

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Talizon 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů (jako calcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas).

Pomocná látka se známým účinkem

Butylhydroxytoluen (E321) až 270 mikrogramů/g gelu.

Hydrogenovaný ricinový olej 16,7 mg/g gelu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Téměř čirý, bezbarvý až slabě šedobílý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lokální léčba psoriázy v kštici u dospělých. Lokální léčba lehkých až středně závažných ložisek psoriasis vulgaris na těle u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Talizon se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučovaná délka léčby jsou 4 týdny v kštici a 8 týdnů na místech mimo kštici. Pokud je nutné po této době pokračovat v léčbě nebo s ní znovu začít po této době, má léčba pokračovat až po lékařské kontrole a pod pravidelným lékařským dohledem.

Při používání léčivých přípravků s obsahem kalcipotriolu nemá maximální denní dávka přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla léčená léčivými přípravky s obsahem kalcipotriolu nemá být větší než 30 % (viz bod 4.4).

Při použití v kštici

Přípravkem Talizon je možné léčit všechna postižená místa v kštici. Na léčbu psoriázy v kštici obvykle postačuje množství mezi 1 g až 4 g denně (4 g odpovídají jedné čajové lžičce).

Zvláštní skupina pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Talizon u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo těžkými poruchami jaterní činnosti nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Talizon u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Údaje týkající se dospívajících ve věku 12 až 17 let, které jsou v současné době k dispozici, jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, nicméně není možné dát žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Kožní podání.

Gel se nemá aplikovat přímo na obličej nebo oči. V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci přípravku Talizon sprchovat nebo koupat, v případě použití v kštici se nedoporučuje si hned mýt vlasy. Gel má na pokožce zůstat během noci nebo během dne.

Použití tuby

Před použitím má být tuba protřepána a poté má být gel nanesen na postiženou oblast.

Po použití je třeba si umýt ruce.

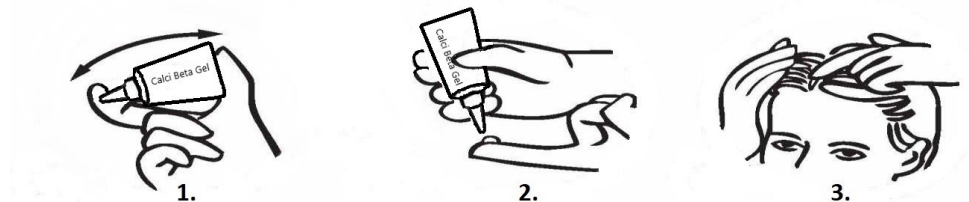
Pokyny pro správné použití

- Tento léčivý přípravek se má nanášet pouze na ložiska psoriázy a ne na kůži mimo ložiska psoriázy.
- Před použitím se má tuba protřepat a poté sejmout víčko.
- Gel se nanáší na čistý prst nebo přímo na místa postižená psoriázou.
- Tento léčivý přípravek se nanáší konečky prstů na postižená místa a jemně se vmasíruje, dokud není místo postižené psoriázou pokryté **tenkou** vrstvou gelu.
- Léčená plocha kůže se neobvazuje, těsně nezakrývá ani nezabaluje.
- Po použití přípravku Talizon je potřeba si dobře umýt ruce. Tím se předejde náhodnému zanesení gelu na jiná místa těla (zejména obličej, ústa a oči).
- Pokud se gel náhodou dostane na zdravou kůži v blízkosti psoriatické kůže, je potřeba jej otřít, dostane-li se příliš daleko.
- Pro dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci přípravku Talizon sprchovat nebo koupat.
- Po nanesení gelu se potřeba se vyhnout kontaktu s tkaninami, které se lehce zamastí (např. hedvábí).

Psoriáza ve vlasové části hlavy

- Před nanesením přípravku Talizon ve vlasové části hlavy je potřeba pročesat vlasy, aby se odstranily uvolněné šupiny. Hlava se má zaklonit, aby se Talizon nedostal do obličeje. Rozhrnutí vlasů před nanesením přípravku Talizon může pomoci. Talizon se nanáší konečky prstů na postižená místa a jemně se vmasíruje.

Umytí vlasů před nanesením přípravku Talizon není nutné.



Před použitím

Na koneček prstu

Gel se aplikuje přímo do

přípravku je potřeba tubu protřepat.

se nanese malé množství gelu.

