

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 50/500 mikrog/g voide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 gramma voidetta sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia (monohydraattina) ja 0,5 mg beetametasonia (dipropionaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Voide.

Luonnonvalkoinen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Paikallishoitoon soveltuvan stabiilin läiskäpsoriaasin (*psoriasis vulgaris*) paikallishoidoksi aikuisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -voidetta levitetään psoriaasiläiskille kerran päivässä.

Suosittelava hoidon kesto on 4 viikkoa. Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -voiteen käytöstä toistettuina hoitjaksoina on kokemusta 52 viikon ajalta. Jos hoitoa on tarpeellista jatkaa tai aloittaa uudelleen 4 viikon jälkeen, se tulee tehdä lääkärin arvioinnin perusteella ja lääkärin säännöllisessä valvonnassa.

Kalsipotriolia sisältävien lääkevalmisteiden päivittäin käytettävä määrä ei saa ylittää 15 g:aa. Kalsipotriolia sisältävällä lääkevalmisteella hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.4).

##### Erytisryhmät

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

##### *Pediatriset potilaat*

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan, 12–17-vuotiaita lapsia koskevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

##### Antotapa

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -voide levitetään psoriaasialueille. Parhaan tehon saamiseksi suihkua tai kylpyä tulee välttää heti Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -voiteen levittämisen jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Calcipotriol/Betamethasone Sandozia ei saa käyttää *psoriasis pustulosan*, *psoriasis exfoliativan* eikä erythrodermisen psoriaasin hoitoon.

Sisältämänsä kalsipotriolin vuoksi Calcipotriol/Betamethasone Sandoz on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Valmisteen sisältämästä kortikosteroidista johtuen Calcipotriol/Betamethasone Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tiloissa: virusperäiset ihomuutokset (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehdukset, loisinfektiot, ihotuberkuloosi, perioraalinen dermatiitti, atrofinen iho, striat, ihon verisuonten hauraus, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumat ja haavat (ks. kohta 4.4).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Vaikutukset umpieritykseen

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz sisältää vahvaa ryhmän III steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla tulee välttää.

Johtuen kortikosteroidin systeemisestä absorptiosta iholta voi myös paikallisesti annostellulla kortikosteroidilla esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti. Niitä ovat esim. lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estyminen ja vaikutus diabeteksen hoitotasapainoon.

Käyttöä okklusiositeen alla tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä.

Voiteen käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8).

Tutkimuksessa, jossa laaja-alaista hiuspohjan ja vartalon ihopsoriaasia sairastavia potilaita hoidettiin korkeilla kalsipotrioli-beetametasonigeeliannoksilla (hiuspohjaan) ja suurilla kalsipotrioli-beetametasonivoideannoksilla (vartalolle), oli 5 potilaalla 32 potilaasta kortisolien erityksen hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisella hormonilla (ACTH) tehtävässä rasisuskokeessa 4 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemia saattaa esiintyä, jos päivittäinen enimmäismäärä (15 g) ylitetään. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun kalsipotriolihoitoa koskevat suositukset huomioidaan. Hoidettavan ihoalueen tulee olla enintään 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.2).

#### Paikalliset haitat

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz sisältää vahvaa ryhmän III steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla samalla hoitoalueella tulee välttää. Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Valmistetta ei tule käyttää näillä alueilla. Potilaalle tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään voiteen käyttö ja joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä joka käyttökerran jälkeen, jotta voidetta ei joudu vahingossa näille alueille.

#### Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundäärisesti infektioituneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee (ks. kohta 4.3).

#### Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa yleistyneen *psoriasis pustulosan* puhkeamisen tai oireiden palaamisen. Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

### Pitkäaikainen käyttö

Pitkäaikainen käyttö lisää paikallisten ja systeemisten kortikosteroidiin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Hoito tulee keskeyttää, jos näitä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8).

### Käyttö, jonka turvallisuutta ei ole arvioitu

Calcipotriol/Betamethasone Sandozin käytöstä *psoriasis guttatan* hoidossa ei ole kokemusta.

### Samanaikainen hoito ja UV-altistus

Kokemukset tämän lääkevalmisteen käytöstä hiuspohjaan ovat vähäisiä. Kalsipotrioli-beetametasonivoiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä kalsipotrioli-beetametasonigeelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden samalle hoitoalueelle paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti kalsipotrioli-beetametasonivalmisteen kanssa on vain vähän kokemusta.

