

 22. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine”, salve (Epione)**

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

29647

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Salve (Epione)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Topikal behandling af voksne med stabil plaque psoriasis vulgaris, der findes egnet til lokal behandling.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” salve påsmøres det angrebne område en gang daglig.

Den anbefalede behandlingstid er 4 uger. Der er erfaring med gentagne behandlinger med calcipotriol/betamethason i op til 52 uger. Hvis det skønnes nødvendigt at fortsætte eller genstarte behandlingen efter 4 uger, bør det ske under lægeligt tilsyn.

Ved brug af præparater indeholdende calcipotriol bør den totale daglige dosis ikke overstige 15 g af præparaterne. Kroppens samlede areal behandlet med calcipotriol bør ikke overstige 30 % (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

 *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af calcipotriol/betamethason salve hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke blevet undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af calcipotriol/betamethason salve hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for børn i alderen 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” salve påsmøres det afficerede område. For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage brusebad eller karbad lige efter påsmøring af Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” salve.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” er kontraindiceret ved erytrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” kontraindiceret i patienter med kendt forstyrrelse i calciumstofskiftet (se pkt. 4.4).

På grund af indholdet af kortikosteroid er Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” kontraindiceret ved følgende lidelser:
Hudinfektioner forårsaget af virus (f.eks. herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner i huden; infektioner forårsaget af parasitter, hudsygdomme relateret til tuberkulose, 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 ”Epione Medicine” salve indeholder et stærktvirkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider skal undgås.
Bivirkninger, der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, f.eks. adrenokortikal suppression og 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 øger den systemiske absorption af kortikosteroider.
Anvendelse på store områder med læderet hud, på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en undersøgelse med patienter med udbredt psoriasis både i hårbunden og på kroppen, hvor der blev anvendt en kombination af høje doser af calcipotriol/betamethason gel (påsmøring i hårbunden) og høje doser af calcipotriol/betamethason salve (påsmøring på kroppen), viste 5 af 32 patienter efter 4 ugers behandling et marginalt nedsat cortisolrespons efter eksponering for adrenokortikotropt hormon (ACTH) (se pkt. 5.1).

Virkning på calciummetabolismen

På grund af calcipotriolindholdet kan der forekomme hyperkalcæmi, hvis den maksimale daglige dosis (15 g) overskrides. Serum-calcium normaliseres, 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 ”Epione Medicine” 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 Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” salve. Patienten skal instrueres i korrekt brug af præparatet 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.

Sekundære 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 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/betamethason salve ved guttat psoriasis.

Samtidig behandling og UV-bestråling

Der er begrænset erfaring med brug af dette præparat i hårbunden. Calcipotriol/betamethason salve til behandling af psoriasis på kroppen er blevet anvendt i kombination med calcipotriol/betamethason gel til behandling af psoriasis i hårbunden. Der er begrænset erfaring med kombination af calcipotriol/betamethason og andre topikale præparater mod psoriasis på samme applikationssted, samtidig brug af systemiske præparater mod psoriasis eller med lysbehandling.

Mens patienten er i behandling med Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine”, 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).

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 grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine”.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” til gravide kvinder. Dyreforsøg med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser (med færre end 300 fødsler) 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 ”Epione Medicine” 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 behandling af kvinder, som ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” på brystet ved amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Calcipotriol/Betamethasone ”Epione Medicine” påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Estimeringen af frekvensen af bivirkninger er baseret på en puljet analyse af data fra kliniske studier inklusiv post-markedsføringstilladelse og spontane rapporteringer.

Den hyppigste rapporterede bivirkning under behandling er forskellige hudreaktioner, såsom pruritus og hud afskalning.

Pustuløs psoriasis og hyperkalcæmi er rapporteret.

Bivirkninger er listet i henhold til MedDRA SOC og de individuelle bivirkninger er listet med den hyppigste først. Indenfor hver frekvensgruppe er bivirkningerne listet med faldende alvorlighed.

Meget almindelig: (≥ 1/10)

Almindelig: (≥ 1/100 og < 1/10)

Ikke almindelig: (≥ 1/1000 og < 1/100)

Sjælden: (≥ 1/10000 og < 1/1000)

Meget sjælden: (< 1/10000)

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

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Ikke almindelig ≥ 1/1000 til < 1/100 | Hudinfektion\*Follicolitis |
| Sjælden ≥ 1/10000 til < 1/1000 | Furunkel |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden ≥ 1/10000 til < 1/1000 | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring**  |
| Sjælden ≥ 1/10000 til < 1/1000 | Hyperkalcæmi |
| **Øjne** |
| Ikke kendt | Sløret syn (se også pkt. 4.4).Korioretinopati |
| **Hud og subkutane vævslidelser** |
| Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10 | Afskalning af hudenPruritus |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | HudatrofiiEksacerbation af psoriasisDermatitisErytemUdslæt\*\*Purpura eller ekkymoseBrændende fornemmelse i hudenIrriation af huden |
| Sjældne ≥1/10000 til <1/1000 | Pustuløs psoriasisHud striaeLysfølsomhedsreaktionAcneTør hud |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Ændringer i hudens pigmentering på applikationsstedetSmerte ved applikationsstedet\*\*\* |
| Sjældne ≥1/10000 til <1/1000 | Rebound effekt |