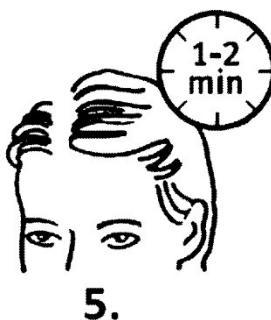
vlasové části pokožky, kde je pociťován zvýšený plak a vtírá se do pokožky.

V závislosti na postižené oblasti obvykle postačuje 1 – 4 g (až 1 čajová lžička).

Pro dosažení optimálního účinku se doporučuje nemýt si vlasy bezprostředně po nanesení přípravku Talizon. Talizon se nechá působit ve vlasové části hlavy přes noc nebo přes den. Při mytí vlasů po aplikaci přípravku mohou být užitečné následující pokyny:



Na suché vlasy se nanáší jemný šampón, zejména do těch oblastí, kam byl aplikován gel.



Před smytím se nechá šampón ve vlasové části hlavy po dobu několika minut.



Vlasy se oplachují jako obvykle.

Je-li zapotřebí, kroky č. 4-6 se zopakují jednou nebo dvakrát.

Doba léčby

- Gel se používá jednou denně. Může být pohodlnější používat gel večer.
- Obvyklá počáteční délka léčby jsou 4 týdny ve kštici a 8 týdnů na místech mimo kštici.
- Lékař může rozhodnout o jiné délce léčby.
- Lékař může rozhodnout o opakování léčby.
- Nepoužívá se více než 15 gramů během jednoho dne.

Používá-li však pacient jiné léky s obsahem kalcipotriolu, nesmí celkové množství léčivých přípravků obsahujících kalcipotriol překročit 15 gramů denně a léčená plocha nemá přesáhnout 30 % celkové plochy povrchu těla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Talizon je kontraindikován u erytrodermické, exfoliativní a pustulózní psoriázy.

Pro obsah kalcipotriolu je Talizon kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku (viz bod 4.4).

Pro obsah kortikosteroidu je Talizon kontraindikován při následujících stavech:

virové (např. herpes nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na endokrinní systém

Talizon obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. I během lokální léčby kortikosteroidy se kvůli systémové absorpci mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou obvyklé u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo ovlivnění metabolické stability diabetu mellitu.

Je nutno se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů. Je nutné se vyhnout aplikaci na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů, protože to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Ve studii u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kštici i na těle, kteří používali současně vysoké dávky kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu (aplikace do kštice) a kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g masti (na tělo), se projevilo po 4 týdnech léčby u 5 z 32 pacientů hraniční snížení kortizolové odpovědi na podání adrenokortikotropního hormonu (ACTH) (viz bod 5.1).

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Účinky na metabolismus vápníku

Kvůli obsahu kalcipotriolu se může při překročení maximální denní dávky (15 g) vyskytnout hyperkalcemie. Po přerušení léčby se sérový vápník normalizuje. V případě dodržování doporučení pro kalcipotriol je riziko hyperkalcemie minimální. Je nutno se vyhnout léčbě plochy větší než 30 % povrchu těla (viz bod 4.2).

Lokální nežádoucí účinky

Talizon obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy ve stejné léčené oblasti.

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Tento léčivý přípravek se nemá na tyto oblasti používat.

Pacient musí být poučen o správném použití léčivého přípravku, aby se vyhýbal aplikaci a náhodnému přenosu na obličej, do úst a do očí. Aby se zabránilo náhodnému zanesení do těchto míst, je nutné si po každé aplikaci umýt ruce.

Souběžné infekce kůže

Když jsou léze sekundárně infikovány, je nutno je léčit antimikrobiálně. Zhorší-li se však infekce, léčbu kortikosteroidy je nutno ukončit (viz bod 4.3).

Přerušování léčby

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Po přerušení léčby má proto pokračovat lékařský dohled.

Dlouhodobé použití

Při dlouhodobé léčbě existuje zvýšené riziko lokálních a systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V případě nežádoucích účinků spojených s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

Nehodnocené použití

Neexistují zkušenosti s použitím přípravku Talizon v případě kapkovité psoriázy.

Souběžná léčba a expozice UV záření

Kombinace kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g mast byla použita na psoriatické léze na těle v kombinaci s kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel na psoriatické léze ve kštici, ale zkušenosti s kombinací kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel s dalšími lokálními antipsoriatickými léčivými přípravky na stejném léčeném místě, jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově, nebo současně s fototerapií, jsou omezené.

Během léčby přípravkem Talizon se doporučuje lékařům, aby pacientům doporučili vyhýbat se nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Lokální kalcipotriol se má používat s UV zářením pouze v případě, že lékař ve spolupráci s pacientem rozhodne, že potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 5.3).

Nežádoucí účinky na pomocnou látku

Talizon obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic.

Talizon obsahuje pomocnou látku hydrogenovaný ricinový olej, který může způsobit kožní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Talizon nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití kombinace kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel u těhotných žen není dostatek údajů. Studie s glukokortikoidy na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií (méně než 300 ukončených těhotenství) neodhalila vrozené anomálie u dětí narozených ženám léčeným kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se Talizon může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos převáží případné riziko.

Kojení

Betamethason přechází do mateřského mléka, nicméně riziko nežádoucích účinků u dítěte se při terapeutických dávkách zdá být nepravděpodobné. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou žádné údaje. Při předepisování přípravku Talizon kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Talizon na pokožku prsou.

Fertilita

Studie účinku perorálního podávání kalcipotriolu nebo betamethason-dipropionátu potkanům neprokázaly poškození samčí či samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Talizon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad frekvencí výskytu nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze dat z klinických studií včetně poregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při léčbě je pruritus.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA tříd orgánových systémů (SOC) a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny počínaje nejčastěji hlášenými. V rámci každé skupiny frekvence se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí podle klesající závažnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Méně časté	Kožní infekce* Folikulitida
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersenzitivita
Poruchy oka	
Méně časté	Podráždění očí
Není známo	Rozmazané vidění**
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Pruritus
Méně časté	Exacerbace psoriázy Dermatitida Erytém Vyrážka*** Akné Pocit pálení kůže Pocit podráždění kůže Suchá kůže
Vzácné	Kožní strie Kožní exfoliace
Není známo	Změna barvy vlasů****
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Bolest v místě aplikace*****
Vzácné	Rebound fenomén

* Byly hlášeny kožní infekce včetně bakteriálních, plísňových a virových infekcí.

** Viz bod 4.4.

*** Byly hlášeny různé typy vyrážky jako například erytematózní a pustulózní vyrážka.

**** Bylo hlášeno přechodné zbarvení bílých a šedivých vlasů dožluta v místě aplikace.

***** Pálení v místě aplikace je zahrnuto v termínu bolest v místě aplikace.

Následující nežádoucí účinky jsou považovány za související s farmakologickou třídou kalcipotriolu, respektive betamethasonu:

Kalcipotriol

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a píchání, suchou kůži, erytém, vyrážku, dermatitidu, ekzém, zhoršení psoriázy, fotosenzitivitu a hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému.

Po lokálním podání se mohou velmi vzácně rozvinout systémové účinky způsobující hyperkalcemii nebo hyperkalciurii (viz. bod 4.4).

Betamethason (jako dipropionát)

Po lokálním podání, zejména při dlouhodobém používání, se mohou vyskytnout lokální reakce včetně atrofie kůže, teleangiektázií, strií, folikulitidy, hypertrichózy, periorální dermatitidy, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milií.

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy existuje riziko vzniku generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové reakce po lokálním použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné. Zejména po dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, dopady na metabolickou kontrolu diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku. Systémové reakce se vyskytují častěji při podání pod okluzi (plastová fólie, kožní záhyby), při aplikaci na velké plochy a při dlouhodobé léčbě (viz. bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi bezpečnostními profily u dospělé a dospívající populace.

Ve třech otevřených klinických studiích bylo léčeno celkem 216 dospívajících. Další podrobnosti týkající se těchto studií viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Používání vyšších, než doporučených dávek může způsobit zvýšení hladiny sérového kalcia, které se upraví po přerušení léčby. Symptomy hyperkalcemie zahrnují polyurii, zácpu, svalovou slabost, zmatenost a kóma.

Rozsáhlé dlouhodobé používání lokálních kortikosteroidů může potlačit hypofýzo-nadledvinové funkce, což vede k sekundární insuficienci nadledvin, která je obvykle reverzibilní. V těchto případech je indikována symptomatická léčba.

V případě chronické toxicity se musí léčba kortikosteroidy ukončovat postupně.