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz -hoidon aikana lääkäriä suositellaan neuvomaan potilasta välttämään osittain tai kokonaan altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolia tulisi käyttää UV-säteilyn kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit (ks. kohta 5.3).

### Näköhäiriö

Systeemisten ja topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, on harkittava potilaan ohjaamista silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Calcipotriol/Betamethasone Sandozin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa glukokortikoideilla on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), mutta useat epidemiologiset tutkimukset (alle 300 raskauden lopputuloksesta) eivät ole osoittaneet synnynnäisiä poikkeavuuksia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Calcipotriol/Betamethasone Sandozia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan, kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

### Imetys

Beetametasoni erittyy rintamaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä hoitoannoksia. Ei tiedetä, erittyykö kalsipotrioli rintamaitoon. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Calcipotriol/Betamethasone Sandozia imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Calcipotriol/Betamethasone Sandozia pidä käyttää rinnan iholla rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Calcipotriol/Betamethasone Sandozilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Arvio haittavaikutusten esiintymistiheyksistä perustuu analyysiin kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista,

mukaan lukien valmisteen markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustutkimukset ja spontaanit haittavaikutusilmoitukset.

Yleisimmät hoidon aikana ilmoitetut haittavaikutukset ovat erilaisia ihoreaktioita, kuten kutina ja ihon hilseily.

*Psoriasis pustulosa* ja hyperkalsemiaa on ilmoitettu.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin, ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen (≥ 1/10)  
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)  
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)  
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)  
Hyvin harvinainen (< 1/10 000)  
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ihoinfektio* Folikuliitti
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Furunkkeli
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyperkalsemia
<b>Silmät</b>	
Tuntematon	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4), korioretinopatia
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Ihon hilseily Kutina
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ihoatrofia Psoriaasin paheneminen Dermatiitti Eryteema Ihottuma** Purppura tai ekkymoosi Polttelun tunne iholla Ihoärsytys
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<i>Psoriasis pustulosa</i> Striat Valoherkkyysreaktio Akne Kuiva iho
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Pigmenttimuutokset käyttökohdassa Kipu käyttökohdassa***
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Rebound-vaikutus

\*Ihoinfektioita, mukaan lukien bakteeri-, sieni- ja virusperäiset ihoinfektiot, on ilmoitettu.  
\*\*Erityyppisiä ihottumareaktioita, kuten kesivää ihottumaa, papulaarista ihottumaa ja pustulaarista ihottumaa, on ilmoitettu.  
\*\*\*Käyttökohdan kipu kattaa polttelun tunteen käyttökohdassa.

#### Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa avoimessa tutkimuksessa hoidettiin 33:a 12–17-vuotiasta läiskäpsoriaasia sairastavaa nuorta 4 viikon ajan kalsipotrioli-beetametasonivoiteella annoksella, joka oli enimmillään 56 g/viikko. Uusia haittatapahtumia ei havaittu, eikä systeemiin kortikosteroidivaikutuksiin liittyviä huolenaiheita todettu. Tutkimuksen koon vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä kalsipotrioli-beetametasonivoiteen turvallisuusprofiilista lapsilla ja nuorilla.

Seuraavien haittavaikutusten katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin lääkeryhmien haittavaikutuksiin:

#### Kalsipotrioli

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumoituksen ja kirvelyn tunne iholla, kuiva iho, eryteema, ihottuma, dermatiitti, ekseema, psoriaasioireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien hyvin harvinaiset angioedeema ja kasvojen turvotus.

Systeemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä voiteen paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat hyperkalsemia tai hyperkalsiuria (ks. kohta 4.4.)

#### Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikallinen käyttö, erityisesti pitkäaikaiskäyttö, saattaa aiheuttaa paikallisia muutoksia, kuten ihon atrofiaa, telangiektasioita, strioja, follikuliittia, liiallista karvankasvua, perioraalista dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, depigmentaatiota ja milioita (*milium colloidal*).

Käytettäessä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja psoriaasin hoitoon on yleistyneen *psoriasis pustulosan* puhkeaminen mahdollista.

Kortikosteroidien paikallisen käytön jälkeen esiintyvät systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla esiintyessään vaikeita. Lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estymistä, kaihia, tulehduksia, vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon ja silmänpaineen nousua saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Systeemisiä vaikutuksia esiintyy useammin, kun voidetta käytetään okklusion alla (muovi, ihopoimu), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Annostussuosituksen ylittäminen voi kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee hoidon lopettamisen jälkeen. Hyperkalsemian oireet ovat polyuria, ummetus, lihasten heikkous, sekavuus ja kooma.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi estää aivolisäkkeen ja lisämunuaisen toimintaa ja aiheuttaa sekundääriseen lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka on tavallisesti palautuva.

Tällaisissa tapauksissa oireenmukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain. Ilmoituksen mukaan

yhdelle potilaalle on hoidon aikana kehittynyt virheellisen käytön vuoksi Cushingin oireyhtymä ja sitten hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen *psoriasis pustulosa*. Potilaan laajaa erythrodermistä psoriaasia hoidettiin 5 kuukauden ajan kalsipotrioli-beetametasonivoiteella 240 g/viikko (vastaa n. 34 g:aa/vrk. Maksimiannossuositus on 15 g/vrk).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet, muut ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet, kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: D05AX52

Kalsipotrioli on D-vitamiinianalogi. *In vitro* -tulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli hillitsee keratinosyyttien proliferaatiota ja indusoi niiden erilaistumista. Tämän oletetaan toimivan perustana sen teholle psoriaasin hoidossa.

Muiden paikallisten kortikosteroidien tapaan beetametasonidipropionaatilla on anti-inflammatorista, antipruriittista, vasokonstriktiivista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Nämä eivät kuitenkaan paranna perimmäistä sairautta. Käytettäessä okklusiota vaikutus saattaa tehostua johtuen lisääntyneestä penetroitumisesta ihon sarveiskerrokseen. Tästä johtuen haittavaikutusten ilmaantuvuus lisääntyy. Yleisesti ottaen paikallisten steroidien anti-inflammatorista toimintamekanismia ei ole tarkoin selvitetty.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä vaiheen III monikeskustutkimuksessa tutkittiin geneerisen kalsipotrioli-beetametasonivoiteen tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä verrattuna Daivobet-valmisteeseen ja vehikkeliin aikuispotilailla, joilla oli krooninen, stabiili läiskäpsoriaasi. Yhteensä 444 potilasta aloitti kaksoissokkoutetun hoidon. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko geneeristä kalsipotrioli-beetametasonivoidetta (tutkittava valmiste), Daivobet-voidetta (viitevalmiste) tai yrityksen voidemuotoa (lume/vehikkeli) suhteessa 4:4:1. Potilas annosteli tutkimuslääkkeen itse kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli muokatun PASI-arvon prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta 4 viikon hoidon lopussa. Ensisijaisen päätetapahtuman vahvistava analyysi tutkittavan valmisteeseen ja viitehoidon vertailusta osoitti, että tutkittava valmiste on samanarvoinen kuin viitevalmiste.

Ensisijaisen päätetapahtuman vahvistava analyysi tutkittavan valmisteeseen ja lumeen/vehikkeliin vertailusta osoitti, että tutkittava valmiste on parempi kuin valmisteeseen vehikkeli.

Toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset vahvistivat ensisijaisen päätetapahtuman löydökset. Neljän viikon hoidon jälkeen tutkittava valmiste oli merkitsevästi parempi kuin lume kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta.

Paikallista siedettävyyttä arvioitiin vertailemalla leesionaalisten/perileesionaalisten haittavaikutusten tyyppiä, määrää ja vaikeusastetta. Kahdellatoista potilaalla esiintyi 17 ihon haittatapahtumaa, joilla oli ainakin mahdollinen yhteys tutkimuslääkkeeseen (5 haittatapahtumaa 4:llä tutkittavaa lääketä saaneella potilaalla ja 6 haittatapahtumaa sekä 4:llä viitevalmistetta saaneella potilaalla että 4:llä lumetta/vehikkeliä saaneella potilaalla). Kaikki potilaat, joiden ihohaittatapahtumalla oli ainakin mahdollinen yhteys tutkimuslääkkeeseen, toipuivat täysin. Tutkittavan lääkkeen kokonaissiedettävyyttä oli verrattavissa viitevalmisteeseen.

