

 7. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calcipotriol/Betamethasone "Aristo", gel**

**0. D.SP.NR.**

32072

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram gel indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Butylhydroxytoluen (E321) op til 270 mikrogram/g gel.

Ricinusolie, hydrogeneret 16,7 mg/g gel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

50 mikrogram/g+0,5 mg/g

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Gel

En næsten klar, farveløs til let off-white gel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Topikal behandling af voksne med psoriasis i hårbunden.

Topikal behandling af mild til moderat plaque psoriasis vulgaris på resten af kroppen hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" smøres på de angrebne områder en gang daglig. Den anbefalede behandlingstid er 4 uger ved behandling af hårbunden og 8 uger ved behandling af resten af kroppen. Hvis det skønnes nødvendigt at fortsætte eller genstarte behandlingen efter denne periode, bør det ske under lægeligt tilsyn.

Ved brug af lægemidler indeholdende calcipotriol bør den maksimale daglige dosis ikke overstige 15 g. Kroppens samlede areal behandlet med calcipotriol bør ikke overstige 30 % (se pkt.

4.4).

*Ved anvendelse i hårbunden*

Alle de angrebne områder i hårbunden kan behandles med Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel. Normalt er en mængde mellem 1 g og 4 g daglig tilstrækkeligt til behandling af hårbunden (4 g svarer til en teskefuld).

Specielle populationer

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Aktuelle tilgængelige data fra unge i alderen 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefaling om dosering.

**Administration**

Til kutan anvendelse

Gelen skal ikke påføres direkte i ansigtet eller øjnene. For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage brusebad eller karbad – ved behandling af hårbunden - eller at vaske håret lige efter påsmøring af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo". Gelen skal blive på huden natten over eller hele dagen.

Når du anvender tuben

Tuben skal rystes før brug og gelen påføres det berørte område.

Hænderne skal vaskes efter brug.

Instruktion i korrekt anvendelse

* Lægemidlet bør kun anvendes på psoriasis og ikke på hud, der ikke har psoriasis.
* Tuben skal rystes inden brug og låget skal tages af.
* Gelen skal smøres på en ren finger eller direkte på området med psoriasis.
* Lægemidlet skal påføres det angrebne område med fingerspidserne og skal gnides forsigtigt ind, indtil det område, der er ramt af psoriasis, er dækket af et **tyndt** lag gel.
* Det behandlede hudområde bør ikke bandageres, tæt tildækkes eller indpakkes.
* Hænderne skal vaskes grundigt efter brug af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo". Dette kan undgå, at der ved et uheld overføres gel til andre dele af kroppen (især ansigt, mund og øjne).
* Hvis noget gel, ved et uheld, kommer på normal hud nær psoriasis-området, skal det tørres af, så det ikke spreder sig for meget.
* For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage et brusebad eller bad straks efter påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel.
* Efter påføring af gelen skal kontakt med tekstiler, der let farves af fedt (f.eks. silke), undgås.

I tilfælde af psoriasis i hovedbunden

* Før Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" påføres hovedbunden, skal håret redes for at fjerne eventuelle løse skæl. Hovedet skal vippes for at sikre, at Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" ikke løber ned i ansigtet. Det kan hjælpe at dele håret inden Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" anvendes. Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" skal påføres det berørte område med fingerspidserne og gnides forsigtigt ind.

**Vask af håret før påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" er ikke nødvendigt.**



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tuben bør rystes før brug. | En dråbe Calcipotriol/Betamethason "Aristo" påføres fingerspidsen. | Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel bør appliceres direkte, hvor den hævede plak kan mærkes og gnides ind på huden.Afhængig af størrelsen af det berørte areal er 1-4 g (op til en teskefuld) normalt tilstrækkeligt. |

**For at opnå optimal effekt anbefales det, at håret ikke vaskes straks efter påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" . Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" skal forblive i hovedbunden om natten eller om dagen. Når håret vaskes efter påføring, kan følgende instruktioner være nyttige:**