Bylo hlášeno, že u jednoho pacienta s rozsáhlou psoriatickou erythrodermií, nesprávně léčeného 240 g kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g mastí týdně (odpovídá denní dávce

přibližně 34 g) po dobu 5 měsíců (maximální doporučená denní dávka je 15 g), se rozvinul během léčby Cushingův syndrom a poté, po náhlém přerušení léčby, pustulózní psoriáza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika. Jiná antipsoriatika k lokální aplikaci, kalcipotriol, kombinace. ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamínu D. Údaje získané *in vitro* ukazují, že kalcipotriol indukuje diferenciaci a potlačuje proliferaci keratinocytů. Tento efekt představuje základní mechanismus jeho účinku v léčbě psoriázy.

Stejně jako ostatní lokální kortikosteroidy má betamethason-dipropionát protizánětlivé, antipruriginózní, vazokonstrikční a imunosupresivní účinky, ovšem bez léčení příčin onemocnění. Vyššího účinku lze dosáhnout okluzí díky zvýšené penetraci přes stratum corneum. Tím se ale zároveň zvyšuje výskyt nežádoucích účinků. Všeobecně je mechanismus protizánětlivé aktivity lokálních steroidů nejasný.

Odpověď nadledvin na ACTH byla stanovena měřením hladiny sérového kortizolu u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kšticí a na těle, kteří používali kombinaci kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel a kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g mast v dávce do 106 g týdně.

Hraniční snížení kortizolu po 30 minutách po podání ACTH bylo pozorováno u 5 z 32 pacientů (15,6 %) po 4 týdnech léčby a u 2 z 11 pacientů (18,2 %), u nichž léčba trvala 8 týdnů. Ve všech případech se sérové hladiny kortizolu znormalizovaly do 60 minut po podání ACTH. U sledovaných pacientů nebyly zaznamenány změny v metabolismu vápníku. Z hlediska suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny tato studie přináší určitý důkaz, že velmi vysoké dávky kombinace kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu a masti mohou mít mírný vliv na tuto osu.

Účinnost kombinace kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu podávaného jednou denně byla zjišťována ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, 8týdenních klinických studiích, zahrnujících celkem více než 2 900 pacientů s psoriázou v kšticí přinejmenším mírné závažnosti podle IGA (Investigator's Global Assessment of disease severity - Celkové hodnocení závažnosti onemocnění zkoušejícím). Porovnávaly se betamethason-dipropionát v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a (v jedné ze studií) samotné gelové vehikulum, při aplikaci jednou denně. Výsledky pro kritérium primární odpovědi (nepřítomné anebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že kombinace kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel byla statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčby. Hodnocení rychlosti nástupu založené na podobných údajích z 2. týdne rovněž ukázaly, že kombinace kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel je statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčby.

% pacientů s nepřítomnými anebo velmi mírnými projevy onemocnění	Betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel (n=1 108)	Betamethason-dipropionát (n=1 118)	kalcipotriol (n=558)	gelové vehikulum (n=136)
2. týden	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
8. týden	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel ($p < 0,001$)

Účinnost kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu podávaného jednou denně na místa mimo kšticí byla zjišťována v randomizované, dvojitě zaslepené, 8týdenní klinické studii, zahrnující celkem 296 pacientů s psoriasis vulgaris mírné nebo střední závažnosti podle IGA. Porovnávaly se betamethason-dipropionát v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a samotné gelové vehikulum, při aplikaci jednou denně. Primárním kritériem odpovědi bylo podle IGA „kontrolované onemocnění“ ve 4. a v 8. týdnu. Kontrolované onemocnění bylo definováno jako „čisté“ nebo „minimální onemocnění“ u pacientů se středně závažným onemocněním na počátku nebo „čisté“ u pacientů s mírným onemocněním na počátku. Procentuální změna v PASI (Psoriasis Severity and Area index- Závažnost psoriázy a index rozsahu) od počátku do 4. týdne a do 8. týdne byla sekundárním kritériem odpovědi.

