

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram inneholder 50 mikrogram kalsipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Butylhydroksytoluen (E 321) opp til 270 mikrogram/g gel.

Ricinusolje, hydrogenert 16,7 mg/g gel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

En nesten klar, fargeløs til svakt off-white gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lokalbehandling av psoriasis i hodebunnen hos voksne. Lokalbehandling av mild til moderat plakkpsoriasis på kroppen hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel påføres de affiserte områder én gang daglig. Anbefalt behandlingsperiode er 4 uker ved bruk i hodebunnen og 8 uker ved bruk på andre områder. Hvis det er nødvendig å fortsette eller starte opp med behandling etter denne perioden, bør behandling skje etter legens anbefaling og tilsyn.

Ved behandling med legemidler som inneholder kalsipotriol, bør den maksimale daglige dose ikke overstige 15 g. Behandlet område med legemidler som inneholder kalsipotriol skal ikke overskride 30 % av kroppens overflate (se pkt. 4.4).

Ved bruk i hodebunnen

Alle affiserte områder i hodebunnen kan behandles med Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel. Vanligvis er mellom 1 g og 4 g per dag tilstrekkelig for å behandle hodebunnen (4 g tilsvarer én teskje).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel hos barn og ungdommer under 18 år, har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data hos ungdommer 12 til 17 år, er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til bruk på huden.

Unngå å få Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel i ansikt og øyne. For å oppnå maksimal effekt anbefales det å ikke dusje, bade eller vaske håret ved bruk i hodebunnen umiddelbart etter påføring av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel. Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel bør forbli på huden over natten eller dagen.

Ved bruk av tube

Tube skal ristes før bruk og Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel påføres det affiserte området. Hendene skal vaskes etter bruk.

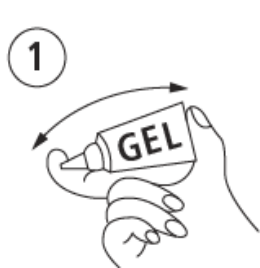
Bruksanvisning

- Legemidlet skal kun brukes på psoriasis og skal ikke brukes på hud som ikke er angrepet av psoriasis.
- Rist tube før bruk og ta av lokket.
- Klem ut gelen på en ren finger eller direkte på de områder som er angrepet av psoriasis.
- Legemidlet skal påføres på det angrepne området med fingertuppene og masseres forsiktig inn til området, som er angrepet av psoriasis, er dekket av et **tynt** lag gel.
- Det behandlede hudområdet skal ikke være bandasjert, tett tildekket eller innpakket.
- Hendene skal vaskes godt etter bruk av Calcipotriol/Betamethasone Aristo. Dette for å unngå tilfeldig overføring av gelen til andre deler av kroppen (spesielt ansiktet, munnen og øynene).
- Dersom gelen ved et uhell kommer på frisk hud nær angrepet hud, bør det tørkes av, hvis det sprer seg for langt.
- For å oppnå maksimal effekt, anbefales det å ikke dusje eller bade rett etter påføring av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel.
- Etter påføring av gelen, bør kontakt med tekstiler fettflekker (f.eks. silke) unngås.

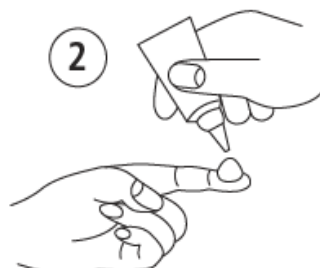
I tilfeller av psoriasis i hodebunnen

- Innen Calcipotriol/Betamethasone Aristo påføres hodebunnen, bør håret kjemmes for å fjerne eventuelle løse hudflak. Hodet skal bøyes for å unngå at Calcipotriol/Betamethasone Aristo renner ned i ansiktet. Det kan hjelpe å lage skill i håret før Calcipotriol/Betamethasone Aristo brukes. Calcipotriol/Betamethasone Aristo skal påføres det angrepne området med fingertuppene og masseres forsiktig inn.

