

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcipotriol/Betamethasone Aristo 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjälpämnen med känd effekt

Butylhydroxitoluen (E321) upp till 270 mikrogram/g gel.

Ricinolja, hydrogenerad 16,7 mg/g gel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

En nästan klar, färglös till svagt benvit gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av psoriasis i hårbotten avsett hos vuxna. Lokal behandling av mild till måttlig plack psoriasis vulgaris hos vuxna på andra områden än i hårbotten.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Calcipotriol/Betamethasone Aristo appliceras på angripna hudområden en gång dagligen.

Rekommenderad behandlingstid är 4 veckor för psoriasis i hårbotten och 8 veckor för övriga hudområden. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter denna period, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden medicinsk övervakning.

Vid användning av läkemedel innehållande calcipotriol bör den maximala dagliga dosen inte överstiga 15 g. Den andel av kroppsytan som behandlas med läkemedel innehållande calcipotriol bör inte överskrida 30% (se avsnitt 4.4).

Vid behandling av hårbotten

Alla angripna hudområden i hårbotten kan behandlas med Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel. Vanligtvis räcker mellan 1 g och 4 g per dag för behandling av hårbotten (4 g motsvarar en tesked).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effekten av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatriska patienter

Säkerheten och effekten av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel vid behandling av barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data hos ungdomar i åldern 12 till 17 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För användning på huden.

Gelén ska inte appliceras direkt i ansiktet eller ögonen. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha, bada, eller vid behandling av hårbotten, tvätta håret omedelbart efter applikation av Calcipotriol/Betamethasone Aristo. Gelén bör vara kvar på huden under natten eller under dagen.

Vid användning av tuben

Tuben ska skakas före användning och gelén appliceras på det drabbade området.

Händerna ska tvättas efter användning.

Bruksanvisning

- Läkemedlet ska endast användas på psoriasis och inte på hud som inte har psoriasis.
- Tuben ska skakas före användning och korken ska tas bort.
- Gelen ska pressas ut på ett rent finger eller direkt på det område som är angripet av psoriasis.
- Läkemedlet ska appliceras på området, som är angripet av psoriasis med fingertopparna och det ska gnidas in försiktigt tills det område som är angripet av psoriasis är täckt av ett **tunt** lager gel.
- Det behandlade hudområdet ska inte vara bandagerat, tätt täckt eller lindat.
- Händerna ska tvättas noggrant efter användning av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel. Detta undviker att oavsiktligt sprida gelén till andra delar av kroppen (särskilt ansiktet, munnen och ögonen).
- Om någon gel av misstag kommer på normal hud i närheten av psoriasisfläckarna, bör den torkas bort om det sprider sig för långt.
- För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel.
- Undvik att gelen efter applicering kommer i kontakt med textilier som lätt fläckas av fett (t ex. siden).

Vid psoriasis i hårbotten

- Innan Calcipotriol/Betamethasone Aristo appliceras i hårbotten, bör håret kammas för att ta bort eventuella lösa fjäll. Huvudet ska lutats för att se till att Calcipotriol/Betamethasone Aristo inte rinner ner i ansiktet. Det kan underlätta att bena håret innan Calcipotriol/Betamethasone Aristo appliceras på området angripet av psoriasis. Calcipotriol/Betamethasone Aristo appliceras med fingertopparna och masseras försiktigt in.

Det är inte nödvändigt att tvätta håret före applicering av Calcipotriol/Betamethasone Aristo



Skaka tuben före användning.



En droppe Calcipotriol/Betamethasone



Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel ska appliceras direkt där den

Aristo bör appliceras på fingertoppen.

upphöjda placken kan kännas och masseras in i huden.

Beroende av den påverkade ytan är 1–4 g (upp till en tesked) per dag tillräckligt.