% pacientů s kontrolovaným onemocněním	Betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel (n=126)	Betamethason-dipropionát (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	20,6 % ¹	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
8. týden	31,7 % ¹	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel ($p < 0,05$)

Průměrná procentuální redukce v PASI (SD)	Betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel (n=126)	Betamethason-dipropionát (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
8. týden	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel ($p < 0,05$)

Jiná randomizovaná, pro zkoušejícího zaslepená klinická studie, která zahrnovala 312 pacientů s psoriázou v kšticí přinejmenším střední závažnosti podle IGA, zkoumala účinnost kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu jednou denně v porovnání s přípravkem Daivonex Scalp aplikovaným dvakrát denně po dobu 8 týdnů. Výsledky pro kritérium primární odpovědi (nepřítomné nebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel byl statisticky významně účinnější než roztok Daivonex Scalp.

% pacientů s nepřítomnými nebo velmi mírnými projevy onemocnění	Betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel (n=207)	Daivonex Scalp roztok (n=105)
8. týden	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než betamethason-dipropionát a kalcipotriol gel ($p < 0,001$)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená dlouhodobá klinická studie, zahrnující 873 pacientů s psoriázou v kšticí přinejmenším střední závažnosti (podle IGA) zkoumala použití kombinace kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel ve srovnání s kalcipotriolem v gelovém vehikulu. Obě léčby byly podávány jednou denně, přerušovaně podle potřeby, po dobu 52 týdnů. Nežádoucí účinky

případně související s dlouhodobým používáním kortikosteroidů v kštici byly zjišťovány nezávislou, zaslepenou skupinou dermatologů. Mezi léčenými skupinami nebyly významné rozdíly v procentech pacientů udávajících tyto nežádoucí účinky (2,6 % ve skupině kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel a 3,0 % ve skupině kalcipotriolu; P=0,73). Nebyly zaznamenány žádné případy atrofie kůže.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, 8týdenní klinická studie zahrnující 283 pacientů (0155/2018) zkoumala účinnost použití přípravku Talizon jednou denně v léčbě mírné až středně závažné ložiskové psoriázy. Jako komparátory byly použity: samotné gelové vehikulum a kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel (Daivobet gel). Terapeutickou ekvivalenci přípravku Talizon s kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelem (Daivobet gel) lze vyvodit na základě ekvivalentní průměrné procentuální změny oproti výchozí hodnotě PASI ve 4. týdnu/dni 29 pro obě léčby. Superiorita přípravku Talizon ve srovnání s gelovým vehikulem byla prokázána na základě vyšší primární proměnné účinnosti průměrné procentuální změny oproti výchozí hodnotě PASI ve 4. týdnu/dni 29.

Relativní změna oproti výchozí hodnotě PASI [%] ve 4. týdnu/dni29	Talizon (n=123)	Daivobet (n=121)	Samotné vehikulum (n=39)
Průměr ± SE	-58,1 ± 2,2	-59,6 ± 2,3	-21,8 ± 4,2
95% CI	-62,5; -53,7	-64,42; -55,3	-30,0; -13,5
Průměrná odchylka ¹ ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Průměrná odchylka ¹ 95%-CI		-4,6; 7,9	-45,7; -27,0
Závěry ^{2,3}		Ekvivalence	Superiorita

¹ Rozdíl relativní změny oproti gelu Talizon stanovený jako Talizon gel minus gel Daivobet a Talizon gel minus gel vehikula

² Gely Talizon a Daivobet byly vyhodnoceny jako ekvivalentní, pokud je průměrná odchylka 95% - interval spolehlivosti zcela zahrnut do rozsahu ekvivalence -15% až +15%.

³ Byla vyhodnocena superiorita gelu Talizon proti gelu vehikula, pokud je horní hranice průměrného rozdílu 95% - interval spolehlivosti negativní, tj. nezahrnuje nulu.

Pediatrická populace

Kštice

Účinky na metabolismus vápníku byly zkoumány ve dvou nekontrolovaných otevřených studiích trvajících 8 týdnů se 109 dospívajícími ve věku 12 až 17 let s psoriázou v kštici, kteří používali kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel v dávce do 69 g týdně. Nebyly zaznamenány žádné případy hyperkalcemie a žádné klinicky významné změny obsahu vápníku v moči. Adrenální odpověď na podání ACTH byla měřena u 30 pacientů, pouze u jednoho pacienta došlo po podání ACTH po 4 týdnech léčby k mírnému, ale reverzibilnímu, poklesu hladiny kortizolu, bez klinických projevů.