Det er ikke nødvendig å vaske håret før påføring av Calcipotriol/Betamethasone Aristo.



Tube skal ristes før bruk.



En dråpe Calcipotriol/Betamethasone Aristo påføres fingertuppen.



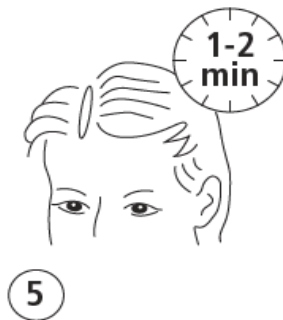
Calcipotriol/Betamethasone Aristo påføres direkte, der angrepne områder kjennes, og masseres inn i huden.

Avhengig av det området som er angrepet er 1-4 g (opptil 1 teskje) normalt tilstrekkelig.

For å oppnå optimal effekt, anbefales det at håret ikke vaskes rett etter påføring av Calcipotriol/Betamethasone Aristo. Calcipotriol/Betamethasone Aristo skal virke i hodebunnen om natten eller i løpet av dagen. Ved hårvask kan følgende instruksjoner være nyttige:



En mild sjampo appliseres i tørt hår, spesielt på områdene, der gelen ble påført.



Sjampoen skal virke i hodebunnen i noen minutter før vask.



Vask håret som normalt.

Om nødvendig skal trinn 4-6 gjentas én til to ganger.

Varighet av behandlingen

- Gelen skal brukes én gang daglig. Det kan være mest praktisk å bruke gelen om kvelden.
- Den vanlige behandlingsperioden ved første gangs bruk er 4 uker for bruk i hodebunnen og 8 uker for bruk på andre områder.
- Legen kan bestemme en annen behandlingsperiode.
- Legen kan bestemme om behandlingen skal gjentas.
- Høyst 15 gram per dag skal brukes.

Dersom andre legemidler som inneholder kalsipotriol brukes, må den totale mengde legemidler, som inneholder kalsipotriol, ikke overstige 15 gram per dag og de områder som behandles, må ikke overstige 30 % av den totale kroppsoverflaten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Calcipotriol/Betamethasone Aristo er kontraindisert ved erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

Calcipotriol/Betamethasone Aristo er kontraindisert hos pasienter med forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet, på grunn av innholdet av kalsipotriol (se pkt. 4.4).

Calcipotriol/Betamethasone Aristo er kontraindisert på grunn av innholdet av kalsipotriol ved følgende tilstander: viruslesjoner i huden (f.eks. herpes eller varicella), sopp- eller bakterieinfeksjoner i huden, infeksjoner forårsaket av parasitter, hudmanifestasjoner i forbindelse med tuberkulose, perioral dermatitt, atrofisk hud, atrofisk striae, skjøre hudvener, iktyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, hudsår og skader (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på det endokrine system

Calcipotriol/Betamethasone Aristo inneholder en potent gruppe III-steroid og samtidig behandling med andre steroider må unngås. Bivirkninger som sees i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, som f. eks. adrenokortikal suppresjon eller påvirkning av den metabolske kontroll av diabetes, kan også forekomme ved lokal kortikosteroidbehandling på grunn av systemisk absorpsjon.

Applikasjon under okklusjon bør unngås, da det øker det systemiske opptak av kortikosteroider. Påføring på store områder med skadet hud, på slimhinner eller i hudfolder bør unngås, da det øker den systemiske absorpsjon av kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en studie av pasienter med omfattende psoriasis både i hodebunnen og på kroppen, som brukte store doser kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel (i hodebunnen) og store doser kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve (på kroppen) viste 5 av 32 pasienter en "borderline" reduksjon i kortisolrespons på stimulering av adrenokortikotrop hormon (ACTH) etter 4 ukers behandling (se pkt. 5.1).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og lokale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og lokale kortikosteroider.

Effekt på kalsiummetabolismen

Hyperkalsemi kan forekomme hvis den maksimale daglige dose (15 g) overskrides. Dette på grunn av innholdet av kalsipotriol. Serumkalsium normaliseres når behandlingen seponeres. Risiko for hyperkalsemi er minimal, hvis man følger anbefalingene som er relevante for kalsipotriol. Behandling av mer enn 30 % av kroppsoverflaten bør unngås (se pkt. 4.2).