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| En mild shampoo skal påføres i det tørre hår, især i de områder, hvor gelen blev påført. | Shampooen skal sidde i hovedbunden et par minutter inden vask. | Håret skal vaskes som normalt. |

**Gentag, trin 4 – 6, en eller to gange, hvis nødvendigt.**

Behandlingsvarighed

* Gelen skal anvendes en gang daglig. Det kan være mere praktisk at anvende gelen om aftenen.
* Den sædvanlige behandlingsvarighed er 4 uger for hovedbundsområder og 8 uger for områder udenfor hovedbunden.
* Lægen kan beslutte en anden behandlingsvarighed.
* Lægen kan beslutte at gentage behandlingen.
* Der bør ikke bruges mere end 15 gram på en dag.

Hvis der anvendes andre lægemidler, der indeholder calcipotriol, må den totale mængde af lægemidler, der indeholder calcipotriol, ikke overstige 15 g om dagen, og hele det behandlede område må ikke overstige 30 % af kroppens samlede overflade.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" er kontraindiceret ved erytrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" kontraindiceret hos patienter med kendte forstyrrelser i calciumstofskiftet (se pkt. 4.4).

På grund af indholdet af kortikosteroid er Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" kontraindiceret ved følgende lidelser: Læsioner i huden forårsaget af virus (f.eks. herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner forårsaget af parasitter, hudsygdomme relateret til tuberkulose eller syfilis, perioral dermatitis, hudatrofi, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcerationer og sår (se pkt. 4.4.).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Virkning på det endokrine system

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" indeholder et stærkt virkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider skal undgås. Bivirkninger, der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, f.eks. adrenokortikal suppression eller påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus, kan også opstå ved topikal kortikosteroidbehandling på grund af systemisk absorption.

Anvendelse under okklusionsbandager bør undgås, da det forøger den systemiske absorption af kortikosteroider. Anvendelse på store områder med beskadiget hud, på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det forøger den systemiske absorption af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I et studie med patienter med udbredt psoriasis både i hårbunden og på kroppen, hvor der blev anvendt en kombination af høje doser af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel (påsmøring i hårbunden) og høje doser af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve (påsmøring på kroppen), viste 5 ud af 32 patienter efter 4 ugers behandling et marginalt nedsat kortisolrespons efter eksponering for adrenokortikotropt hormon (ACTH) (se pkt. 5.1).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Virkning på calciummetabolismen

På grund af calcipotriolindholdet kan der forekomme hyperkalcæmi, hvis den maksimale daglige dosis (15 g) overskrides. Serum-calcium normaliseres dog hurtigt, når behandlingen seponeres. Risikoen for hyperkalcæmi er minimal, når anbefalingerne vedrørende calcipotriol overholdes.

Behandling af mere end 30 % af kroppens overflade bør undgås (se pkt. 4.2).

Lokale bivirkninger

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" indeholder et stærkt virkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider på samme behandlingsområde skal undgås.

Ansigts- og genitalhud er meget følsom over for kortikosteroider. Disse områder bør ikke behandles med dette lægemiddel.

Patienten skal instrueres i korrekt brug af lægemidlet for at undgå applikation i og utilsigtet overførsel til ansigt, mund og øjne. Hænderne skal vaskes efter hver påsmøring for at undgå utilsigtet påføring i disse områder.

Samtidige hudinfektioner

Hvis læsioner inficeres sekundært, skal de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, skal behandling med kortikosteroider stoppes (se pkt. 4.3).

Behandlingsophør

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for generaliseret pustuløs psoriasis eller rebound effekt ved behandlingsophør. Lægen bør derfor følge patienten i en periode efter behandlingsophør.

Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling er der en øget risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger. Behandlingen bør seponeres, hvis der opstår bivirkninger i forbindelse med langtidsbehandling med kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Ikke-evalueret brug

Der er ingen erfaring med brug af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel ved guttat psoriasis.

