

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcipotriol/Betamethasone Orifarm 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 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 Orifarm 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 Orifarm gel. Vanligtvis räcker en mängd 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 Orifarm gel hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrika patienter

Säkerheten och effekten av Calcipotriol/Betamethasone Orifarm 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.

Gelen 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 Orifarm. Gelen bör vara kvar på huden under natten eller under dagen.

Vid användning av tub

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

Händerna ska tvättas efter användning.

Bruksanvisning

- Läkemedlet ska endast användas på psoriasis, inte på hud som inte har psoriasis
- Tuben ska skakas före användning och korken ska tas av
- Gelen pressas ut på ett rent finger eller direkt på det område som är angripet av psoriasis
- Läkemedlet appliceras på det drabbade området med fingertopparna och försiktigt gnuggas in tills området som är angripet av psoriasis är täckt av ett **tunt** lager gel
- Det behandlade hudområdet får inte bandageras, täckas med något tätt åtsittande eller lindas in
- Händerna ska tvättas ordentligt när Calcipotriol/Betamethasone Orifarm har använts. Därigenom undviks att gelen oavsiktligt sprids till andra delar av kroppen (särskilt ansiktet, munnen och ögonen)
- Om lite gel av misstag hamnar på frisk hud nära psoriasisområdet ska den torkas bort om den sprids för långt
- För att uppnå optimal effekt är rekommendationen att inte duscha eller bada omedelbart efter att Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel har applicerats.
- När gelen har applicerats bör kontakt med textilier som lätt fläckas av fett (t.ex. silke) undvikas.

Vid psoriasis i hårbotten

- Håret ska kammas ur så att eventuella fjäll avlägsnas innan Calcipotriol/Betamethasone Orifarm appliceras i hårbotten. Huvudet bör lutas så att inte Calcipotriol/Betamethasone Orifarm rinner ned i ansiktet. Det kan hjälpa att dela på håret innan Calcipotriol/Betamethasone Orifarm används. Calcipotriol/Betamethasone Orifarm ska appliceras på det drabbade området med fingertopparna och försiktigt gnuggas in.

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



Tuben ska skakas före användning.



En droppe Calcipotriol/Betamethasone Orifarm ska appliceras på fingertoppen.



Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel ska appliceras direkt på områden i hårbotten där du kan känna upphöjda plack och massera in i huden.

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

För att uppnå optimal effekt är rekommendationen att inte tvätta håret direkt efter appliceringen av Calcipotriol/Betamethasone Orifarm. Calcipotriol/Betamethasone Orifarm ska vara kvar i hårbotten under natten eller under dagen. När håret ska tvättas efter applicering kan följande instruktioner vara användbara:



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

Behandlingstid

- Gelen används en gång dagligen. Det kan vara mest praktiskt på kvällen
- Rekommenderad initial behandlingstid är 4 veckor för hårbotten och 8 veckor för övriga områden
- Läkaren kan ordinera annan behandlingstid
- Läkaren kan ordinera upprepad behandling
- Högst 15 g per dag får användas.

Om andra läkemedel som innehåller calcipotriol används får inte den totala mängden calcipotriol-innehållande läkemedel överstiga 15 gram per dag och det behandlade området ska 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 Orifarm är kontraindicerad vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

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

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Calcipotriol/Betamethasone Orifarm 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 Orifarm 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 Orifarm 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 Orifarm vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationssalva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel för psoriasis i hårbotten, men det finns begränsad erfarenhet av kombinationen av calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel 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 Orifarm begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Lokalbehandling med calcipotriol 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 Orifarm innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

Calcipotriol/Betamethasone Orifarm innehåller ricinolja, hydrogenerad som ett hjälpämne, vilket kan ge hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Calcipotriol/Betamethasone Orifarm.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men 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 Orifarm ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

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

Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av calcipotriol 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 Orifarm 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

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	Hud striae Hud exfoliation
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 virus 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 calcipotriol 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 uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier.

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

Systemreaktioner efter lokal applikation 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, framförallt 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).

Pediatrisk 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 topiska kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symptomatisk 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 ingen 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)	Betametasondipropionat (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)	Betametasondipropionat (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 Statistiskt 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 symtom 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.

% patienter 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 Statistiskt 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 kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgelgruppen och 3,0% i kalcipotriolgruppen; P=0,73). Inga fall av hudatrofi rapporterades.

Effekten av att använda Calcipotriol/Betamethasone Orifarm en gång per dag för att behandla mild till måttlig psoriasis av placktyp undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, 8 veckor lång klinisk studie med 283 försökspersoner (0155/2018). Jämförelsepreparaten var enbart gelvehikel och kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet gel). Terapeutisk ekvivalens för Calcipotriol/Betamethasone Orifarm med kalcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet gel) kunde avgöras baserat på den ekvivalenta genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen i PASI vecka 4/dag 29 för båda behandlingarna.

Calcipotriol/Betamethasone Orifarm överlägsenhet jämfört med gelvehikeln påvisades baserat på den primära effektvariabelns högre genomsnittliga procentuella förändring från baslinjen i PASI vecka 4/dag 29.

Relativ förändring från baslinjen i PASI [%] vecka 4/dag 29	Calcipotriol/Betamethasone Orifarm (N=123)	Daivobet (N=121)	Generisk vehikel
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

¹Skillnad i relativ förändring kontra Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel, fastställd som Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel minus Daivobet® gel respektive Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel minus generisk vehikel.

²Ekvivalens för Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel och Daivobet gel avgjordes, om den genomsnittliga skillnaden för 95% konfidensintervall till fullo hamnar inom ekvivalensintervallet -15% till +15%.

³Överlägsenhet för Calcipotriol/Betamethasone Orifarm gel kontra generisk vehikel avgjordes, om den övre gränsen för den genomsnittliga skillnaden för 95% konfidensintervall är negativ, dvs. inte innefattar noll.

Pediatrik 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; fem patienter uppvisade minskat kortisol svar på ACTH provokation där 2 av 5 patienter enbart uppvisade knappt mätbara minskningar. Fyra 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 lokal 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, skelettmissbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av antalet överlevande nyfödda, viktminskning 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 öppning: 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 placerad i en kartong.
Förpackningsstorlekar:

1 tub à 30 g

1 tub à 60 g

Multipack innehållande 60 g (2 tuber à 30 g), 120 g (2 tuber à 60 g) och 180 g (3 tuber à 60 g)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60695

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-06-09

Datum för förnyat godkännande: 2026-04-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-28