Fachinformation

SmPC - DE - Xamiol Gel - Art46

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xamiol 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Butylhydroxytoluol (E321) 160 Mikrogramm/g Gel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
Ein beinahe transparentes, farbloses bis leicht cremefarbenes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der Psoriasis der Kopfhaut bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Xamiol sollte 1-mal täglich auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen. Sollte es erforderlich sein, die Behandlung danach fortzusetzen oder wieder aufzunehmen, kann dies nach ärztlicher Untersuchung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die Calcipotriol enthalten, sollte die maximale Tagesdosis 15 g nicht überschreiten. Die insgesamt mit Calcipotriol behandelte Hautfläche sollte 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Es können alle betroffenen Areale der Kopfhaut mit Xamiol behandelt werden. Meist reicht eine Menge von 1 g bis 4 g täglich zur Behandlung der Kopfhaut aus (4 g entspricht einem Teelöffel voll).

Spezielle Patientengruppen
Nieren- und Lebererkrankungen
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Xamiol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Xamiol bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den

Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Die Flasche soll vor Gebrauch geschüttelt und Xamiol auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden. Xamiol® darf nicht direkt auf dem Gesicht oder an den Augen angewendet werden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Xamiol die Haare zu waschen. Xamiol sollte über Nacht oder am Tag auf der Kopfhaut verbleiben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Xamiol ist kontraindiziert bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis.

Xamiol enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Xamiol kontraindiziert bei:
virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hautmanifestationen von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae atrophicae, Fragilität der Hautvenen, Ichthyose, Acne vulgaris, Acne rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem
Xamiol enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide auf der Kopfhaut vermieden werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, wie z. B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus, können auch, bedingt durch systemische Resorption, nach topischer Anwendung auftreten. Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie mit Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper wurden diese mit einer Kombination aus hoch dosiertem Xamiol (Anwendung auf der Kopfhaut) und hoch dosierter Daivobet Salbe (Anwendung auf dem Körper) behandelt. Hierbei kam es bei 5 von 32 Patienten nach 4-wöchiger Behandlung zu einer grenzwertigen Abnahme der Kortisolantwort im ACTH (adrenokortikotropes Hormon)-Belastungstest (siehe Abschnitt 5.1).

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus
Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol kann eine Hyperkalzämie auftreten, wenn die maximale Tagesdosis (15 g) überschritten wird. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die Empfehlungen zur Anwendung von Calcipotriol eingehalten werden.

Die Behandlung von mehr als 30 % der Körperoberfläche sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen
Xamiol enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden.
Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel sollte nicht auf diesen Stellen angewendet werden. Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen
Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung
Während der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis oder eines „Rebound-Effekts“ nach Beendigung der Behandlung. Daher sollte die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung
Bei Langzeitanwendung besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Bei Nebenwirkungen, die aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung
Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Xamiol bei Psoriasis guttata vor.

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung
Daivobet Salbe zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf dem Körper wurde kombiniert mit Xamiol zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf der Kopfhaut angewendet. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Kombination von Xamiol und anderen topischen Antipsoriatika auf denselben Körperbereichen, systemisch angewendeten Antipsoriatika oder Phototherapie vor.

Während der Behandlung mit Xamiol sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden. Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte Reaktionen auf sonstige Bestandteile
Xamiol enthält Butylhydroxytoluol (E321) als sonstigen Bestandteil, das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Xamiol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Glukokortikoiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), eine Anzahl epidemiologischer Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren

Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Xamiol® während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit
Betamethason geht in die Muttermilch über, aber in therapeutischen Dosen erscheinen Nebenwirkungen beim Säugling unwahrscheinlich. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Xamiol soll stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden.

Fertilität
Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xamiol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien, einschließlich Sicherheitsstudien nach Zulassung, und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung ist Pruritus.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis <1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis <1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100)	Hautinfektion* Follikulitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Überempfindlichkeit
Augenerkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)	Augenreizung
Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig (≥ 1/100 bis <1/10)	Pruritus
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)	Exazerbation einer Psoriasis Dermatitis Erythem Hautausschlag*** Akne

	Gefühl von Brennen auf der Haut Hautirritation trockene Haut
Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Striemenbildung auf der Haut Abschälen der Haut
Nicht bekannt	Änderungen der Haarfarbe****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100)	Schmerzen am Verabreichungsort*****
Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Rebound Effekt

* Hautinfektionen, einschließlich bakterielle, Pilz- und virale Infektionen der Haut wurden berichtet.
** Siehe Abschnitt 4.4
*** Verschiedene Arten von Ausschlägen, wie z. B. exfoliative, populäre und pustuläre Ausschläge wurden berichtet.
**** bei weißem oder grauem Haar wurde über vorübergehende Farbveränderungen an der Anwendungsstelle hin zu gelblich berichtet.
***** Schmerzen am Verabreichungsort beinhaltet Brennen am Verabreichungsort.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:

Calcipotriol
Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Anwendungsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzeme, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem.
Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat)
Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.
Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis.

Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Sicherheitsprofile zwischen Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet.
In drei offenen klinischen Studien wurden insgesamt 216 Jugendliche behandelt.
Für weitere Angaben zu den Studien, siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Die Symptome einer Hyperkalzämie beinhalten Polyurie, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.
Eine übermäßig lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit der Folge einer sekundären, üblicherweise reversiblen Insuffizienz der Nebennierenrinde führen. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.
Bei Auftreten chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung ausschleichend zu beenden.

Infolge eines massiven Missbrauchs von Daivobet Salbe bei einem Patienten mit ausgeprägter erythrodermischer Psoriasis kam es unter einer wöchentlichen Dosis von 240 g (entsprechend einer täglichen Dosis von etwa 34 g) über einen Zeitraum von 5 Monaten (die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 15 g) zu einem Cushing-Syndrom während der Behandlung und anschließend einer pustulären Psoriasis nach abruptem Therapieabbruch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen.
ATC Code: D05AX52

Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon. In vitro-Daten zeigen, dass Calcipotriol die Differenzierung von Keratinozyten induziert und die Proliferation inhibiert. Die wird als Grund für die antipsoriatische Wirkung angenommen.

Betamethasondipropionat hat, wie andere topische Glukokortikoide, antiinflammatorische, antipruritische, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusion kann die Wirkung aufgrund einer erhöhten Penetration durch das Stratum corneum verstärkt sein und zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Allgemein ist der antiinflammatorische Wirkmechanismus von topischen Kortikosteroiden unklar.

Die Reaktion der Nebenniere auf ACTH wurde bei Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper unter Behandlung mit einer Wochendosis von bis zu 106 g als Kombination aus Xamiol Gel und Daivobet Salbe anhand der Messung des Serumkortisols bestimmt. Eine grenzwertige Abnahme der Kortisolantwort 30 Minuten nach einem ACTH-Belastungstest wurde bei 5 von 32 Patienten (15,6 %) nach 4-wöchiger Behandlung beobachtet und bei 2 von 11 Patienten (18,2 %), welche die Behandlung bis auf insgesamt 8 Wochen fortsetzten. In allen Fällen waren die Serumkortisolspiegel 60 Minuten nach ACTH-Belastungstest normal. Es gab bei diesen Patienten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels. Aus dieser Studie ergeben sich daher Hinweise, dass sehr hohe Dosierungen von Xamiol Gel bzw. Daivobet Salbe eine schwache Wirkung bezüglich einer Minderung der Ansprechbarkeit der Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können.

Die Wirksamkeit von Xamiol bei einmal täglicher Anwendung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen klinischen Studien mit insgesamt mehr als 2.900 Patienten untersucht, die gemäß der globalen Beurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) eine mindestens leicht ausgeprägte Kopfhautpsoriasis aufwiesen. Die Vergleichsmedikationen waren Betamethasondipropionat in der Gelgrundlage, Calcipotriol in der Gelgrundlage und (in einer der Studien) die wirkstofffreie Gelgrundlage allein. Alle Medikationen wurden einmal täglich angewendet. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Xamiol statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkeintritts, die sich auf ähnliche Daten nach 2 Wochen stützen, zeigten, dass Xamiol statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen.

% der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung	Xamiol (n=1.108)	Betamethason-dipropionat (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Gelgrundlage (n=136)
Woche 2	53,2 %	42,8 %[1]	17,2 %[1]	11,8 %[1]
Woche 8	69,8 %	62,5 %[1]	40,1 %[1]	22,8 %[1]

[1] Statistisch signifikant geringere Wirkung als Xamiol (p<0,001)

In einer weiteren randomisierten klinischen und für den Prüfarzt verblindeten Studie, an der 312 Patienten mit gemäß IGA zumindest mäßig ausgeprägter Kopfhautpsoriasis teilnahmen, wurde die bis zu 8-wöchige einmal tägliche Anwendung von Xamiol mit der zweimal täglichen Anwendung von Daivonex Lösung für die Kopfhaut verglichen. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Xamiol statistisch signifikant wirksamer war als Daivonex Lösung für die Kopfhaut.

% der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung	Xamiol (n=207)	Daivonex Lösung für die Kopfhaut (n=105)
Woche 8	68,6 %	31,4 %[1]

[1] Statistisch signifikant geringere Wirkung als Xamiol (p<0,001)

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Langzeitstudie mit 873 Patienten, die an Kopfhautpsoriasis von zumindest mäßiger (gemäß IGA) Ausprägung litten, wurde die Anwendung von Xamiol im Vergleich zu Calcipotriol in der Gelgrundlage untersucht. Beide Behandlungen wurden einmal täglich, bei Bedarf intermittierend, über bis zu 52 Wochen angewendet. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auf der Kopfhaut verbunden waren, wurden von einem unabhängigen, verblindeten Stab von Dermatologen dokumentiert. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen solche unerwünschten Ereignisse auftraten (2,6 % in der Xamiol Gruppe und 3 % in der Calcipotriol Gruppe; p=0,73). Es wurden keine Fälle von Hautatrophie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Kopfhaut