Lokale bivirkninger

Calcipotriol/Betamethasone Aristo inneholder en potent gruppe III-steroid og samtidig behandling med andre steroider må unngås.

Huden i ansiktet og på genitalier er svært følsom for kortikosteroider. Legemidlet bør ikke brukes på disse områdene.

Pasienten må instrueres i korrekt bruk av legemidlet for å unngå applikasjon og utilsiktet overføring til ansikt, munn og øyne. Hendene må vaskes etter hver påføring for å unngå utilsiktet overføring til disse områdene.

Samtidige hudinfeksjoner

Når lesjonene blir sekundærinfisert, bør antimikrobiell behandling gis. Behandlingen med kortikosteroider bør stoppes om infeksjonen forverres (se pkt. 4.3).

Seponering av behandling

Når man behandler psoriasis med lokale kortikosteroider, kan det være en risiko for utvikling av den pustuløse formen eller "rebound"-effekt ved seponering. Det er derfor viktig å følge opp pasienten etter avsluttet behandling.

Langtidsbehandling

Risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger øker ved langtidsbehandling. Behandlingen bør seponeres hvis bivirkninger oppstår som følge av langtidsbruk med kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Ikke fastslått effekt

Det er ingen erfaring for bruk av Calcipotriol/Betamethasone Aristo ved guttat psoriasis.

Samtidig behandling og UV-lys

Kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve til bruk på psoriasis på kroppen har vært brukt i kombinasjon med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel til bruk på psoriasis i hodebunnen, men det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre anti-psoriasismidler gitt systemisk eller samtidig bruk av fototerapi.

Under behandling med Calcipotriol/Betamethasone Aristo anbefales det at legen gir råd til pasientene om å begrense eller unngå overdreven bruk av naturlig eller kunstig sollys. Kombinasjonen lokal

kalsipotriol-behandling og UV-lys bør kun benyttes hvis lege og pasient anser fordelene større enn den potensielle risiko (se pkt. 5.3).

Bivirkninger av hjelpestoffer

Calcipotriol/Betamethasone Aristo inneholder hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E 321), som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f. eks. kontaktdermatitt) eller irritasjon i øyne og slimhinner.

Calcipotriol/Betamethasone Aristo inneholder hjelpestoffet risinolje, hydrogenert, som kan forårsake hudreaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel hos gravide kvinner. Dyrestudier med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Flere epidemiologiske studier (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) har imidlertid ikke påvist fosterskader hos barn med mødre som har blitt behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potensielle risiko for mennesker er usikker. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Calcipotriol/Betamethasone Aristo under graviditet.

Amming

Betametason skilles ut i morsmelk hos mennesker, men risiko for barnet synes lite sannsynlig ved terapeutiske doser. Det foreligger ingen data på overgang av kalsipotriol til morsmelk. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Calcipotriol/Betamethasone Aristo til ammende kvinner. Pasienten bør instrueres om ikke å bruke Calcipotriol/Betamethasone Aristo på brystene under amming.

Fertilitet

Studier utført på rotter med perorale doser av kalsipotriol eller betametasondipropionat viste ingen nedsatt fertilitet hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Calcipotriol/Betamethasone Aristo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Estimering av frekvens av bivirkninger er basert på en samleanalyse av data fra kliniske studier inkludert sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapporter. Den vanligste bivirkningen under behandling er kløe.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens, med de hyppigst forekommende bivirkninger listet opp først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Hudinfeksjon* Follikulitt
Forstyrrelser i immunsystemet	

Sjeldne	Hypersensitivitet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Øyeirritasjon
Ikke kjent	Tåkesyn**
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Kløe
Mindre vanlige	Forverring av psoriasis Dermatitt Erytem Utslett*** Akne Sviende følelse i huden Hudirritasjon Tørr hud
Sjeldne	Hudstriae Hudavflassing
Ikke kjent	Misfarging av hår****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Smerter på applikasjonsstedet*****
Sjeldne	«Rebound»-effekt