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

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

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

Pædiatrisk population

I et åbent ukontrolleret forsøg blev 33 unge mellem 12-17 år med psoreasis vulgaris behandlet med calcipotriol/betamethason salve i 4 uger med et maksimum af 56 g per uge. Ingen nye bivirkninger blev observeret og ingen bekymringer blev identificeret for systemisk kortikosteroid effekt. Størrelsen af studiet tillader dog ikke endelige konklusioner vedrørende sikkerhedsprofilen for calcipotriol/betamethason salve hos børn og unge.

I et andet ukontrolleret klinisk forsøg med 7 forsøgsdeltagere i alderen 12 til 17 år blev der ikke indberettet nogen bivirkninger. Se yderligere oplysninger om forsøget i pkt. 5.1.

I dette begrænsede patientudsnit er der ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen af calcipotriol/betamethason creme mellem den voksne og den unge population.

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

Calcipotriol

Bivirkninger omfatter reaktioner på administrationsstedet, kløe, hudirritation, en 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 hyperkalcæmi eller hyperkalciuri (se pkt. 4.4).

Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan opstå efter topikal brug, specielt ved langvarig behandling, inkluderende hudatrofi, telangiektasi, striae, folliculitis, hypertrikose, perioral dermatitis, allergisk kontaktdermatitis, depigmentering og kolloid milium.

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).

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan medføre forhøjet serum-calcium, som aftager 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 salve 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 under behandling og derefter pustuløs psoriasis efter abrupt seponering af behandlingen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod psoriasis til udvortes brug, ATC-kode: D05AX52.

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

Der er blevet udført et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie med parallelle grupper og flere centre for at undersøge virkning, sikkerhed og tolerabilitet af en generisk formulering af calcipotriol-betamethason-salve sammenlignet med Daivobet® og salvegrundlag til behandling af voksne patienter med kronisk stabil plaque-psoriasis. I alt 444 patienter påbegyndte dobbeltblindet behandling. Patienterne blev randomiseret til enten den generiske calcipotriol-betamethason-salve (test), Daivobet® salve (reference) eller virksomhedens formulering af salve (placebo/salvegrundlag) i forholdet 4:4:1. Forsøgslægemidlet blev administreret af patienten selv en gang om dagen i 4 uger.

Det primære effektendepunkt blev defineret som en gennemsnitlig ændring i procent fra *baseline* i modificeret PASI-score efter 4 uger med behandling. Den bekræftende analyse af det primære effektendepunkt, der sammenlignede test- og referencebehandling, viste, at testproduktet er ækvivalent til referencen.

Den bekræftende analyse af det primære endepunkt for sammenligning af testproduktet med placebo/salvegrundlag viste, at testproduktet er bedre end dets salvegrundlag.

De resultater, der blev opnået for de sekundære endepunkter, bekræftede de fund, der blev opnået for det primære endepunkt. Efter 4 uger med behandling var testproduktet signifikant bedre end placebo for så vidt angår alle sekundære endepunkter.

Lokal tolerance blev vurderet ved at sammenligne type, antal og sværhedsgrad af læsionsrelaterede bivirkninger. Tolv patienter fik 17 kutane bivirkninger med som minimum et potentielt forhold til forsøgslægemidlet (5 bivirkninger hos 4 patienter, som blev behandlet med testlægemidlet, og 6 bivirkninger hos hver gruppe a 4 patienter, som blev behandlet med hhv. referencelægemidlet og placebo/salvegrundlagsformuleringen). Alle patienter med kutane bivirkninger med som minimum et potentielt forhold til forsøgslægemidlet opnåede fuld bedring. Den samlede tolerabilitet for testlægemidlet var sammenlignelig med referencelægemidlet.

Evalueringen af sikkerhedsparametre (ændring i albumin-korrigerede calciumniveauer i serum, ændring i samlet mængde cortisol udskilt i døgnurin, resultaterne af kliniske undersøgelser, laboratorieundersøgelser og vitale tegn) gav ikke grund til bekymring for sikkerheden.

Forsøget påviste den terapeutiske ækvivalens af testproduktet (Calcipotriol-Betamethasone Sandoz) i forhold til referencelægemidlet (Daivobet®) samt dets overlegenhed i forhold til placebo/salvegrundlag, samtidig med at der ikke blev påvist nogen grund til bekymring for sikkerheden.

Den bekræftende analyse af det primære effektendepunkt, der sammenlignede test- og referencebehandling, viste, at testproduktet er *terapeutisk* ækvivalent til referencen.