Samtidig behandling og UV-bestråling

Calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve til behandling af psoriasis på kroppen er blevet anvendt i kombination med calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel til behandling af psoriasis i hårbunden. Der er begrænset erfaring med kombination af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel og andre topikale præparater mod psoriasis på samme behandlingsområde, samtidig med brug af systemiske lægemidler mod psoriasis eller med lysbehandling.

Mens patienten er i behandling med Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" anbefales det, at lægen råder patienten til at begrænse eller undgå overdreven udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys. Topikal calcipotriol må kun bruges med UV-bestråling, hvis lægen og patienten vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 5.3).

Bivirkninger, forårsaget af hjælpestoffer

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" indeholder butylhydroxytoluen (E321) som et hjælpestof, og det kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontaktdermatitis) og irritation af øjne og slimhinder.

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" indeholder ricinusolie, hydrogeneret som hjælpestof, der kan medføre hudreaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Calcipotriol/Betamethasone "Aristo".

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel til gravide kvinder. Dyrestudier med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser har ikke vist medfødte anormaliteter hos børn født af kvinder behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potentielle risiko for mennesker er usikker. Derfor bør Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel kun anvendes under graviditet, når den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko.

Amning

Betamethason udskilles i modermælk, men risiko for bivirkninger hos barnet synes usandsynlig ved terapeutiske doser. Der er ingen data for udskillelse af calcipotriol i modermælk. Forsigtighed bør udvises ved ordination af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" til kvinder, som ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" på brystet ved amning.

Fertilitet

Studier hos rotter med orale doser af calcipotriol eller betamethasondipropionat har ikke vist nedsat fertilitet hverken hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Estimering af hyppigheden af bivirkninger er baseret på en samlet analyse af data fra kliniske studier inklusive sikkerhedsstudier efter markedsføring og spontan rapportering.

Den hyppigst rapporterede bivirkning under behandlingen er kløe.

Bivirkningerne er listet i systemorganklasser efter MedDRA, og de enkelte bivirkninger er listet efter hyppighed med den hyppigst rapporterede bivirkning først. Bivirkningerne inden for de enkelte frekvensgrupper er listet efter sværhedsgrad med den alvorligste bivirkning først.

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Hudinfektion\*Folliculitis |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden | Hypersensitivitet |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig | Irritation i øjnene  |
| Ikke kendt | Sløret syn\*\* |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Pruritus |
| Ikke almindelig | Eksacerbation af psoriasisDermatitisErytemUdslæt\*\*\*AcneBrændende fornemmelse i hudenHudirritationTør hud |
| Sjælden | HudstriaEksfoliering af huden |
| Ikke kendt | Hårfarveændring\*\*\*\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig | Smerte ved administrationsstedet\*\*\*\*\* |
| Sjælden | Rebound effekt |

\* Hudinfektioner inklusive bakterielle, fungale og virale infektioner er rapporteret.

\*\* Se også pkt. 4.4.

\*\*\* Forskellige typer af udslæt såsom erytematøst udslæt og pustuløst udslæt er rapporteret.

\*\*\*\* Ved administrationsstedet i hovedbunden er der rapporteret forbigående misfarvning af hår fra hvidt eller gråt til gult.

\*\*\*\*\* Brændende fornemmelse ved administrationsstedet er inkluderet i smerte ved administrationsstedet.

Følgende bivirkninger skønnes relateret til de farmakologiske klasser for hhv. calcipotriol og betamethason:

Calcipotriol

Bivirkningerne omfatter reaktioner på administrationsstedet, kløe, hudirritation, brændende og sviende fornemmelse, tør hud, erytem, udslæt, dermatitis, eksem, forværring af psoriasis, lysfølsomhed og overfølsomhedsreaktioner inkluderende meget sjældne tilfælde af angioødem og ansigtsødem.

Lokalt brug på huden kan meget sjældent forårsage systemiske bivirkninger i form af hypercalcæmi eller hypercalciuri (se pkt. 4.4).

Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan opstå efter topikal brug, specielt ved langvarig behandling, inkluderende hudatrofi, teleangiektasi, striae, folliculitis, hypertrikose, perioral dermatitis, allergisk

kontaktdermatitis, depigmentering og kolloid millium.

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være en risiko for generaliseret pustuløs psoriasis.

Systemiske bivirkninger på grund af brug af topikale kortikosteroider er meget sjældne hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppression, katarakt, infektioner, påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus og øget intraokulært tryk kan opstå, specielt efter langvarig behandling. Systemiske bivirkninger er hyppigere ved okklusion (plastik, hudfolder), ved anvendelse på store hudområder og ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population
Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilerne hos voksne og unge.

I tre åbne kliniske forsøg blev 216 unge patienter undersøgt.

Se pkt. 5.1 for yderligere information om forsøgene.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan medføre forhøjet serum-kalcium, som hurtigt falder efter seponering af behandlingen. Symptomer af hypercalcæmi inkluderer polyuria, forstoppelse, muskelsvaghed, forvirring og koma.

Overdreven langvarig brug af topikale kortikosteroider kan supprimere hypofyse-binyrefunktionerne og give sekundær binyrebarkinsufficiens, som normalt er reversibel. I sådanne tilfælde behandles symptomerne.

I tilfælde af kronisk toksicitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvist.

Det er rapporteret, at på grund af misbrug har en patient med ekstensiv erytrodermisk psoriasis, som blev behandlet med 240 g calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve om ugen (svarende til en daglig dosis på ca. 34 g) i 5 måneder (anbefalet maksimal dosis er 15 g om dagen), udviklet Cushing’s syndrom og pustuløs psoriasis efter abrupt seponering af behandlingen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC kode: D 05 AX 52. Midler mod psoriasis. Andre midler mod psoriasis til topikalt brug, calcipotriol, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Calcipotriol er et D-vitaminanalog. *In vitro* data tyder på, at calcipotriol stimulerer differentieringen og hæmmer proliferationen af keratinocytter. Dette er den foreslåede baggrund for dets virkning ved psoriasis.

I lighed med andre topikale kortikosteroider har betamethasondipropionat anti-inflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunsupprimerende egenskaber, men kurerer dog ikke den tilgrundliggende tilstand. Virkningen forstærkes ved okklusion på grund af øget penetration af stratum corneum. Hyppigheden af bivirkningerne vil stige på grund af dette. Virkningsmekanismen for den anti-inflammatoriske aktivitet af topikale steroider er generelt uklar.

Det adrenale respons til ACTH blev bestemt ved at måle serum-cortisol hos patienter med udbredt psoriasis i både hårbunden og på kroppen med et forbrug på højst 106 g kombineret calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel og calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve om ugen.

Der blev set et marginalt nedsat cortisolrespons 30 minutter efter eksponering for ACTH hos 5 ud af 32 patienter (15,6 %) efter 4 ugers behandling og hos 2 ud af 11 patienter (18,2 %), som fortsatte behandlingen til i alt 8 uger. I alle tilfælde var serum-cortisolniveauerne normale 60 minutter efter eksponering for ACTH. Der var ikke evidens for ændring af kalciumstofskiftet hos disse patienter.

Med hensyn til hypotalamus-hypofyse-binyrebak (HPA)-suppression indikerede dette studie, at meget høje doser calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel og -salve kan have en svag effekt på HPA-aksen.

Virkningen af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel en gang daglig blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, 8-ugers kliniske studier, der inkluderede mere end 2.900 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst lettere sværhedsgrad ifølge *Investigator’s Global Assessment of disease severity (IGA)*. Sammenligningspræparaterne var betamethasondipropionat i gel-vehiklet, calcipotriol i gel-vehiklet og (i et af studierne) gel-vehiklet alene, alle anvendt en gang daglig. Resultaterne for det primære responskriterium (ingen eller meget mild sygdomsgrad ifølge IGA i uge 8) viste, at calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel var mere effektivt (statistisk signifikant) end sammenligningspræparaterne. Resultaterne for, hvor hurtigt virkningen indtraf, baseret på lignende data i uge 2, viste også, at calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel var mere effektivt end sammenligningspræparaterne (statistisk signifikant).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  % patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad | Betamethason-dipropionatog calcipotriol kombinationsgel (n=1.108) | Betamethason-dipropionat(n=1.118) | Calcipotriol(n=558) | Gel-vehikel(n=136) |
| Uge 2 | 53,2 % | 42,8 %1 | 17,2 %1 | 11,8 %1 |
| Uge 8 | 69,8 % | 62,5 %1 | 40,1 %1 | 22,8 %1 |

1 Statistisk signifikant mindre effektivt end betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel (P<0,001).

Virkningen af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel en gang daglig på kroppen, bortset fra hårbunden, blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, 8-ugers klinisk studie med 296 patienter med psoriasis vulgaris af mild eller moderat sværhedsgrad ifølge IGA. Sammenligningsprodukter var betamethasondipropionat i gel-vehiklet, calcipotriol i gel-vehiklet og gel-vehiklet alene, alle anvendt en gang daglig. De primære responskriterier var kontrolleret sygdomsgrad ifølge IGA i uge 4 og i uge 8. Kontrolleret sygdomsgrad var defineret som "clear" eller "minimal sygdomsgrad" for patienter med moderat sygdomsgrad ved udgangspunktet og "clear" for patienter med mild sygdomsgrad ved udgangspunktet. Den procentvise ændring i *Psoriasis Severity and Area index* (PASI) fra udgangspunktet til uge 4 og uge 8 var sekundære responskriterier.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  % patienter med kontrolleret sygdomsgrad | Betamethason dipropionat og calcipotriol kombinationsgel (n=126) | Betamethason-dipropionat (n=68) | Calcipotriol (n=67) | Gel-vehikel (n=35) |
| Uge 4 | 20,6 % | 10,3 %1 | 4,5 %1 | 2,9 %1 |
| Uge 8 | 31,7 % | 19,1 %1 | 13,4 %1 | 0,0 %1 |

1 Statistisk signifikant mindre effektivt end betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel (P<0,05).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Gennemsnitlig procentvis reduktion i PASI (SD) | Betamethason dipropionat og calcipotriol kombinationgel (n=126) | Betamethason-dipropionat(n=68) | Calcipotriol (n=67) | Gel-vehikel (n=35) |
| Uge 4 | 50,2 (32,7) | 40,8 (33,3)1 | 32,1 (23,6)1 | 17,0 (31,8)1 |
| Uge 8 | 58,8 (32,4) | 51,8 (35,0) | 40,8 (31,9)1 | 11,1 (29,5)1 |

1 Statistisk signifikant mindre effektivt end betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel (P<0,05).

Et andet randomiseret, investigator-blindet, klinisk studie inkluderede 312 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst moderat sværhedsgrad ifølge IGA. Brugen af calcipotriol+bethamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel en gang daglig blev sammenlignet med Daivonex kutanopløsning til hårbunden to gange daglig i op til 8 uger. Resultaterne for det primære responskriterium (ingen eller meget mild sygdomsgrad ifølge IGA i uge 8) viste, at calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel var mere effektivt (statistisk signifikant) end Daivonex kutanopløsning til hårbunden.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  % patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad | Betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel(n=207) | Daivonexkutanopløsning til hårbunden(n=105) |
| Uge 8 | 68,6 % | 31,4 %1 |

1 Statistisk signifikant mindre effektivt end betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel (P<0,001).

Et randomiseret, dobbeltblindet, langvarig klinisk studie inkluderede 873 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst moderat sværhedsgrad (ifølge IGA). Brugen af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel blev sammenlignet med calcipotriol i gel-vehiklet. Begge behandlinger blev påført en gang daglig intermitterende efter behov i op til 52 uger.