- * Hudinfeksjoner inkludert bakterie-, sopp- og virusinfeksjoner er rapportert.
- ** Se pkt. 4.4.
- *** Forskjellige typer hudreaksjoner som erytematøst- og pustuløst utslett er rapportert.
- ***** For pasienter med hvitt eller grått hår, er det rapportert om forbigående gulaktig misfarging av håret ved applikasjonsstedet i hodebunnen.
- ***** Brennende følelse, inkludert smerter på applikasjonsstedet.

Følgende bivirkninger anses relatert til de farmakologiske grupper for henholdsvis kalsipotriol og betametason:

Kalsipotriol

Bivirkninger omfatter lokale reaksjoner på applikasjonsstedet, kløe, hudirritasjon, en sviende og stikkende følelse, tørr hud, erytem, utslett, dermatitt, eksem, forverring av psoriasis, fotosensitivitet og overfølsomhetsreaksjoner, inkludert svært sjeldne tilfeller av angioødem og ansiktsødem. Systemiske effekter ved lokalbehandling kan i svært sjeldne tilfeller forårsake hyperkalsemi eller hyperkalsiuri (se pkt. 4.4).

Betametason (som dipropionat)

Lokale reaksjoner kan oppstå etter lokalbehandling, særlig ved langvarig bruk, inkludert hudatrofi, telangiektasi, striae, follikulitt, hypertrikose, perioral dermatitt, allergisk kontaktdermatitt, depigmentering og kolloid milia.

Ved lokal kortikosteroidbehandling av psoriasis er det en risiko for utvikling av den pustuløse formen.

Systemiske reaksjoner ved lokalbehandling med kortikosteroider er sjeldne hos voksne, men de kan være alvorlige. Adrenokortikal suppresjon, katarakt, infeksjoner, påvirkning av den metabolske kontroll av diabetes og økt intraokulært trykk kan forekomme, særlig ved langtidsbehandling. Systemiske reaksjoner ses oftere ved okklusjonsbehandling (plast, hudfolder), ved påsmøring på store områder og ved langtidsbruk (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ingen klinisk relevante forskjeller mellom sikkerhetsprofilene hos voksne og ungdommer har vært observert.

Totalt 216 ungdommer ble behandlet i tre åpne kliniske studier.

Se pkt. 5.1 for nærmere detaljer om studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bruk av mer enn anbefalt dose kan føre til forhøyet serumkalsium, som faller raskt når behandlingen seponeres. Symptomer på hyperkalsemi inkluderer polyuri, forstoppelse, muskelsvakhet, forvirring og koma.

Svært langvarig bruk av lokale kortikosteroider kan hemme hypofyse-binyrebarkfunksjonene og gi sekundær adrenal insuffisiens, som normalt er reversibel. I slike tilfeller behandles symptomene.

Ved kronisk toksisitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvis.

Det er rapportert om en pasient med utbredt erythrodermisk psoriasis som etter å ha brukt 240 g kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve ukentlig (tilsvarende en daglig dose på ca. 34 g) i 5 måneder (maksimal dose er 15 g daglig) utviklet Cushing's syndrom under behandling og deretter pustuløs psoriasis etter plutselig stopp i behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismidler, andre antipsoriasismidler til lokal bruk, kalsipotriol, kombinasjoner, ATC-kode: D05AX52

Kalsipotriol er en D-vitamin analog. *In vitro*-data tyder på at kalsipotriol stimulerer differensieringen og hemmer proliferasjonen av keratinocytter. Dette anses å være bakgrunnen for effekten mot psoriasis.

Betametasondipropionat har som andre lokale kortikosteroider antiinflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunosuppressive egenskaper, dog uten å helbrede underliggende sykdom. Ved okklusjon kan man se en forsterket effekt på grunn av økt gjennomtrenging av stratum corneum. Bivirkningsfrekvensen kan øke på grunn av dette. Kortikosteroidenes antiinflammatoriske virkningsmekanisme er ikke klarlagt.