Turvallisuusparametrien (albumiinikorjattujen seerumin kalsiumpitoisuuksien muutos, vuorokausivirtsan kortisolin kokonaismäärän muutos, lääkärintarkastuksen, laboratoriokokeiden ja vitaalitoimintojen tutkimuksen tulokset) arvioinnissa ei todettu näyttöä turvallisuusriskeistä.

Tutkimus osoitti tutkittavan valmisteeseen (Calcipotriol/Betamethasone Sandoz) ja viitevalmisteeseen (Daivobet) hoidollisen samanarvoisuuden ja tutkittavan valmisteeseen paremmuuden lumeeseen/vehikkeliin verrattuna eikä antanut viitteitä turvallisuusriskeistä.

Ensisijaisen päätetapahtuman vahvistava analyysi tutkittavan valmisteeseen ja viitehoidon vertailusta osoitti, että tutkittava valmiste on **hoidollisesti** samanarvoinen kuin viitevalmiste.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 634 psoriaasipotilasta, tutkittiin toistuvien kalsipotrioli- ja beetametasonivoidetuurien turvallisuutta, kun voidetta käytettiin kerran päivässä annosteltuna tarvittaessa joko yksin tai vuoroitaisesti kalsipotriolivoiteen kanssa enintään 52 viikon ajan. Vertailussa oli mukana

kalsipotriolivoide, jota käytettiin yksin kalsipotrioli- ja beetametasonialoitushoidon jälkeen 48 viikon ajan. Haittavaikutuksia raportoitiin 21,7 %:lla kalsipotrioli- ja beetametasoniryhmässä, 29,6 %:lla kalsipotrioli- ja beetametasoni-/kalsipotriolivuoroittaishoitoryhmässä ja 37,9 %:lla kalsipotrioliryhmässä. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin kalsipotrioli- ja beetametasoniryhmässä yli 2 %:lla potilaista, olivat kutina (5,8 %) ja psoriaasi (5,3 %). Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidin pitkäaikaiskäyttöön (esim. ihoatrofia, folliculiitti, depigmentaatio, furunkkeli ja purppura), raportoitiin 4,8 %:lla kalsipotrioli- ja beetametasoniryhmän potilaista, 2,8 %:lla kalsipotrioli- ja beetametasoni-/kalsipotriolivuoroittaishoitoryhmän potilaista ja 2,9 %:lla kalsipotrioliryhmän potilaista.

Lisämunuaisen vastetta ACTH-hormoniin määritettiin mittaamalla seerumin kortisolitaso potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä enimmillään 106 g kalsipotrioli- ja beetametasonigeeliä ja kalsipotrioli- ja beetametasonivoidetta. Kortisolin erityksen havaittiin hieman heikentyneen ACTH-rasituskokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15,6 %) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18,2 %), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. HPA-toiminnan suppressioon liittyen tutkimus tuotti näyttöä siitä, että hyvin suurilla kalsipotrioli- ja beetametasonigeeli- ja -voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus HPA-akseliin.

#### Pediatriset potilaat

Lisämunuaisen vastetta ACTH-rasitukseen mitattiin kontrolloimattomassa 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 33:lla iältään 12–17-vuotiaalla vartalon ihopsoriaasia sairastavalla nuorella, jotka käyttivät kalsipotrioli- ja beetametasonivoidetta enintään 56 g/viikko. HPA-akselin toiminnan suppressiota ei raportoitu. Hyperkalsemiaa ei raportoitu, mutta yhdellä potilaalla virtsan kalsiumin määrä lisääntyi mahdollisesti hoidosta johtuen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella isotoopilla merkityllä kalsipotrioli-beetametasonivoiteella ovat osoittaneet, että kalsipotriolin ja beetametasonin systeeminen imeytyminen kalsipotrioli-beetametasonivoiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2,5 g), jota oli sivelty terveelle iholle (625 cm<sup>2</sup>) 12 tunnin ajaksi.

Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja okklusiositeen käyttö saattaa lisätä paikallisen kortikosteroidin imeytymistä. Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24 %.

Systeemisen altistumisen jälkeen molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Sitoutuminen proteiineihin on n. 64 %. Eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa suonensisäisen annon jälkeen on 5–6 tuntia. Johtuen ihoon muodostuvasta varastosta eliminoituminen ihoannostelun jälkeen tapahtuu muutamassa päivässä.

Beetametasoni metaboloituu erityisesti maksassa, mutta myös munuaisissa glukuronidi- ja sulfaattiestereiksi. Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöä ulosteen mukana (rotat ja minisiat) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioaktiivisesti merkittyä kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa (kalsipotrioli) ja maksassa (beetametasonidipropionaatti).

Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin määrät olivat kvantitointirajan alapuolella kaikissa verinäytteissä, jotka otettiin 34 potilaalta, joiden laaja-alaista sekä hiuspohjan että vartalon psoriaasia hoidettiin 4 tai 8 viikkoa sekä kalsipotrioli-beetametasonigeelillä että kalsipotrioli-beetametasonivoiteella. Joiltakin potilailta voitiin mitata yksi kalsipotriolin metaboliitti ja yksi beetametasonidipropionaatin metaboliitti.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet kortikosteroideilla olevan lisääntymistoksisia vaikutuksia (suulakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotille tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annettiin pitkäaikaisesti kortikosteroideja suun kautta, havaittiin pidentyneitä tiineyksiä ja pidentyneitä ja

vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin, että henkiin jäävien pentujen määrä väheni ja ruumiinpaino ja painonnousu laskivat. Hedelmällisyyteen ei todettu olevan vaikutusta. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Kalsipotriolin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla: kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hiirillä tehtyjen fotokarsinogeenisuustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvaimien synnyssä.

Beetametasonidipropionaatin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla: kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Beetametasonidipropionaatilla ei ole tehty fotokarsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

All-*rac*- $\alpha$ -Tokoferoli  
Oleyylialkoholi  
Parafiini, kevyt nestemäinen  
Valkovaseeliini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini-/epoksifenoliputket, joissa polyetyyleeni- tai polypropyleenikierrekorkki.

Pakkauskoot: 15 g, 30 g, 60 g tai 120 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska



**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

38622

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**16.02.2021**

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 50/500 mikrog/g salva

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Salva.

Benvit.

### 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 administreringsätt

##### Dosering

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

Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Det finns erfarenhet av upprepade behandlingar med calcipotriol/betametason 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/Betamethasone Sandoz salva hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

###### *Pediatrisk population*

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

##### Administreringsätt

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz salva appliceras på det angripna hudområdet. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applikation av

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz salva.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz är kontraindicerat vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

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

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 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

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 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 calcipotriol/betametason gel (i hårbotten) och höga doser calcipotriol/betametason salva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitt 5.1).

#### 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 Sandoz 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 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 Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 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).

#### 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.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Calcipotriol/Betamethasone Sandoz.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Calcipotriol/Betamethasone Sandoz saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). 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. Calcipotriol/Betamethasone Sandoz ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

#### Amning

Betametason passerar över i bröstmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjölk saknas. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Calcipotriol/Betamethasone Sandoz till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Calcipotriol/Betamethasone Sandoz 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 Sandoz 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 post-godkända säkerhets studier och spontanrapporteringar.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under behandling är olika hud reaktioner, som pruritus och hud exfoliation.

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, <1/10)  
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)  
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)  
Mycket sällsynta (<1/10 000)  
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Hudinfektion* Follikulit
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Furunkel
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyperkalcemi
<b>Ögon</b>	
Ingen känd frekvens	Dimsyn (se även avsnitt 4.4) Korioretinopati

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga (≥1/100, <1/10)	Hud exfoliation Pruritus
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Hudatrofi Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag** Purpura eller ekkymos Sveda i huden Hudirritation
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Postulös psoriasis Strimmor i huden Ljuskänslighet Akne Torr hud
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Pigmentförändring på applikationsstället Smärta vid applikationsstället***
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Rebound-effekt

\* Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus infektioner har rapporterats.

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

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

#### 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 kortikosteroid effekten var heller inte något bekymmer. Storleken på studien tillåter emellertid inte någon bestämd slutsats gällande säkerhetsprofilen för kalcipotriol/betametason salva hos 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, 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).

## 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).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Läkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 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 erythroderm 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, klädstillande, 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.

En multicenter-, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie i fas III har utförts för att undersöka effekt, säkerhet och tolerabilitet hos en generisk kalcipotriol-betametasonsalva i jämförelse med Daivobet och vehikel, för behandling av vuxna patienter med kronisk, stabil plackpsoriasis. Totalt inledde 444 patienter en dubbelblind behandling. Patienterna randomiserades till antingen den generiska kalcipotriol-betametasonsalvan (test), Daivobet salva (referens) eller företagets salvbas (placebo/vehikel) i förhållandet 4:4:1. Patienterna administrerade själv studieläkemedel en gång dagligen i 4 veckor. Primärt effektmått var genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen av modifierat PASI-poäng efter den 4 veckor långa behandlingen. Den bekräftande analysen av det primära effektmåttet där man jämförde test- och referensbehandling visade att testprodukten och referensprodukten är likvärdiga.

Den bekräftande analysen av det primära effektmåttet där man jämförde testprodukten och placebo/vehikel visade att testprodukten är överlägsen sin vehikel (salvbas). Resultaten avseende de sekundära effektmåtten motsvarade det man funnit för det primära effektmåttet. Efter 4 veckors behandling var testprodukten signifikant bättre än placebo avseende samtliga sekundära effektmått.

Lokal tolerans bedömdes genom en jämförelse av biverkningarnas typ, antal och svårighetsgrad på och runt lesionerna. Tolv patienter fick 17 hudbiverkningar som åtminstone hade ett möjligt samband med studieläkemedlet (5 biverkningar hos 4 patienter som fick testläkemedlet och 6 biverkningar vardera hos 4 patienter som fick referensläkemedel respektive placebo/vehikel). Hos samtliga patienter med hudbiverkningar som åtminstone hade ett möjligt samband med studieläkemedlet gick biverkningarna tillbaka helt. Testläkemedlet var jämförbart med referensläkemedlet vad gällde total tolerabilitet. Utvärdering av säkerhetsparametrarna (förändring av albuminkorrigerat serumkalcium, förändring av total mängd kortisol utsöndrad i dygnsurin, resultat av klinisk undersökning, laboratorieanalys och vitala tecken) gav inte upphov till några farhågor vad gällde säkerheten. Prövningen visade att testprodukten (Calcipotriol-Betamethasone Sandoz) är likvärdig med referensläkemedlet (Daivobet) samt att testprodukten är överlägsen placebo/vehikel, utan att ge upphov till några farhågor vad gäller säkerheten.

Den bekräftande analysen av det primära effektmåttet där man jämförde test- och referensbehandling visade att testprodukten och referensprodukten är *terapeutiskt* likvärdiga.

I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med salva en gång dagligen i upp till 52 veckor, antingen calcipotriol och betametason salva enbart eller alternerande med calcipotriol salva, jämfört med calcipotriol enbart under 48 veckor efter initialbehandling med calcipotriol och betametason salva. 21,7% av patienterna i calcipotriol och betametason salva-gruppen rapporterade biverkningar, 29,6% i calcipotriol och betametason/kalcipotriol -gruppen och 37,9% i calcipotriol-gruppen. De biverkningar som rapporterades av fler än 2% av patienterna i calcipotriol och betametason salva-gruppen var klåda (5,8%) och psoriasis (5,3%). Allvarigare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, folliculit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8% av patienterna i calcipotriol och betametason -gruppen, 2,8% i calcipotriol och betametason salva/kalcipotriol-gruppen och 2,9% i calcipotriol-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 calcipotriol/betametason gel och calcipotriol/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 calcipotriol/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 56 g calcipotriol/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 calcipotriol och betametason från calcipotriol/betametason salva är mindre än 1% av administrerad dos (2,5 g) när den



appliceras på normal hud (625 cm<sup>2</sup>) 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.

Betameton 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/betameton gel och kalcipotriol/betameton Sandoz 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, 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. Inga fotokarcinogenitetsstudier har genomförts med betametasondipropionat.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

All-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol  
Oleylalkohol  
Paraffin, lättflytande  
Vaselin, vitt

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter det första öppnandet av inre förpackningen: 1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/epoxyfenol tub med skruvkork av polyetylen eller polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 15 g, 30 g, 60g och 120 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38622

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

**16.02.2021**