Die Auswirkungen auf den Kalzium-Metabolismus wurden in zwei nicht-kontrollierten, offenen, 8-wöchigen Studien, mit insgesamt 109 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Kopfhaut-Psoriasis, die bis zu 69 g Xamiol Gel pro Woche angewendet haben, untersucht. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie oder klinisch relevante Veränderungen der Urin-Kalziumkonzentration berichtet. Die Reaktion auf eine ACTH Stimulation der Nebennieren wurde in 30 Patienten gemessen. Dabei zeigte ein Patient nach 4-wöchiger Behandlung eine verminderte Kortison-Reaktion auf die ACTH Stimulation, die leicht, ohne klinische Manifestationen und reversibel war.

Kopfhaut und Körper

Die Auswirkungen auf den Kalzium-Metabolismus wurden in einer nicht-kontrollierten, offenen, 8-wöchigen Studie, mit 107 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Psoriasis an Kopfhaut und Körper, die bis zu 114,2 g Xamiol Gel pro Woche angewendet haben, untersucht. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie oder klinisch relevanten Veränderungen der Urin-Kalziumkonzentration berichtet. Die Reaktion der Nebenniere auf die Verabreichung von ACTH wurde in 31 Patienten gemessen. Dabei zeigten 5 Patienten eine verminderte Kortisol-Reaktion auf die ACTH Stimulation, wobei 2 der 5 Patienten nur eine grenzwertige Reduktion zeigten. Bei 4 Patienten zeigte sich die Reduktion nach 4-wöchiger Behandlung, bei 2 Patienten zeigte sich die Reduktion nach 8 Wochen einschließlich eines Patienten, der eine Reduktion nach beiden Perioden zeigte. Dies waren leichte Ereignisse, ohne klinische Manifestationen und reversibel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Versuche mit Ratten und Minischweinen haben ergeben, dass die systemische Resorption von topisch angewendetem Xamiol Gel mit der von Daivobet Salbe vergleichbar ist. Klinische Studien mit radioaktivmarkierter Salbe zeigten, dass die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethason nach Applikation auf gesunder Haut (625 cm^2) und einer Anwendungsdauer von 12 Stunden unter 1 % der Dosis (2,5 g) liegt. Die Applikation auf Psoriasis-Plaques und unter Okklusivverbänden kann die Resorption topischer Kortikosteroide erhöhen. Die Resorption bei geschädigter Haut liegt bei ca. 24 %.

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethasondipropionat – rasch und umfassend metabolisiert. Die Protein-Bindung liegt bei ca. 64 %. Die Halbwertszeit zur Eliminierung aus dem Plasma nach intravenöser Anwendung liegt bei 5 – 6 Stunden. Aufgrund von Depotbildung in der Haut erfolgt die Elimination nach topischer Anwendung innerhalb einiger Tage. Betamethason wird vor allem in der Leber aber auch in den Nieren zu Glucuronid und Sulphat-Estern metabolisiert. Calcipotriol wird hauptsächlich über den Stuhl (Ratte und Minischwein) und Betamethasondipropionat mit dem Urin (Ratte und Maus) ausgeschieden. In Studien an Ratten zur Gewebeverteilung von radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethasondipropionat zeigten sich die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.

Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat waren in allen Blutproben von 34 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis der Kopfhaut und des Körpers, die über 4 bzw. 8 Wochen mit Xamiol Gel und Daivobet Salbe behandelt worden waren, unter der Nachweisgrenze. Bei einigen Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und Betamethasondipropionat nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit Kortikosteroiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettmissbildungen). In Reproduktionstoxizitätsstudien kam es bei Ratten nach langzeitiger oraler Kortikosteroidgabe zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwerter Geburt. Weiterhin waren bei den Nachkommen eine erhöhte Sterblichkeitsrate, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie von Calcipotriol bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ergebnisse aus Photo(co)kanzerogenitäts-Studien an Mäusen können als Hinweis gewertet werden, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung bezüglich der Entstehung von Hauttumoren verstärken könnte.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Risiken von Betamethasondipropionat für den Menschen erkennen. Mit Betamethasondipropionat wurde keine Photokarzinogenitätsstudie durchgeführt.

In Studien zur lokalen Verträglichkeit bei Kaninchen führte Xamiol zu einer leicht bis mäßig ausgeprägten Hautirritation und einer geringfügigen, vorübergehenden Augenreizung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxypropylen)
Hydriertes Rizinusöl

Butylhydroxytoluol (E321)
all-rac-alpha-Tocopherol

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern. Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus HD-Polyethylen mit Tubenauslass aus LD-Polyethylen und Schraubdeckel aus HD-Polyethylen. Die Flaschen sind in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen: 15 g, 30 g, 60 g und 2x60 g.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

Örtlicher Vertreter:
LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102 / 201-0
Telefax: 06102 / 201-200
www.leo-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

71559.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Dez. 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Aug. 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig