	$< 1/10\ 000$

Неизвестни (не могат да бъдат оценени от наличните данни)



Програмата за клинични изпитвания на Ксамиол гел е включила досега над 4400 пациенти, от които над 1900 са били лекувани с Ксамиол гел. Приблизително при около 8% от пациентите, лекувани с Ксамиол гел, са наблюдавани несериозни нежелани лекарствени реакции.

Въз основа на данните от клиничните проучвания единствената установена честа нежелана реакция е сърбежът. Нечести нежелани реакции са чувство на парене, болки или раздразнение на кожата, фоликулит, дерматит, еритема, акне, суха кожа, обостряне на псориазиса, обрив, пустулозен обрив и раздразнение на очите. Всички тези нежелани лекарствени реакции са били несериозни локални реакции. Нежеланите лекарствени реакции са описани по MedDRA SOC, като индивидуалните нежелани реакции са посочени по-долу, започвайки с най-често наблюдаваните.

- **Очни смущения:**
Нечести: Раздразнение на очите
- **Нарушения на кожата и подкожна тъкан**
Чести: сърбеж
Нечести: чувство на парене по кожата
Нечести: болка или раздразнение на кожата
Нечести: фоликулит
Нечести: дерматит
Нечести: еритем
Нечести: акне
Нечести: суха кожа
Нечести: обостряне на псориазис
Нечести: обрив
Нечести: пустуларен обрив

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани за калципотриол и бетаметазон, съответно:

Калципотриол

Нежеланите реакции включват реакции на мястото на прилагане, сърбеж, раздразнение на кожата, чувство на парене и смъдене, суха кожа, еритем, обрив, дерматит, екзема, обостряне на псориазиса, реакции на фоточувствителност и свръхчувствителност, включващи много редки случаи на ангиоедем и оток на лицето. Системни ефекти след локална употреба като хиперкалциемия или хиперкалциурия могат да се появят много рядко (виж т. 4.4).

Бетаметазон (като дипропионат)

Локални реакции могат да се наблюдават след локална употреба и особено при продължително прилагане, като включват атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, фоликулит, хипертрихоза, периорален дерматит, алергичен контактен дерматит, депигментация и милиарни мехурчета. Когато се лекува псориазис, може да има риск от генерализиран пустулозен псориазис.

Системните ефекти, вследствие локалното прилагане на кортикостероиди, са редки при възрастни, но те могат да бъдат тежки. Могат да се наблюдават потискане функцията на надбъбречните жлези, катаракта, инфекции и повишаване на вътреочното налягане, особено след продължително лечение. Системните ефекти се срещат по-често, когато лекарството е приложено под оклузивна превръзка (найлон, в кожни гънки), когато е приложено върху големи участъци и при продължително лечение (виж т. 4.4).

4.9. Предозиране

Използването над препоръчаната доза може да предизвика повишаване на серумното ниво на калция, което бързо се възстановява след прекратяване на лечението.



Прекалено дългата употреба на локални кортикостероиди може да потисне хипофизарно-надбъбречната функция, водеща до вторична надбъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. В такива случаи е показано симптоматично лечение. В случай на хронична токсичност лечението с кортикостероиди трябва да се спре постепенно.

Има съобщения, че поради неправилна употреба пациент с обширен еритродермичен псориазис, лекуван с 240 g Дайвобет маз седмично (максимална доза 100 g седмично) за 5 месеца, е развил синдром на Кушинг и пустулозен псориазис след рязко прекратяване на лечението.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антипсориазични средства за локална употреба, Калципотриол комбинация, АТС код D05AX52.

Калципотриол е аналог на витамин D. In vitro данни показват, че калципотриол индуцира диференциацията и потиска пролиферацията на кератиноцити. Това е негов предпологан основен механизъм на действие при псориазис.