Adrenal respons på ACTH ble bestemt ved å måle kortisolnivået i serum hos pasienter med omfattende psoriasis både i hodebunnen og på kroppen og som brukte opp til 106 g per uke med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel og kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve i kombinasjon.

En antydning til reduksjon ("borderline") i kortisolrespons 30 minutter etter ACTH-eksponering ble sett hos 5 av 32 pasienter (15,6 %) etter 4 ukers behandling og hos 2 av 11 pasienter (18,2 %) som fortsatte behandlingen i 8 uker. I alle tilfellene var kortisolnivået normalt 60 minutter etter eksponering for ACTH. Ingen endringer i kalsiummetabolismen ble sett hos disse pasientene. Med hensyn til HPA suppresjon viste denne studien at svært høye doser av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel og salve kan ha en svak effekt på HPA aksen.

Effekten av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel brukt én gang daglig, har blitt undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, 8 ukers studier som inkluderte mer enn 2900 pasienter med psoriasis i hodebunnen av alvorlighetsgrad mild og oppover etter «Investigator's Global Assessment» (IGA) skala. Sammenligningspreparater var betametasondipropionat i gelvehikkel, kalsipotriol i gelvehikkel og (i én av studiene) gelvehikkel alene, dosering én gang daglig. Resultatene for primær respons (ingen eller svært mild sykdom etter IGA ved uke 8) viste at kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel var statistisk signifikant mer

effektiv enn sammenligningspreparatene. Resultatene for innsettende effekt basert på lignende data ved uke 2, viste også at kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel var statistisk signifikant mer effektiv enn sammenligningspreparatene.

% av pasientene med ingen eller svært mild sykdom	Betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (n=1108)	Betametason-dipropionat (n=1118)	Kalsipotriol (n=558)	Gel vehikkel (n=136)
Uke 2	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
Uke 8	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektiv enn betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (p < 0,001).

Effekten av bruk av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel én gang daglig på kroppen (utenom hodebunnen) har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, 8 ukers klinisk studie som inkluderte 296 pasienter med psoriasis vulgaris med mild eller moderat alvorlighetsgrad i henhold til IGA. Sammenligningspreparater var betametasondipropionat i gelvehikkel, kalsipotriol i gelvehikkel og gelvehikkel alene, alle brukt én gang daglig. Det primære responskriteriet var kontrollert sykdom etter IGA ved uke 4 og uke 8. Kontrollert sykdom var definert som "ingen" eller "svært mild sykdom" for pasienter med moderat sykdom ved baseline eller "ingen" for pasienter med mild sykdom ved baseline. Sekundære responskriterier var prosentvis endring i Psoriasis Severity and Area Index (PASI) fra baseline til uke 4 og uke 8.

% av pasienter med kontrollert sykdom	Betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalsipotriol (n=67)	Gelvehikkel (n=35)
Uke 4	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
Uke 8	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektiv enn betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (p < 0,05).

Gjennomsnitt prosent reduksjon i PASI (SD)	Betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalsipotriol (n=67)	Gelvehikkel (n=35)
Uke 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
Uke 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektiv enn betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (p < 0,05).

En annen randomisert, utprøverblindet klinisk studie med 312 pasienter med psoriasis i hodebunnen, av i hvert fall moderat alvorlighetsgrad i henhold til IGA, undersøkte kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel 1 gang daglig mot Daivonex oppløsning to ganger daglig i opptil 8 uker. Resultater for primær respons (ingen eller svært mild sykdom i henhold til IGA ved uke 8) viste at kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel var statistisk signifikant mer effektiv enn Daivonex oppløsning til hodebunnen.

% av pasientene med fraværende eller svært mild sykdom	Betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (n=207)	Daivonex oppløsning (n=105)
Uke 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistisk signifikant mindre effektiv enn betametasondipropionat og kalsipotriol kombinasjonsgel (p < 0,001).