För att uppnå optimal effekt rekommenderas att håret inte tvättas direkt efter applicering av Calcipotriol/Betamethasone Aristo. Calcipotriol/Betamethasone Aristo ska förbli i hårbotten under natten eller under dagen. Vid hårtvätt efter applicering kan följande tips vara till nytta:



Ett mildt schampo bör appliceras på det torra håret, särskilt i de områden där gelen applicerats.

Schampot ska sitta kvar i hårbotten i några minuter innan håret tvättas.

Tvätta håret som vanligt.

Upprepa om nödvändigt steg 4–6 en eller två gånger.

Behandlingstid

- Gelen ska användas en gång dagligen. Det kan vara mest praktiskt att använda gelén på kvällen.
- Den normale initiala behandlingstiden är 4 veckor för hårbotten och 8 veckor för övriga hudområden.
- Läkaren kan besluta om en annan behandlingstid.
- Läkaren kan besluta om upprepad behandling.
- Högst 15 gram per dag ska användas.

Om andra läkemedel som innehåller calcipotriol används får den totala mängden calcipotriol-läkemedel inte överstiga 15 gram per dag och den behandlade ytan bör inte överstiga 30 % av den totala kroppsytan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Calcipotriol/Betamethasone Aristo är kontraindicerad vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av calcipotriol är Calcipotriol/Betamethasone Aristo kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Calcipotriol/Betamethasone Aristo kontraindicerat vid följande tillstånd: Virusinfektioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos, perioral

dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på endokrina systemet

Calcipotriol/Betamethasone Aristo innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus, kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption.

Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en studie av patienter med omfattande psoriasis i både hårbotten och på kroppen och som behandlades med höga doser calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (i hårbotten) och höga doser calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotropt hormon (ACTH) (se avsnitt 5.1).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av calcipotriol kan hyperkalcemi uppkomma om den maximala dagliga dosen (15 g) överskrids. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om relevanta rekommendationer för behandling med calcipotriol följs. Behandling av mer än 30% av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

Calcipotriol/Betamethasone Aristo innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde måste därför undvikas.

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden.

Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika kontakt med och oavsiktlig överföring till ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applikation för att undvika oavsiktlig överföring till dessa ytor.

Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med lokala kortikosteroider kan det föreligga risk för generaliserad pustulös psoriasis eller rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar av kortikosteroid. Behandlingen bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Calcipotriol/Betamethasone Aristo vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel för psoriasis i hårbotten, men det finns begränsad erfarenhet av kombinationen av kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel med andra lokalt verkande psoriasisprodukter på samma behandlingsyta, andra läkemedel mot psoriasis som administreras systemiskt eller med ljusterapi.

Läkare rekommenderas att råda patienten att under behandling med Calcipotriol/Betamethasone Aristo begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Lokalbehandling med kalcipotriol ska endast användas tillsammans med UV-bestrålning om läkare och patient anser att det potentiella värdet av en sådan behandling uppväger eventuella risker (se avsnitt 5.3).

Biverkningar av hjälpämnen

Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

Calcipotriol/Betamethasone Aristo innehåller ricinolja, hydrogenerad som hjälpämne, som kan orsaka hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Calcipotriol/Betamethasone Aristo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ett flertal epidemiologiska studier (med färre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Calcipotriol/Betamethasone Aristo ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

Betametason passerar över i bröstmjölken men risken för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjölken saknas. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Calcipotriol/Betamethasone Aristo till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Calcipotriol/Betamethasone Aristo på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Calcipotriol/Betamethasone Aristo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen på biverkningar är baserade på poolade analyser av data från kliniska studier inkluderade efter-godkännandet utförda säkerhetsstudier och spontanrapporteringar. Den mest frekvent rapporterade biverkningen under behandlingen är pruritus.