Kštice a tělo

Účinky na metabolismus vápníku byly zkoumány v jedné nekontrolované otevřené studii trvající 8 týdnů se 107 dospívajícími ve věku 12 až 17 let s psoriázou v kštici a na těle, kteří používali kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel v dávce do 114,2 g týdně. Nebyly zaznamenány žádné případy hyperkalcemie a žádné klinicky významné změny obsahu vápníku v moči. Adrenální odpověď na podání ACTH byla měřena u 31 pacientů, u pěti pacientů došlo po podání ACTH k poklesu hladiny kortizolu, přičemž u dvou z těchto pěti pacientů došlo pouze k hraničním poklesům. U čtyř z těchto pacientů byl pozorován pokles po 4 týdnech léčby a u dvou pacientů byl pozorován pokles po 8 týdnech léčby, přičemž u jednoho pacienta došlo k poklesu v obou obdobích. Tyto případy byly mírné, bez klinických projevů, a reverzibilní.

5.2 Farmakokinetiké vlastnosti

U potkanů a miniprasátek je systémová expozice kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu z lokálně aplikovaného kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelu srovnatelná s kalcipotriolem + betamethasonem 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g mastí. Klinické studie s radioaktivně značenou mastí naznačují, že systémová absorpce kalcipotriolu a betamethasonu z kalcipotriolu + betamethasonu 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g masti je méně než 1 % dávky (2,5 g) při aplikaci na zdravou kůži (625 cm²) za 12 hodin. Aplikace na psoriatická ložiska a pod okluzivní obvazy může zvýšit absorpci lokálních kortikosteroidů. Absorpce poškozenou kůží je přibližně 24%.

Po systémové expozici jsou obě léčivé látky – kalcipotriol a betamethason-dipropionát – rychle a ve velkém rozsahu metabolizovány. Vazba na proteiny je přibližně 64%. Plazmatický eliminační poločas po intravenózní aplikaci je 5-6 hodin. Vzhledem k ukládání v kůži se počítá eliminace po dermální aplikaci v řádu dnů. Betamethason je metabolizován především v játrech, ale také v ledvinách na glukuronid a sulfátové estery. Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkani a miniprasátka), kdežto u betamethason-dipropionátu je to moč (potkani a myši). U potkanů ukázaly studie tkáňové distribuce s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethason-dipropionátem, že ledviny a játra vykazují nejvyšší hodnoty radioaktivity.

Ve všech vzorcích krve 34 pacientů, u kterých byla po dobu 4 nebo 8 týdnů léčena rozsáhlá psoriáza postihující tělo a kštici současně kalcipotriolem + betamethasonem 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gelem a kalcipotriolem + betamethasonem 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g mastí, byly kalcipotriol a betamethason-dipropionát pod dolní hranicí měřitelnosti. U některých pacientů byl měřitelný jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betamethason-dipropionátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy na zvířatech vykazovaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, malformace kostry). Ve všech studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla zjištěna prodloužená březost a prodloužený a těžký porod. Navíc byl pozorován pokles přežívání potomstva, snížení tělesné hmotnosti a nižší přírůstek tělesné hmotnosti. Nedošlo k žádnému snížení fertility. Význam pro člověka není znám.

Studie dermální kancerogenity kalcipotriolu u myši a perorální kancerogenity u potkanů neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie foto(ko)kancerogenity na myších naznačují, že kalcipotriol může posílit účinek UV záření na tvorbu kožních nádorů.

Studie dermální kancerogenity u myši a perorální kancerogenity u potkanů neodhalila žádné zvláštní riziko betamethason-dipropionátu pro člověka. S betamethason-dipropionátem nebyla provedena žádná studie fotokancerogenity.

Kalcipotriol + betamethason 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g gel způsobil mírnou až středně závažnou iritaci kůže a mírné přechodné podráždění očí ve studii lokální snášenlivosti u králíků.

Studie hodnotící riziko pro životní prostředí ukázaly, že betamethason může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý parafin
Stearopolypropylenglykol
Hydrogenovaný ricinový olej
Butylhydroxytoluen (E321)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.
Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před chladem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE tuba válcovitého tvaru s bílým PP šroubovacím uzávěrem. Tuba je uložena v krabičce.

Velikosti balení:
Jedna tuba s 30 g.
Jedna tuba s 60 g.
Vícečetná balení s 60 g (2 tuby po 30 g) a 120 g (2 tuby s 60 g).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek představuje riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:
Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Strasse 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

46/165/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2021