En randomisert, dobbeltblind langtidsstudie med 873 pasienter med psoriasis i hodebunnen av i hvert fall moderat alvorlighetsgrad (ifølge IGA) undersøkte bruken av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel mot kalsipotriol i gelvehikkel. Begge behandlinger ble applisert én gang daglig, periodevis etter behov, i opptil 52 uker.

Mulige bivirkninger relatert til langtidsbehandling med kortikosteroider i hodebunnen ble vurdert av et uavhengig blindet panel av dermatologer. Det var ingen prosentvis forskjell mellom gruppene når det gjaldt bivirkninger (2,6 % i gruppen med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel og 3,0 % i kalsipotriolgruppen; $P=0,73$). Det ble ikke rapportert om noen tilfelle av hudatrofi.

Effekten av en gang daglig bruk av Calcipotriol/Betamethasone Aristo ved behandling av mild til moderat plakktipe psoriasis ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, 8-ukers klinisk studie inkludert 283 pasienter. Sammenligningspreparatene var gelvehikkel alene og kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel (Daivobet® gel). Terapeutisk ekvivalens av Calcipotriol/Betamethasone Aristo med Calcipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel (Daivobet® gel) kunne konkluderes basert på tilsvarende gjennomsnittlig % endring fra baseline i PASI i uke 4/dag 29 for begge behandlingene. Overlegenhet av Calcipotriol/Betamethasone Aristo sammenlignet med gelvehikkel ble demonstrert basert på den høyere primære effektvariabelen gjennomsnittlig % endring fra baseline i PASI i uke 4/dag 29.

Relativ endring fra baseline PASI [%] ved uke 4/dag 29	Calcipotriol/Betamethasone Aristo (N=123)	Daivobet® (N=121)	Generisk vehikkel (N=39)
Gjennomsnittsprosent $\pm$ SE	-58,1 $\pm$ 2,2	-59,6 $\pm$ 2,3	-21,8 $\pm$ 4,2
95 % KI	-62,5, -53,7	-64,42, -55,3	-30,0, -13,5
Gjennomsnittsforskjell ¹ $\pm$ SE		1,7 $\pm$ 3,2	-36,6 $\pm$ 4,7
Gjennomsnittsforskjell ¹ 95 % KI		-4,6, 7,9	-45,7, -27,0
Konklusjon ^{2,3}		Ekvivalens	Overlegenhet

¹ Forskjell på relativ endring vs. Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel, bestemt som henholdsvis Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel minus Daivobet® gel og Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel minus generisk vehikkel gel.

² Ekvivalens av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel og Daivobet® gel konkludert, hvis den gjennomsnittlige forskjellen 95 % konfidensintervall er inkludert helt innenfor ekvivalensområdet fra - 15% til + 15%.

³ Overlegenhet av Calcipotriol/Betamethasone Aristo gel vs. generisk vehikkel gel konkludert, hvis den øvre grensen for den gjennomsnittlige forskjellen 95 % konfidensintervallet er negativt, det vil si ikke inkluderer null.

Pediatrik populasjon

Hodebunn

Effekten på kalsiummetabolismen ble undersøkt i to ukontrollerte åpne 8 ukers studier som inkluderte totalt 109 ungdommer i alderen 12-17 år med psoriasis i hodebunnen som brukte opptil 69 g av kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel per uke. Ingen tilfeller av hyperkalsemi og ingen relevante forandringer i kalsium i urin ble rapportert. Adrenal respons på ACTH-eksponering ble målt hos 30 pasienter; 1 pasient hadde etter 4 ukers behandling en svak reduksjon i kortisolrespons etter ACTH-eksponering som var uten kliniske manifestasjoner, og reversibel.