Biverkningarna är ordnade enligt MedDRA SOC och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Hudinfektion* Follikulit
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighet
Ögon	
Mindre vanliga	Ögonirritation
Ingen känd frekvens	Dimsyn**
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Pruritus
Mindre vanliga	Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag*** Akne Sveda i huden Hudirritation Torr hud
Sällsynta	Striae i huden Hudexfoliering
Ingen känd frekvens	Förändrad hårfärg****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Smärta vid applikationsstället*****
Sällsynta	Rebound-effekt

*	Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virale hudinfektioner har rapporterats.
**	Se avsnitt 4.4.
***	Olika typer av utslag som erytema utslag och pustulösa utslag har rapporterats.
****	Tillfällig missfärgning av vitt eller grått hår, till en gulaktig färg, vid applikationsstället i hårbotten, har rapporterats.
*****	Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol och betametason var för sig:

Kalcipotriol

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, eksem, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem.

Systemeffekter efter lokal applikation kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciuri (se avsnitt 4.4).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan förekomma efter topisk användning, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och kolloid milia.

Vid behandling av psoriasis med topikala kortikosteroider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter topisk användning av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämmning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framför allt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck) vid behandling av stora ytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan säkerhetsprofilen hos vuxenpopulationen och ungdomspopulationen har observerats.

Totalt 216 ungdomar behandlades i tre öppna kliniska studier.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer om studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket snabbt normaliseras när behandlingen avbryts. Symtomen av hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symtomatisk behandling indicerad.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

Det har rapporterats att p.g.a. felanvändning har en patient med omfattande erythroderm psoriasis, som behandlades med 240 g kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva per vecka (motsvarande en daglig dos på cirka 34 g) under 5 månader (rekommenderad maximal daglig dos 15 g), utvecklat Cushing's syndrom under behandling och sedan pustulös psoriasis efter att plötsligt ha avbrutit behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk; Kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Kalcipotriol är en D-vitaminanalog. *In vitro* data antyder att kalcipotriol inducerar differentieringen och hämmar proliferationen av keratinocyter. Detta antas vara bakgrunden till dess effekt vid psoriasis.

Liksom övriga topikala kortikosteroider har betametasondipropionat antiinflammatoriska, klådstillande, kärlsammandragande och immunosuppressiva egenskaper, dock utan att bota underliggande sjukdom. Genom ocklusion kan effekten förstärkas på grund av ökad penetration av stratum corneum. Biverkningsfrekvensen ökar på grund av detta. Mekanismen för lokala steroiders allmänna anti-inflammatoriska effekt är oklar.

Binjurens gensvar på ACTH bestämdes genom mätning av kortisolnivåer i serum hos patienter med både omfattande psoriasis i hårbotten och på kroppen efter kombinationsbehandling med upp till 106 g/vecka av Kalcipotriol + Betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel och kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva.

En marginell sänkning av kortisolsvaret 30 minuter efter ACTH-provokation sågs hos 5 av 32 patienter (15,6%) efter 4 veckors behandling och hos 2 av 11 patienter (18,2%) som fortsatte behandlingen till 8 veckor. Kortisolnivåerna i serum var normala hos alla 60 minuter efter ACTH-provokation. Ingen ändring av kalciummetabolismen sågs hos dessa patienter. Angående hämning av samspelet mellan hypotalamus, hypofys och binjurar (HPA), så innehåller denna studie därför vissa bevis för att mycket höga doser av kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel och salva kan ha en svag effekt på HPA-axeln.

Effektiviteten av behandling med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel en gång dagligen undersöktes i två randomiserade dubbelblindade kliniska studier under 8 veckor, totalt omfattande mer än 2 900 patienter med minst lätt psoriasis i hårbotten enligt Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Jämförelse gjordes med behandling en gång dagligen med betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och (i en av studierna) enbart gelvehikeln. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symptom vid 8 veckor enligt IGA) visade att kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten. Resultat av hur snabbt effekten sätter in visade också att kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten, baserat på liknande data registrerade efter två veckors behandling.