Bivirkninger, som kunne være opstået på grund af langvarig brug af kortikosteroider i hårbunden, blev identificeret af et uafhængigt, blindet panel af dermatologer. Der var ingen forskel i procentdelen af patienter med sådanne bivirkninger imellem behandlingsgrupperne (2,6 % i calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel og 3,0 % i calcipotriolgruppen; p = 0,73). Ingen tilfælde af hudatrofi blev rapporteret.

Effekten ved anvendelse en gang daglig af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" til behandling af mild til moderat psoriasis af plaque-type blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblind, 8-ugers klinisk studie, der omfattede 283 forsøgspersoner. Komparatorer var gel-vehiklet alene og calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/ g+0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet® gel). Terapeutisk ækvivalens af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" med calcipotriol+betamethason 50 mikrogram g+0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet® gel) kunne konkluderes baseret på ækvivalent gennemsnitlig % ændring fra baseline i PASI ved uge 4/dag 29 for begge behandlinger. Overlegenhed af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" sammenlignet med gel-vehiklet blev demonstreret baseret på den højere primære effektvariabel gennemsnitlige % ændring fra baseline i PASI i uge 4/dag 29.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Relativ ændring fra baseline PASI [ %] i uge 4/dag 29 | Calcipotriol/Betamethasone "Aristo"(N=123) | Daivobet(N=121) | Generisk vehikel(N=39) |
| Gennemsnit ± SE | -58,1 ± 2,2 | -59,6 ± 2,3 | -21,8 ± 4,2  |
| 95 %-KI | -62,5, -53,7 | -64,42; -55,3 | -30,0 -13,5 |
| Gennemsnitlig forskel1 ± SE |  | 1,7 ± 3,2 | -36,6 ± 4,7  |
| Gennemsnitlig forskel1 95 %-KI |  | -4,6; 7,9  | -45,7; -27.0 |
| Konklusioner2,3 |  | Ækvivalens | Overlegenhed |

1 Forskel på relativ ændring i forhold til Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel, bestemt som henholdsvis Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel minus Daivobet® gel og Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel minus generisk vehikel gel.

2 Ækvivalens af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel og Daivobet®-gel afsluttet, hvis den gennemsnitlige forskel 95 % -konfidensinterval er inkluderet fuldstændigt inden for ækvivalensområdet fra -15 % til+15 %.

3 Overlegenhed af Calcipotriol/Betamethasone "Aristo" gel vs. generisk vehikelgel konkluderet, hvis den øvre grænse for den gennemsnitlige forskel 95 % - konfidensinterval er negativ, dvs. ikke inkluderer nul.

Pædiatrisk population

*Hovedbund*

Virkninger på calciummetabolismen blev undersøgt i to ukontrollerede åbne 8-ugers studier, herunder i alt 109 unge i alderen 12-17 år med psoriasis i hovedbunden, der anvendte op til 69 g pr. uge af calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel. Der blev ikke rapporteret tilfælde af hyperkalcæmi og ingen klinisk relevante ændringer i urin-calcium. Adrenal respons på eksponering for ACTH blev målt i 30 patienter; en patient viste et fald i cortisol respons på eksponering for ACTH efter 4 ugers behandling, som var mild, uden kliniske manifestationer og reversibel.