Hodebunn og kropp

Effekten på kalsiummetabolismen ble undersøkt i ett ukontrollert åpent 8 ukers forsøk med 107 ungdommer i alderen 12-17 år med psoriasis i hodebunnen og på kroppen som brukte opptil 114,2 g per uke med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel. Ingen tilfeller av hyperkalsemi og ingen relevante forandringer i kalsium i urin ble rapportert. Adrenal respons på ACTH-eksponering ble målt hos 31 pasienter; fem pasienter hadde en reduksjon i kortisolrespons etter

ACTH-eksponering der 2 av de 5 pasientene viste bare marginal reduksjon. Fire av pasientene hadde reduksjon etter 4 ukers behandling, og 2 hadde reduksjon etter 8 uker, inkludert 1 pasient som hadde reduksjon i begge perioder. Disse virkningene var svake, uten kliniske manifestasjoner og reversible.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske eksponering for kalsipotriol og betametasondipropionat ved lokal behandling med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel kan sammenlignes med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve hos rotter og minigris. Kliniske studier med radiomerket salve indikerer at den systemiske absorpsjon av henholdsvis kalsipotriol og betametason fra kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve er under 1 % av administrert dose (2,5 g) påført normal hud (625 cm²) i 12 timer. Absorpsjonen av lokale kortikosteroider kan øke ved påsmøring på plakkpsoriasis og under okklusjon. Absorpsjon gjennom skadet hud er ca. 24 %.

Etter systemisk eksponering vil begge virkestoffene (kalsipotriol og betametasondipropionat) metaboliseres raskt og i stor utstrekning. Proteinbinding er ca. 64 %. Plasma halveringstid etter intravenøs tilførsel er 5-6 timer. Ettersom det dannes et depot i huden, tar eliminasjon dager etter dermal applikasjon. Betametason metaboliseres særlig i leveren, men også i nyrene til glukuronid og sulfatestere. Kalsipotriol utskilles hovedsakelig via feces (rotte og minigris) og betametasondipropionat via urin (rotte og mus). Undersøkelser av vevsdistribusjonen av radiomerket kalsipotriol respektive betametasondipropionat hos rotter, har vist at nyrer og lever hadde det høyeste nivå av radioaktivitet.

Kalsipotriol og betametasondipropionat var under den nedre grense for kvantitativ bestemmelse i alle blodprøver fra 34 pasienter behandlet i 4 eller 8 uker med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel og kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve for utbredt psoriasis på kropp og i hodebunn. En metabolitt av kalsipotriol og en metabolitt av betametasondipropionat var målbar hos noen pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksiske effekter (ganespalte, skjelettmisdannelser). Reproduksjonstoksiske studier med langvarig peroral tilførsel av kortikosteroider til rotter viser forlenget drektighet og vanskeligere fødsler. Redusert overlevelse av avkom, redusert fødselsvekt og redusert vektøkning ble observert. Ingen endring av fertilitet. Risikoen for mennesker er ukjent.

En dermal karsinogenitetsstudie med kalsipotriol i mus og en oral karsinogenitetsstudie hos rotter indikerte ingen spesiell risiko for mennesker.

Foto(ko)karsinogenitetsstudier i mus indikerer at kalsipotriol kan øke UV-strålers evne til å indusere hudtumorer.

En dermal karsinogenitetsstudie med betametasondipropionat i mus og en oral karsinogenitetsstudie hos rotter indikerte ingen spesiell risiko for mennesker. Ingen foto-karsinogenitetsstudier er utført med betametasondipropionat.

Studier av lokal toleranse hos kaniner har vist at kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel forårsaker mild til moderat hudirritasjon og forbigående lett øyeirritasjon.

Studier av miljørisikovurderinger har vist at betametason kan utgjøre en risiko for livsformer i vannmiljøer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Parafin, flytende
Polyoksypropylenstearylether
Ricinusolje, hydrogenert
Butylhydroksytoluen (E 321)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit sylindrisk HDPE-tube med hvitt PP-skrulokk. Tuben er pakket i en kartong.

Pakningsstørrelser:

1 tube med 30 g

1 tube med 60 g

Multipakninger som inneholder 60 g (2 tuber med 30 g) og 120 g (2 tuber med 60 g)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis markedsføres.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aristo Pharma
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13463

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

06.07.2021