

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Salbetan przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Łuszczyca jest chorobą o charakterze zapalnym, a pod niektórymi względami także autoimmunologiczną przewlekłą chorobą skóry. Zarówno keratynocyty jak i leukocyty biorą czynny udział w immunopatogenezie tej choroby [Uva, L. 2012]. Uważa się, że choroba ta stanowi podłoże kilku powszechnie występujących zapalnych proliferacyjnych chorób skóry, które wykazują odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami [Hammarstrom, S. 1977].

Łuszczyca charakteryzuje się triadą objawów występujących w obrębie skóry: zaczerwienieniem, naciekami i łuskami. Takie same objawy kliniczne występują także w obrębie owłosionej skóry głowy. W zależności od etapu przebiegu choroby oraz obszaru, który obejmuje, może dominować jeden z wymienionych objawów. Zgodnie z ostatnimi badaniami, do 70% pacjentów może doświadczać również świądu.

Łuszczyca jest powszechnie występującym przewlekłym zaburzeniem skórny dotychczas w przybliżeniu 2% zachodniej populacji. Zarówno na początku jak w trakcie trwania choroby, najczęstszym miejscem występowania zmian chorobowych jest owłosiona skóra głowy. W praktyce, 50% do 80% pacjentów z łuszczycą zgłasza łuszczycę owłosionej skóry głowy lub jednocześnie występującą łuszczycę owłosionej skóry głowy i ciała [Papp, K. 2007, Wozel, G. 2011, AWMF 2009].

Palenie, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) i stresujące wydarzenia życiowe należą do czynników ryzyka łuszczycy [Naldi L, 2005], jednak pojawienie się tej choroby może być również związane z przyjmowaniem leków [Tsankov N, 2012]. Poza tym w przypadku łuszczycy istotną rolę odgrywa czynnik dziedziczny [Krüger G, 2005].

Chociaż nie jest znany lek na łuszczycę, jest wiele możliwości leczenia. Środki do miejscowego stosowania (zawierające kortykosteroidy, kwas salicylowy oraz analogi witaminy D) są zazwyczaj wybierane w przypadku łagodnego przebiegu choroby, fototerapia – w przypadku średnio nasilonej choroby, a ogólnoustrojowe środki (takie jak metotreksat, cyklosporyna, hydroksykarbamid, fumarany i retinoidy), jak również przeciwciała monoklonalne (np. efalizumab) – w przypadku ciężkiego przebiegu choroby [Rustin MH, 2012], [Menter A, 2007], [Dogra, 2013].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W dawkach farmakologicznych, kortykosteroidy są stosowane przede wszystkim ze względu na ich właściwości przeciwzapalne i (lub) hamujące układ immunologiczny. Kortykosteroidy stosowane na skórę, takie jak betametazonu dipropionian są skuteczne w leczeniu różnych dermatoz ze względu na działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i zwężające naczynia krwionośne.

Kwas salicylowy stosuje się miejscowo w leczeniu stanów przebiegających z nadmiernym rogowaceniem i łuszczeniem skóry, ponieważ jego keratolityczne działanie ułatwia wnikanie kortykosteroidu. Poprzez działanie keratolityczne, kwas salicylowy pomaga usunąć łuski i ułatwia przenikanie kortykosteroidów stosowanych na skórę do jej głębszych warstw. Kwas salicylowy może być pomocny w przypadku nadmiernego rogowacenia, np. zrogowaciałych łusek w łuszczycy [Guenther L.C. 2004].

Skojarzenie tych substancji poparte jest dowodami klinicznymi o długoletniej historii.

Badania innych miejscowo stosowanych kortykosteroidów, np. 17-walerianianu hydrokortyzonu, wykazały, że kwas salicylowy zwiększa skuteczność kortykosteroidów poprzez ułatwienie ich przenikania do skóry.

Korzyści ze skojarzenia substancji dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego (Diprosalic[®] roztwór) w porównaniu do dipropionianu betametazonu stosowanego w monoterapii zostały podsumowane w 1983 roku [Nolting, S. 1983]:

- szybki początek wstępnej poprawy klinicznej,
- natychmiastowy początek łuszczenia się i zmniejszenie świądu oraz stanu zapalnego,
- możliwość szybszego działania kortykosteroidu [Nolting, S. 1983].