Подобно на други локални кортикостероиди, бетаметазон дипропионат има противовъзпалителни, противосърбежни, съдосвиващи и имunosупресивни свойства без обаче да лекува основното заболяване. При прилагане под оклузивна превръзка ефектът може да се усилва в резултат на повишена прониквателна способност през роговия слой на кожата. В резултат на това ще се увеличи и честотата на нежеланите реакции. Механизмът на противовъзпалителната активност на локалните кортикостероиди по принцип не е изяснен.

Надбъбречният отговор към АСТН е определен чрез измерване на серумните нива на кортизола при пациенти, имащи едновременно обширен псориазис на скалпа и тялото, като се използват до 106 g седмично, комбинирано Ксамиол гел и Дайвобет маз. Гранично понижение на кортизолов отговор 30 минути след стимулиращ тест с адренкортикотропен хормон (АСТН) е наблюдавано при 5 от 32 пациента (15,6%), след 4 седмично лечение и при 2 от 11 пациента (18,2%), които са продължили лечението до 8 седмици. Във всички случаи, нивата на серумния кортизол са били нормални 60 минути след стимулиращия тест с адренкортикотропен хормон (АСТН). Няма доказателство за промяна на калциевия метаболизъм, наблюдаван при тези пациенти.

Ефикасността на употребата на Ксамиол гел, приложен веднъж дневно, е била проучена в две рандомизирани, двойнослепи, 8-седмични клинични изпитвания, включващи общо над 2900 пациенти с псориазис на скалпа поне с умерена тежест, според Глобаната Оценка на Изследователя (IGA) за тежест на заболяването. Сравнявани са били бетаметазон дипропионат под формата на гел, калципотриол под формата на гел и (в едно от проучванията) самият гел, всички, прилагани веднъж дневно. Резултатите от първоначалния критерий на отговор (липса или много лека активност на заболяването, според IGA в седмица 8) са показали, че Ксамиол гел е статистически значимо по-ефективен от препаратите, с които е сравняван. Резултатите за скоростта на началото на повлияване, основани върху подобна информация в седмица 2, също са показали че Ксамиол гел е статистически значимо по-ефективен от препаратите, с които е сравняван.



% пациенти с липса или много лека активност на заболяването	Ксамиол гел (n=1,108)	Бетаметазон дипропионат (n=1,118)	Калципотриол (n=558)	Гел (n=136)
Седмица 2	53.2%	42.8%	17.2% ¹	11.8% ¹
Седмица 8	69.8%	62.5%	40.1% ¹	22.8% ¹

¹ Статистически значимо по-малко ефективни от Ксамиол гел (P<0.001)

В друго рандомизирано, сляпо за изследователя клинично изпитване, включващо 312 пациенти с псориазис на скалпа с поне умерена тежест, според IGA, е проучвана употребата на Ксамиол гел, приложен веднъж дневно, сравнен с Дайвонекс дермален разтвор за глава, приложен два пъти дневно за 8 седмици. Резултатите от оценка на първоначалния критерий на отговор (липса или лека активност на заболяването, според IGA в седмица 8) са показали, че Ксамиол гел е статистически значимо по-ефективен от Дайвонекс дермален разтвор за глава.

% пациенти с липса или много лека активност на заболяването	Ксамиол гел (n=207)	Дайвонекс, скалп разтвор (n=105)
Седмица 8	68.6%	31.4%

¹ Статистически значимо по-малко ефективен от Ксамиол гел (P<0.001)

Рандомизирано, двойносляпо дългосрочно клинично изпитване, включващо 873 пациенти с псориазис на скалпа с поне умерена тежест (според IGA), е проучило употребата на Ксамиол гел, приложен веднъж дневно, сравнен с калципотриол под формата на гел. И двете лечения са били приложени веднъж дневно, с прекъсване, според изискванията, в продължение на 52 седмици. Нежеланите реакции, възможно свързани с дългосрочната употреба на кортикостероиди върху скалпа, са били наблюдавани от независима "заслепена" група от дерматолози. Между лекуваните групи не е установена разлика в процентите на пациентите, получили такива нежелани реакции (2.6% в групата с Ксамиол гел и 3.0% в групата с калципотриол; P = 0.73). Не е съобщено за случаи на атрофия на кожата.