I et sikkerhedsstudie, som inkluderede 634 psoriasispatienter, er gentagne behandlinger med calcipotriol/betamethason salve en gang daglig, enten brugt alene eller alternerende med calcipotriol, i op til 52 uger, blevet sammenlignet med calcipotriol brugt alene i 48 uger efter initial behandling med calcipotriol/betamethason salve. 21,7 % af patienterne i calcipotriol/betamethason salve gruppen rapporterede bivirkninger, mens 29,6 % af patienterne i calcipotriol/betamethason salve/calcipotriol gruppen og 37,9 % af patienterne i calcipotriol gruppen rapporterede bivirkninger. Bivirkningerne, som blev rapporterede af mere end 2% af patienterne i calcipotriol/betamethason salve gruppen, var kløe (5,8 %) og psoriasis (5,3 %). Alvorlige bivirkninger, som muligvis kunne relateres til langtidsbehandling med kortikosteroider (hudatrofi, folliculitis, depigmentering, furunkler og purpura), blev rapporteret hos 4,8 % af patienterne i calcipotriol/betamethason salve gruppen, 2,8 % i calcipotriol/betamethason salve/calcipotriol gruppen og 2,9 % i calcipotriol gruppen.

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 calcipotriol/betamethason gel + salve 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 calciumstofskiftet hos disse patienter. Med hensyn til hypotalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-suppression indikerede dette studie, at meget høje doser calcipotriol/betamethason gel og salve kan have en svag effekt på HPA-aksen.

Pædiatrisk population
Den adrenale respons på eksponering for ACTH blev målt i en ikke-kontrolleret 4-ugers studie i 33 unge 12-17 år med psoriasis på kroppen, der anvendte op til 56 g per uge af calcipotriol/betamethason salve. Ingen tilfælde af HPA akse suppression blev rapporteret. Ingen hypercalcæmi blev rapporteret, men en patient havde en mulig behandlings relateret stigning i urin calcium.

Fundene fra ovennævnte studie blev også bekræftet i et andet studie med 7 unge forsøgsdeltagere i alderen 12 til 17 år med udbredt psoriasis, der involverede 10,5-16 % af legemsoverfladearealet (inklusive hovedbund). Behandlingen bestod af én daglig påsmøring af calcipotriol/betamethason creme på kroppen og hovedbunden i op til 8 uger. Den gennemsnitlige ugentlige dosis indtil uge 8 var 27,2 g. Der blev ikke set binyrebarksuppression hos nogen forsøgsdeltagere (N=6) efter 4 eller 8 ugers behandling (én forsøgsdeltager havde abnormt ACTH-stimuleret kortisol ved baseline og udtrådte af studiet før tid). Der var ingen ændringer i calciummetabolismen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Kliniske undersøgelser med radioaktivt mærket salve viser, at den systemiske optagelse af calcipotriol og betamethason fra calcipotriol/betamethason salve 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 okklusionsbandage kan øge absorptionen af topikale kortikosteroider. Absorptionen gennem læderet hud er ca. 24 %.

Efter systemisk absorption bliver begge de aktive substanser – calcipotriol og betamethasondipropionat – hurtigt og ekstensivt metaboliseret. Proteinbindingen er ca. 64 %. Plasma-halveringstiden 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 faeces (rotter og minigrise), og betamethasondipropionat udskilles hovedsageligt via urinen (rotter og mus). Undersøgelser 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 eller 8 uger med både calcipotriol/betamethason gel og calcipotriol/betamethason salve for udbredt psoriasis på kroppen og i hårbunden. En calcipotriolmetabolit og en betamethasondipropionatmetabolit var kvantificerbare hos nogle af patienterne.

Pædiatrisk population

I et studie med 7 unge patienter (6 tilvejebragte PK-data), der blev behandlet med calcipotriol og betamethason i cremeformulering, var calcipotriol og dets metabolit MC1080 under den nedre kvantifikationsgrænse i alle plasmaprøver ved uge 4. Betamethasondipropionat var under den nedre kvantifikationsgrænse i alle plasmaprøver ved uge 4. Metabolitten, betamethason 17-propionat (B17P), var kvantificerbar hos 3 ud af 6 (50 %) forsøgsdeltagere.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidundersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelser). I undersøgelser af reproduktionstoksicitet efter lang tids oral administration af kortikosteroider til rotter er forlænget svangerskab og langvarige og besværlige fødsler set. 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 carcinogenicitetsstudie med calcipotriol i mus og et oralt karcinogenicitetsstudie i rotter viste ingen særlig 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 viste ingen speciel risiko for betamethason dipropionat for mennesker. Der er ikke udført fotocarcinogenicitetsstudier med betamethason dipropionat.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

All-rac-α-tocopherol (E307)

Oleylalkohol

Tynd paraffinolie

Hvid, blød paraffin

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år.

 Efter anbrud: 1 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperatur over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tube.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Epione Medicine ApS

Kanalholmen 14L

2650 Hvidovre

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67393

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. november 2023