% av patienterna med frånvarande eller mycket mild sjukdom	Betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (n=1,108)	Betametasondipropionat (n=1,118)	Kalcipotriol (n=558)	Gelvehikel (n=136)
Vecka 2	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
Vecka 8	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (P <0,001)

Effektiviteten av behandling med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel på andra områden av kroppen än hårbotten, undersöktes i en randomiserad, dubbelblind klinisk studie under 8 veckor, omfattande 296 patienter med minst mild eller måttlig psoriasis vulgaris enligt IGA.

Jämförelsepreparat var betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och enbart gelvehikeln, alla med dosering en gång dagligen. Primärt responskriterium var kontrollerad sjukdom enligt IGA vid vecka 4 och vecka 8. Kontrollerad sjukdom definierades som "inga symtom" eller "mycket lätta symtom" för patienter med måttlig sjukdom vid studiestart eller "inga symtom" för patienter med mild sjukdom vid studiestart. Procentuella skillnaden i Psoriasis Severity and Area Index (PASI) från studiestart till vecka 4 och vecka 8 var sekundära responskriterier.

% av patienterna med kontrollerad sjukdom	Betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gelvehikel (n=35)
Vecka 4	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
Vecka 8	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (P <0,05)

Minskning av PASI i medelprocent (SD)	Betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gelvehikel (n=35)
Vecka 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
Vecka 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektivt än betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (P <0,05)

I en annan randomiserad investigator-blindad klinisk studie med 312 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten enligt IGA, undersöktes användning av kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel. en gång dagligen jämfört med Daivonex lösning för hårbotten två gånger dagligen under 8 veckor. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symptom vid 8 veckor enligt IGA) visade att kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel var statistiskt signifikant mer effektivt än Daivonex lösning för hårbotten.

% av patienterna med ingen eller mycket mild sjukdom	Betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (n=207)	Daivonex lösning för hårbotten (n=105)
Vecka 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektivt än betametasondipropionat och kalcipotriol kombinationsgel (P < 0,001)

I en randomiserad, dubbel-blind klinisk långtidsstudie med 873 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten (enligt IGA), undersöktes användning av kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel jämfört med kalcipotriol i gelvehikeln. Båda behandlingarna användes en gång dagligen och kunde under 52 veckor upprepas vid behov. Biverkningar som kunde relateras till långtidsanvändning av kortikosteroider i hårbotten bedömdes av en oberoende, blindad panel med dermatologer. Man fann ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna i andelen patienter som upplevde biverkningar (2,6% i Daivobet gel gruppen och 3,0% i kalcipotriolgruppen; P=0,73). Inga fall av hudatrofi rapporterades.

Effekten av användning en gång dagligen av Calcipotriol/Betamethasone Aristo vid behandling av mild till måttlig plackpsoriasis, undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors klinisk studie med 283 försökspersoner. Jämförelsepreparaten var gelbärande medel enbart och kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet gel). Terapeutisk ekvivalens för Calcipotriol/Betamethasone Aristo och kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet gel) kunde avgöras baserat på motsvarande genomsnittlig procentig förändring från baslinjen i PASI vid vecka 4 / dag 29 för båda behandlingarna. Överlägsenhet för Calcipotriol/Betamethasone Aristo jämfört med gelvehikel visades baserat på den högre primära effektvariabeln genomsnittlig procentig förändring från baslinjen i PASI vid vecka 4/dag 29.

Relativ förändring från baslinjen PASI [%] vid vecka	Calcipotriol/Betametason Aristo (N=123)	Daivobet (N=121)	Generisk Vehikel
--	---	------------------	------------------

4 / dag 29			(N=39)
Genomsnitt ± 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
Genomsnittlig skillnad ¹ ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Genomsnittlig skillnad ¹ 95%-CI		-4,6, 7,9	-45,7, -27,0
Konklusion ^{2,3}		Ekvivalens	Överlägsenhet

¹ Skillnad i relativ förändring vs. Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel, bestämd som Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel minus Daivobet gel, respektive Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel minus Generisk vehikel gel.

