

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcipotriol/Betamethasone Teva 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram salva innehåller 50 mikrogram calcipotriol och 0,5 mg betametason (som 0,643 mg betametasondipropionat)

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 gram salva innehåller 50 mikrogram av butylhydroxitoluen (E321)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Salva

Benvit till gul

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Calcipotriol/Betamethasone Teva salva ska appliceras på det angripna området en gång dagligen.

Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Det finns erfarenhet av upprepade behandlingar med Calcipotriol/Betamethasone Teva i upp till 52 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter 4 veckor, 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).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effekten av calcipotriol/betametason salva hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av calcipotriol/betametason salva vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information för barn i åldern 12-17 år finns beskriven i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Kalcipotriol/betametason salva appliceras på det angripna hudområdet. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applikation av kalcipotriol/betametason salva.

4.3 Kontraindikationer

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

Kalcipotriol/betametason salva är kontraindicerat vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriol är kalcipotriol/betametason salva kontraindicerad hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är kalcipotriol/betametason salva kontraindicerad 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

Kalcipotriol/betametason salva 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 kalcipotriol/betametason gel (i hårbotten) och höga doser kalcipotriol/betametason salva (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).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 kalcipotriol, 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 kalcipotriol följs. Behandling av mer än 30 % av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

Kalcipotriol/betametason salva 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 kalcipotriol/betametason salva vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Erfarenhet från behandling av hårbotten med detta läkemedel är begränsad. Kalcipotriol/betametason salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med kalcipotriol/betametason gel för psoriasis i hårbotten, men det finns begränsad erfarenhet av kombinationen av kalcipotriol/betametason 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 kalcipotriol/betametason salva 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 för hjälpämnen

Kalcipotriol/betametason salva innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), eller irritation i ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med kalcipotriol/betametason salva saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men ett flertal epidemiologiska studier (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. Kalcipotriol/betametason salva 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 kalcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör

iakttas vid förskrivning av kalcipotriol/betametason salva till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera kalcipotriol/betametason salva på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råtta 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

Kalcipotriol/betametason har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen av biverkningar är baserade på poolade analyser av data från kliniska studier inkluderade säkerhetsstudier efter godkännande och spontanrapporteringar.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under behandling är olika hudreaktioner, som pruritus och hudexfoliation.

Pustulös psoriasis och hyperkalcemi har rapporterats.

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

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100 till <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000 till <1/100
Sällsynta	≥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
Sällsynta	Furunkel
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Sällsynta	Hyperkalcemi
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn*****
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudexfoliation Pruritus

Mindre vanliga	Hudatrofi Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag** Purpura eller ekkymos Sveda i huden Hudirritation
Sällsynta	Postulös psoriasis Strimor i huden Ljuskänslighet Akne Torr hud
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Pigmentförändring på applikationsstället Smärta vid applikationsstället***
Sällsynta	Rebound-effekt

* Hudinfektioner inkluderande bakterie-, svamp- och virusinfektioner har rapporterats.

** Olika typer av utslag som exfoliativa utslag, papulösa hudutslag och pustulösa utslag har rapporterats.

*** Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.

**** Se avsnitt 4.4

Pediatrik population

I en okontrollerad öppen studie behandlades 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis vulgaris med kalcipotriol/betametason salva i 4 veckor med ett maximum av 56 g per vecka. Inga nya biverkningar observerades och den systemiska kortikosteroideffekten var heller inte något bekymmer. Storleken på studien tillåter emellertid inte någon bestämd slutsats gällande säkerhetsprofilen för kalcipotriol/betametason salva till barn och ungdomar.

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 uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiektasi, 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. Hämning 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).

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket 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 erytroderm psoriasis, som behandlades med 240 g kalcipotriol/betametason salva per vecka (motsvarande en daglig dos på cirka 34 g) under 5 månader (rekommenderad maximal daglig dos 15 g), utvecklat Cushing's syndrom under behandlingen 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.

I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med kalcipotriol/betametason salva en gång dagligen, antingen ensamt eller alternerande med kalcipotriol salva i upp till 52 veckor, jämfört med enbart kalcipotriol salva under 48 veckor efter initialbehandling med kalcipotriol/betametason salva. 21,7 % av patienterna i kalcipotriol/betametason salva-gruppen rapporterade biverkningar, 29,6 % i kalcipotriol/betametason salva/kalcipotriol alternerande-gruppen och 37,9 % i kalcipotriol-gruppen. De biverkningar som rapporterades av fler än 2 % av patienterna i kalcipotriol/betametason salva-gruppen var klåda (5,8 %) och psoriasis (5,3 %). Allvarligare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, follikulit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8 % av patienterna i kalcipotriol/betametason salva-gruppen, 2,8 % i kalcipotriol/betametason salva/kalcipotriol alternerande-gruppen och 2,9 % i kalcipotriol-gruppen.

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 gel och kalcipotriol/betametason salva. 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 gel och salva kan ha en svag effekt på HPA-axeln.

Pediatrik population

Binjure- reaktionen på ACTH-provokation mättes i en okontrollerad 4-veckors studie med 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis på kroppen som behandlades med upp till 56 g kalcipotriol/betametason salva per vecka. Inga fall med dämpning på HPA-axeln rapporterades. Det rapporterades ingen hyperkalcemi men en patient hade möjlig behandlingsrelaterad ökning av urinkalcium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från kalcipotriol/betametason salva 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 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 (råttor och minigris) och betametasondipropionat via urin (råttor och mus). Hos råttor 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 gel och kalcipotriol/betametason salva. 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, viktnedgång 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. Inga fotokarcinogenitetsstudier har

genomförts med betametasondipropionat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Paraffin, flytande
Polyoxipropylen-15 stearyleter
Vitt vaselin
Butylhydroxitoluen (E321)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första öppnandet: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium tuber med HDPE (högdensitetspolyeten) kork. Inre tub belagt med epoxyfenolharts.

Tubstorlekar: 30, 60 och 120 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48254

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/DATUM FÖR FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-09-13
Datum för förnyat godkännande: 2018-03-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-25