*Hovedbund og krop*

Virkninger på calciummetabolismen blev undersøgt i et ukontrolleret åbent 8-ugers forsøg hos 107 unge i alderen 12-17 år med psoriasis i hovedbunden og på kroppen, der anvendte op til 114,2 g calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel pr. uge. Der blev ikke rapporteret tilfælde af hyperkalcæmi eller klinisk relevante ændringer i urin-calcium. Adrenalrespons på eksponering for ACTH blev målt i 31 patienter; 5 patienter viste et fald i cortisolrespons på eksponering for ACTH efter 4 uger, hvoraf 2 ud af de 5 kun viste et begrænset fald. Fire af patienterne viste et fald efter 4 ugers behandling og 2 patienter viste et fald efter 8 uger samt en patient, der viste fald i begge perioder. Disse hændelser var milde, uden kliniske manifestationer, og reversible.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering for calcipotriol og betamethasondipropionat fra topikalt anvendt calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel er sammenlignelig med calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve hos rotter og minigrise. Kliniske studier med radioaktivt mærket salve viser, at den systemiske absorption af calcipotriol og betamethason fra calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve efter 12 timer er mindre end 1 % af dosis (2,5 g), når det påsmøres normal hud (625 cm2). Påsmøring på plaque psoriasis og under okklusionsbandager kan øge absorptionen af topikale kortikosteroider. Absorptionen gennem beskadiget hud er ca. 24 %.

Efter systemisk absorption bliver begge de aktive substanser – calcipotriol og betamethasondipropionat – hurtigt og ekstensivt metaboliseret. Proteinbindingen er ca. 64 %. Plasmahalveringstiden efter intravenøs behandling er 5-6 timer. På grund af depotdannelse i huden er udskillelsen efter dermal applikation i størrelsesordenen dage. Betamethason metaboliseres fortrinsvist i leveren, men også i nyrerne som glukuronid og sulfatestere. Calcipotriol udskilles hovedsageligt via fæces (rotter og minigrise), og betamethasondipropionat udskilles hovedsageligt via urinen (rotter og mus). Studier af vævsfordelingen af radioaktivt mærket hhv. calcipotriol og betamethasondipropionat i rotter har vist, at nyrerne og leveren har det højeste niveau af radioaktivitet.

Calcipotriol og betamethasondipropionat var under den lave grænse for kvantificering i alle blodprøver fra 34 patienter behandlet i 4 til 8 uger med både calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel og calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationssalve for udbredt psoriasis på kroppen og i hårbunden. En calcipotriolmetabolit og betamethasondipropionatmetabolit var kvantificerbare hos nogle af patienterne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidstudier i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelser). I reproduktionstoksicitetsstudier efter lang tids oral administration af kortikosteroider til rotter er der set forlænget svangerskab og langvarige og besværlige fødsler. Desuden blev der set en reduktion af afkommets overlevelse, legemsvægt og vægtforøgelse. Der var ingen forringelse af fertilitet.

Relevansen for mennesker er ukendt.

Et dermalt karcinogenicitetsstudie med calcipotriol i mus og et oralt karcinogenicitetsstudie i rotter viste ingen speciel risiko for mennesker.

Et foto(co)karcinogenicitetsstudie i mus indikerer, at calcipotriol kan fremme UV-strålers induktion af hudtumorer.

Et dermalt karcinogenicitetsstudie i mus og et oralt karcinogenicitetsstudie i rotter afslørede ingen særlig risiko for betamethasondipropionat hos mennesker. Der er ikke udført fotokarcinogenicitetsstudier med betamethasondipropionat.

Studier af lokal tolerance i kaniner har vist, at calcipotriol+betamethason 50 mikrogram/g+0,5 mg/g kombinationsgel forårsager mild til moderat hudirritation og en let, forbigående irritation i øjnene.

Studier af miljørisikovurderinger har vist, at betamethason kan udgøre en risiko for livsformer i vandmiljøer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Paraffinolie

Polyoxypropylenstearylether

Ricinusolie, hydrogeneret

Butylhydroxytoluen (E321)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid, cylindrisk HDPE-tube med en hvid PP-skruehætte. Tuben placeres i en karton.

Pakningsstørrelser

30 g og 60 g.

Multipakninger indeholdende 60 g (2 tuber á 30 g) og 120 g (2 tuber á 60 g).

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aristo Pharma

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlin

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64463

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-