5.2. Фармакокинетични свойства

Редовната употреба на калципотриол и бетаметазон дипропионат чрез локално приложения Ксамиол гел е сравнима с Дайвобет маз при плъхове и мини прасета. Клинични проучвания с белязана с радиоизотоп маз показват, че системната резорбция на калципотриол и бетаметазон от Дайвобет маз е по-малка от 1% от дозата (2.5 g), когато се прилага върху нормална кожа (625 cm²) в продължение на 12 часа. При прилагане върху псориазисни плаки и под оклузивна превръзка може да се увеличи резорбцията на локалните кортикостероиди.

При редовна употреба и двете активни съставки—калципотриол и бетаметазон дипропионат, се метаболизират бързо и екстензивно. Главният път на отделяне на калципотриол е чрез фекалиите (плъхове и мини прасета), на бетаметазон дипропионат—чрез урината (плъхове и мишки). Проучвания за разпределение в тъканите на плъхове с белязан с радиоизотоп калципотриол и бетаметазон дипропионат, респективно, показаха, че бъбреците и черния дроб имат най-високо ниво на радиоактивност.



Калципотриол и бетаметазон дипропионат са били под най-ниската граница на количествено определяне във всички кръвни проби на 34 пациенти, лекувани за 4 или 8 седмици и с Ксамиол гел и с Дайвобет маз за обширен псориазис, включващ тялото и скалпа. При някои от пациентите беше възможно да бъдат определени количествено един метаболит на калципотриол и един метаболит на бетаметазон дипропионат.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания с кортикостероиди при експериментални животни показаха данни за репродуктивна токсичност (фисура на твърдото небце, скелетни малформации). При проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове е установено, че продължителното орално приложение на кортикостероиди удължава бременността и удължава и затруднява раждането. Освен това е наблюдавано намаляване на преживяемостта на потомството, на телесното тегло и наддаването. Не е наблюдавано нарушение на фертилитета. Не е установено доколко това има практическо значение при хора.

Проучването за кожна канцерогенност с калципотриол при мишки не е показало определен риск за хора.

При проучване за фотоканцерогенност върху бели неокосмени мишки, повторно изложени на ултравиолетово облъчване и локално приложен разтвор на калципотриол в продължение на 40 седмици в дозови нива, съответстващи на 9,30 и 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ дневно (еквивалентни съответно на 0.25, 0.84, 2.5 пъти на максимално препоръчаната дневна доза за 60 kg на възрастен човек). Наблюдавано е намаляване на времето, необходимо на ултравиолетовото облъчване, да предизвика образуването на кожни тумори (статистически значимо само при мъжките животни), което показва, че калципотриол може да усилва ефекта на ултравиолетовото облъчване да предизвиква кожни тумори. В допълващо проучване мишки от същия вид са били повторно лекувани или с разтвор на калципотриол, или с калципотриол/бетаметазон гел, следвано от ултравиолетово облъчване и измерване на познатите клетъчни индикатори на кожната фотоканцерогенност. Това проучване е показало подобен ефект на усилване само на калципотриол върху фотобиологичния отговор на кожата, но не и ефект от комбинацията калципотриол/бетаметазон. Не е известно клиничното значение на тези изводи.

Не са провеждани проучвания с бетаметазон дипропионат за канцерогенност или фотоканцерогенност.

В проучване на локалната поносимост при зайци Ксамиол гел е причинил леко до средно раздразнение на кожата и леко преходно раздразнение на очите.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Течен парафин
Полиоксипропилен-15-стеарил етер
Хидрогенирано рициново масло
Бутилхидрокситолуен (E 321)
 α -Токоферол рацемат

6.2. Несъвместимости



При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

2 години.

След първото отваряне: 3 месеца.

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да не се замразява. Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленови бутилки с висока плътност с полиетиленов накрайник с ниска плътност и полиетиленова капачка на винт с висока плътност.

Видове опаковки: 15, 30, 60 и 2 x 60 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат налични на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S
(Leo Pharma A/S)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