² Ekvivalens av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel och Daivobet-gel bestämdes, om den genomsnittliga skillnaden 95% -konfidensintervall helt och hållet ingick inom ekvivalensintervallet -15% till + 15%.

³ Överlägsenhet av Calcipotriol/Betamethasone Aristo vs. generisk vehikelgel bestämdes, om översta gränsen av genomsnittliga skillnaden 95% -konfidensintervall var negativ, d.v.s. inkluderar inte noll.

Pediatrisk population

Hårbotten

Effekten på kalcium metabolismen studerades i två okontrollerade öppna 8-veckors studier omfattande 109 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten, som använde upp till 69 g kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ATCH provokation mättes hos 30 patienter; en patient uppvisade minskat kortisol svar på ATCH provokation efter 4 veckors behandling, det var mildt utan kliniska manifestationer och reversibelt.

Hårbotten och kropp

Effekten på kalcium metabolismen studerades i en okontrollerad öppen 8-veckors studie omfattande 107 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten och på kroppen som använde upp till 114,2 g kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ACTH provokation mättes hos 31 patienter; 5 patienter uppvisade minskat kortisol svar på ACTH provokation där 2 av 5 patienter enbart uppvisade knappt mätbara minskningar. 4 av patienterna uppvisade minskning efter 4 veckors behandling och 2 uppvisade minskning efter 8 veckor, inkluderat 1 patient som uppvisade en minskning vid båda perioderna. Dessa händelser var milda, utan kliniska manifestationer, och reversibla.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen för kalcipotriol och betametasondipropionat vid topikal applikation av kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel är jämförbar med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva hos råtta och minigris. Kliniska studier med radioaktivt märkt salva, påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från beredningsformen kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva, är mindre än 1% av administrerad dos (2,5 g) när den appliceras på normal hud (625 cm²) under 12 timmar. Applicering på psoriasisplack och under ocklusionsförband kan öka absorptionen av topikala kortikosteroider. Absorptionen genom skadad hud är cirka 24 %.

Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva innehållsämnen – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och i stor utsträckning. Proteinbindningsgraden är cirka 64 %. Halveringstiden i plasma efter intravenös injektion anges till 5–6 timmar. På grund av en depoteffekt i huden så pågår elimineringen efter dermal applikation under flera dagar. Betametason metaboliseras till glukuronid och sulfatestrar, främst i levern men även i njurarna. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol respektive

betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Kalcipotriol och betametasondipropionat var under detektionsgränsen vid analys av blodprover från 34 patienter som behandlades för utbredd psoriasis i både hårbotten och på kroppen under 4 eller 8 veckor med både kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel och kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva. En metabolit av kalcipotriol och en metabolit av betametasondipropionat var kvantifierbara hos några av patienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomspalt, skelettmisbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av antalet överlevande nyfödda, viktninskning samt sämre viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie med kalcipotriol på möss och en oral karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

Fotokarcinogenitetsstudier på möss antyder att kalcipotriol kan förstärka effekten av UV-strålning och inducera hudtumörer.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie på möss och en karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker med betametasondipropionat för människa. Ingen fotokarcinogenitetsstudie har genomförts med betametasondipropionat.

Vid hudirritationstester på kanin orsakade kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel mild till måttlig hudirritation och lätt övergående ögonirritation.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att betametason kan utgöra en risk för vattenmiljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Paraffin, flytande
Polyoxipropylenstearyleter
Ricinolja, hydrogenerad
Butylhydroxitoluen (E321)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppningen: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit cylindrisk HDPE-tub med vit PP skruvkork. Tuben är placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

1 tub med 30 g.

1 tub med 60 g.

Multipack innehållande 60 g (2 tuber med 30 g), och 120 g (2 tuber med 60 g).

Eventuellt blir inte alla förpackningsstorlekar marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60698

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-06-09/2026-04-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se