Ponadto produkt złożony jest wygodny dla pacjentów, ponieważ mogą oni stosować tylko jeden, zamiast dwóch lub więcej produktów [Guenther, L.C. 2004].

Dlatego uzasadnieniem dla stosowania produktu złożonego jest fakt, że współdziałanie farmakologiczne oraz farmakokinetyczne prowadzi do zwiększonej skuteczności w porównaniu z pojedynczymi składnikami. Uważa się, że połączenie leków powoduje, że pacjenci lepiej stosują się do zaleceń dotyczących dawkowania leku, ze względu na większą wygodę stosowania.

VI.2.3 *Niewiadome związane z korzyściami z leczenia*

Brak danych klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią. Brak danych klinicznych na temat stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy u pacjentów poniżej 18 lat.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Nadwrażliwość	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu miejscowych kortykosteroidów należą: podrażnienie skóry, pieczenie skóry, świąd i uczulenie.</p> <p>W przypadku stosowania miejscowych kortykosteroidów może również wystąpić zapalenie skóry wokół ust oraz alergiczne, kontaktowe zapalenie skóry.</p>	Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Wtórne zakażenia lub zaostrzenie istniejących zakażeń (wirusowych, pasożytniczych, grzybiczych)	<p>Podczas leczenia dużych powierzchni skóry lub stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi może dojść do ogólnoustrojowego wchłaniania miejscowo stosowanych kortykosteroidów i kwasu salicylowego.</p> <p>Kortykosteroidy hamują układ odpornościowy, dlatego przebieg choroby może się zaostrzyć.</p>	<p>Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy, jeśli u pacjenta występują pewne choroby wywołane przez wirusy (np. ospa wietrzna, opryszczka) lub choroby wywołane przez bakterie (takie jak gruźlica skóry, róża, zmiany skórne w przebiegu kiły);</p> <p>Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy, jeśli u pacjenta występują bakteryjne lub grzybicze zakażenia skóry, o ile nie są odpowiednio leczone;</p>
Długotrwałe leczenie dzieci oraz dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby	<p>Biorąc pod uwagę stosunkowo małą ilość substancji wchłanianą do krwioobiegu, zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powinny mieć dużego znaczenia/wpływu.</p> <p>Niemniej jednak wchłanianie miejscowo stosowanych kortykosteroidów i kwasu</p>	Ze względu na zawartość glikokortykosteroidu i kwasu salicylowego, nie należy stosować leku u dzieci dłużej niż 1 tydzień i (lub) na dużą powierzchnię skóry (więcej niż 10%

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	<p>salicylowego do organizmu może być zwiększone podczas leczenia dużych powierzchni skóry lub długotrwałego stosowania.</p> <p>Dlatego w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (np. z koniecznością przeprowadzania dializ) i wątroby nie można wykluczyć ich negatywnego wpływu.</p> <p>Dzieci są bardziej podatne niż dorośli na działania niepożądane wywołane przez glikokortykosteroidy ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała.</p>	<p>powierzchni ciała).</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p>
<p>Działania niepożądane spowodowane ogólnoustrojowym wchłanianiem substancji, takie jak zahamowanie czynności kory nadnerczy, zespół Cushinga</p>	<p>Chociaż występują one rzadko, ogólnoustrojowe powikłania powstałe na skutek wchłaniania miejscowych kortykosteroidów, mogą pojawić się jako zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, hiperglikemia, zahamowanie wzrostu u dzieci i martwica głowy kości udowej. Osteoporoza jest często wymieniana jako jedno z działań niepożądanych występującym po długotrwałym leczeniu miejscowymi glikokortykosteroidami.</p> <p>Działania niepożądane, np. zahamowanie czynności kory nadnerczy, które zgłaszano po ogólnoustrojowym stosowaniu kortykosteroidów, mogą wystąpić również po leczeniu miejscowym, szczególnie u dzieci i młodzieży, ze względu na ryzyko ogólnoustrojowego wchłaniania miejscowo stosowanych kortykosteroidów lub kwasu salicylowego w przypadku długotrwałego stosowania na duże powierzchnie skóry lub stosowania pod</p>	<p>Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy pod opatrunkami okluzyjnymi (np. plastrami).</p> <p>Nie zaleca się stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy na duże powierzchnie ciała ani przez dłuższy czas, ponieważ istnieje wtedy zwiększone ryzyko działań niepożądanych.</p> <p>Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy na duże powierzchnie ciała U</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	<p>opatrunkami okluzyjnymi.</p> <p>Nadmierne stosowanie miejscowych kortykosteroidów (przewlekłe lub nieprawidłowe stosowanie) może powodować zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co prowadzi do wtórnej niewydolności kory nadnerczy i wystąpienia objawów hiperkortyzolizmu, np. zespołu Cushinga.</p> <p>Ostre objawy hiperkortyzolizmu (np. księżycowata twarz) są w dużym stopniu odwracalne.</p>	<p>dzieci, maksymalny obszar, na który stosowany jest produkt, nie powinien być większy niż 10% powierzchni ciała.</p> <p>Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy pod materiałami nieprzepuszczającymi powietrza i wody, w tym bandażami, opatrunkami i ubraniami słabo przepuszczającymi powietrze lub pieluszkami.</p> <p>Należy stosować najmniejszą, jak to możliwe, ilość roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy, szczególnie u dzieci.</p> <p>Roztwór zawierający betametazon i kwas salicylowy należy stosować tylko tak długo, jak jest to konieczne do wystąpienia poprawy stanu skóry. Czas stosowania leku u dorosłych nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. U dzieci nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
		salicylowy dłużej niż 1 tydzień.
Działania niepożądane w obrębie skóry, np. zanik skóry, rozstępy skórne, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry	<p>Działania niepożądane w obrębie skóry są liczne i nierzadkie. Zanik skóry, rozstępy skóry i zaburzone bliznowacenie są najczęstszymi z nich. Może również wystąpić nadmierne owłosienie (nieprawidłowy wzrost włosów na ciele), trądzik steroidowy, zapalenie skóry wokół ust, rumień (zaczerwienienie skóry) i teleangiektazje (małe, rozszerzone naczynia krwionośne blisko powierzchni skóry). Rumień i teleangiektazje wraz z zanikiem skóry mogą prowadzić do trwałego posteroïdowego czerwonego zabarwienia skóry. Przebarwienia skóry są rzadsze niż wymienione powyżej działania niepożądane. Może wystąpić kontaktowe zapalenie skóry.</p> <p>Kwas salicylowy jest łagodnym środkiem drażniącym i stosowanie produktów zawierających kwas salicylowy może powodować zapalenie skóry lub alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.</p>	Jeśli podczas stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy wystąpi podrażnienie skóry lub uczulenie, należy przerwać stosowanie leku.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Zatrucie salicylanami, szczególnie u dzieci	Nadmierne stosowanie produktów do stosowania miejscowego zawierających kwas salicylowy może prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia salicylanami (dzwonienie w uszach z utratą słuchu, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, suchość i podrażnienie błon śluzowych).
Jaskra lub zaćma, szczególnie w przypadku stosowania w okolicy oczu	Tak jak w przypadku stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jaskra może wystąpić także po stosowaniu miejscowych glikokortykosteroidów (np. po stosowaniu dużych dawek, długotrwałym stosowaniu na duże powierzchnie, pod opatrunkami okluzyjnymi lub stosowaniu na skórę wokół oczu).

Brakujące informacje

Ryzyko	Wiadomo, że...
Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p>Brak wystarczających danych na temat stosowania miejscowych kortykosteroidów u kobiet w ciąży. Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Podczas długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów u kobiet w ciąży nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu lub uszkodzeń u nienarodzonego dziecka.</p> <p>Nie wiadomo, czy po miejscowym podawaniu kortykosteroidy wchłaniają się w stopniu prowadzącym do występowania ich w wykrywalnych ilościach w mleku ludzkim.</p> <p>W badaniach na kilku gatunkach zwierząt salicylany wykazywały działanie uszkodzające płody, jednakże nie ma jednoznacznych danych epidemiologicznych świadczących o zwiększonym ryzyku wad wrodzonych u ludzi, spowodowanych przez tę substancję czynną.</p> <p>Kwas salicylowy może być w znacznym stopniu wchłaniany przez skórę i jest wydzielany do mleka ludzkiego. Do tej pory brak doniesień o szkodliwym wpływie na dziecko.</p>
Stosowanie u pacjentów poniżej 18 lat	<p>Roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy nie należy stosować u noworodków i małych dzieci.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy u dzieci, ponieważ może wystąpić zwiększone wchłanianie glikokortykosteroidu i kwasu salicylowego ze względu na właściwości skóry dzieci. Podczas stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy u dzieci nie należy przekraczać dawki dobowej kwasu salicylowego wynoszącej 0,2 g. U dzieci, maksymalna powierzchnia skóry, na którą stosowany jest produkt, nie może być większa niż 10% powierzchni ciała.</p> <p>Dzieci, bardziej niż dorośli, są narażone na różne działania niepożądane ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała. U dzieci leczonych miejscowymi kortykosteroidami odnotowano zahamowanie czynności osi</p>

Ryzyko	Wiadomo, że...
	<p>podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.</p> <p>Zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dzieci objawia się małym stężeniem kortyzolu w osoczu oraz brakiem odpowiedzi na pobudzenie przez ACTH.</p> <p>Zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego objawia się jako uwypuklenie ciemiączka, ból głowy i obustronne obrzęki tarcz nerwu wzrokowego.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, nie należy stosować u dzieci roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy dłużej niż 1 tydzień oraz na obszary większe niż 10% powierzchni ciała.</p>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy – ten lek nie podlega dodatkowym środkom minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy – nie planuje się dodatkowych środków po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Tabela 1. Główne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
1.0	14.05.2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Choroby pochodzenia wirusowego Choroby pochodzenia bakteryjnego Grzybicze zakażenia skóry Reakcje poszczepienne Nadwrażliwość Podrażnienie skóry lub uczulenie Zahamowanie czynności kory nadnerczy Zespół Cushinga	Pierwsza wersja planu zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
		<p>Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe Zaburzenia czynności wątroby Opóźnienie wzrostu Zmniejszenie masy ciała Niewydolność nerek</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> Brak</p> <p><u>Brakujące informacje:</u> Dane kliniczne na temat bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p>	
1.1	17.11.2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Nadwrażliwość Stosowanie w przypadku chorób pochodzenia wirusowego Długotrwałe leczenie dzieci oraz dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby Choroby pochodzenia bakteryjnego Grzybicze zakażenia skóry Reakcje poszczepienne Podrażnienie skóry lub uczulenie Zespół Cushinga Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe Zaburzenia czynności wątroby Opóźnienie wzrostu Zmniejszenie masy ciała Niewydolność nerek</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> Zahamowanie czynności kory nadnerczy Działania niepożądane spowodowane ogólnoustrojowym wchłanianiem Działania niepożądane w obrębie skóry, np. zanik skóry, rozstępy skórne, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry Przedawkowanie prowadzące do zahamowania czynności osi przysadki-kora nadnerczy (powodujące np. zespół Cushinga) i zatrucia salicylanami</p> <p><u>Brakujące informacje:</u> Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p> <p>Stosowanie u pacjentów poniżej 18 lat</p>	Aktualizacja zgodnie z oceną –70. dzień procedury
1.2	20.02.2015	Patrz wersja 1.1	Aktualizacja zgodnie z oceną – 70. dzień procedury
1.3	08.05.2015	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Nadwrażliwość</p>	Aktualizacja zgodnie z oceną – 120. dzień

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
		<p>Wtórne zakażenia lub zaostrzenie istniejących zakażeń (wirusowych, pasożytniczych, grzybiczych)</p> <p>Długotrwałe leczenie dzieci oraz dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</p> <p>Działania niepożądane spowodowane ogólnoustrojowym wchłanianiem substancji, takie jak zahamowanie czynności kory nadnerczy, zespół Cushinga</p> <p>Działania niepożądane w obrębie skóry, np. zanik skóry, rozstępy skórne, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Zatrucie salicylanami, szczególnie u dzieci</p> <p>Jaskra lub zaćma, szczególnie w przypadku stosowania w okolicy oczu</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p> <p>Stosowanie u pacjentów poniżej 18 lat</p>	procedury
1.4	01.06.2015	Patrz wersja 1.3	Aktualizacja zgodnie z oceną – 145. dzień procedury