

13. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm", gel**

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

32073

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, 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.

**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 på resten af kroppen hos voksne.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" påsmøres 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 præparater indeholdende calcipotriol bør den totale 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 "Orifarm" 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 "Orifarm" gel hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke blevet undersøgt.

*Pædiatrisk population*

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

**Administration**

Til anvendelse på huden

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

Ved anvendelse af tube

Tuben bør rystes før brug og gelen påsmøres på det afficerede område.

Hænderne skal vaskes efter brug.

Brugsanvisning

* Lægemidlet bør kun bruges på psoriasis, og ikke på hud der ikke har psoriasis
* Tuben bør omrystes inden brug og låget fjernes
* Gelen bør kommes på en ren finger eller direkte på området med psoriasis
* Lægemidlet bør påføres det angrebne område med fingerspidserne, og det bør gnides forsigtigt ind, indtil området med psoriasis er dækket med et **tyndt** lag gel
* Det behandlede område bør ikke bandageres, være tæt dækket eller pakkes ind
* Hænderne bør vaskes grundigt efter brug af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm". Det vil forhindre uhensigtsmæssig overførsel af gelen til andre dele af kroppen (specielt ansigt, mund og øjne)
* Hvis noget gel ved et uheld kommer på normal hud nær psoriasis, bør det tørres af, hvis det spredes udenfor
* For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage et bad eller brusebad umiddelbart efter påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel
* Undgå kontakt med tekstiler, der let tager imod fedtpletter (f.eks. silke), når du har smurt gelen på.

Hvis du har psoriasis i hårbunden

* Før du kommer Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" i hårbunden, bør håret redes for at fjerne løse skæl. Hovedet bøjes forover, så Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" ikke løber ned i ansigtet. Det kan hjælpe, hvis du deler håret inden påføringen af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm". Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" bør påføres på det angrebne område med fingerspidserne og gnides forsigtigt ind.

**Det er ikke nødvendigt at vaske håret før påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm".**



Tuben rystes inden brug.

En dråbe Calcipotriol/Betame-thasone ”Orifarm” påføres fingerspidsen.

Calcipotriol/Betame-thasone ”Orifarm” gel påføres direkte i hovedbunden, hvor du kan mærke, der er psoriasis og gnid det ind i huden.

*Afhængigt af det angrebne område er 1-4 g (svarende til 1 teske) normalt nok.*

**For at opnå optimal effekt anbefales det at undgå hårvask umiddelbart efter påføring af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm". Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" bør sidde i hårbunden natten over eller i løbet af dagen. Når du siden skal vaske håret, kan følgende instruktion være nyttig:**



En mild shampoo kommes i det tørre hår, specielt i de områder hvor du har påført gelen.

Shampooen bør sidde i hårbunden i et par minutter, før det skylles ud.

Håret vaskes som sædvanlig.

**Trin 4-6 bør gentages en eller to gange, hvis nødvendigt.**

Behandlingsvarighed

* Gelen bruges en gang daglig. Det kan være en fordel at anvende gelen om aftenen
* Den sædvanlige behandlingsvarighed i begyndelsen er 4 uger for hårbunden og 8 uger for resten af kroppen
* Lægen kan bestemme en anden behandlingsvarighed
* Lægen kan bestemme, at behandlingen skal gentages
* Der bør ikke bruges mere end 15 g om dagen.

Hvis andre lægemidler, der indeholder calcipotriol, anvendes må den totale mængde af lægemidlerne med 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 det de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

På grund af indholdet af kortikosteroid er Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" kontraindiceret ved følgende lidelser: Viruslæsioner (f.eks. herpes eller varicella) i huden, 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**

Virkninger på det endokrine system

Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" indeholder et stærkt virkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider skal undgås. Bivirkninger der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling såsom 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 forøger den systemiske absorption af kortikosteroider. Anvendelse på store områder med ødelagt hud, eller på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det forøger 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 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 cortisolrespons efter eksponering for adrenokortikotropt hormon (ACTH) (se pkt. 5.1).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan blive indberettet ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid. Hvis en patient får symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager som kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Virkning på kalciummetabolismen

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 "Orifarm" 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. Medicinen bør ikke anvendes på disse områder.

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

Sekundære hudinfektioner

Hvis læsioner inficeres sekundært, bør de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, bør 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 "Orifarm" 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 begrænsede erfaringer med kombination af calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel med andre topikale præparater mod psoriasis på samme applikationssted, andre systemiske præparater mod psoriasis eller med lysbehandling.

Under behandling med Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" anbefales det, at lægen råder patienten til at begrænse eller undgå overdreven udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys. Topikal calcipotriol bør 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 "Orifarm" indeholder butylhydroxytoluen (E321) som hjælpestof, der kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) eller irritation i øjne og slimhinder.

Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" indeholder ricinusolie, hydrogeneret som hjælpestof, der kan forårsage hudreaktioner.

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

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

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel 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 "Orifarm" 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 Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" til kvinder, som ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" 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** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" har ingen eller ubetydelig indflydelse på 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 pruritus.

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

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 forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke almindelig | Hudinfektion\*  Follicolitis |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden | Overfølsomhed |
| **Øjne** | |
| Ikke almindelig | Irritation i øjnene |
| Ikke kendt | Sløret syn\*\* |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | Pruritus |
| Ikke almindelig | Eksacerbation af psoriasis  Dermatitis  Erytem  Udslæt\*\*\*  Akne  Brændende fornemmelse i huden  Hudirritation  Tør hud |
| Sjælden | Hud striae  Eksfoliering af huden |
| Ikke kendt | Hårfarveændring\*\*\*\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig | Smerte ved administrationsstedet\*\*\*\*\* |
| Sjælden | Rebound-effekt |

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

\*\* Se 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

Bivirkninger 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 hyperkalcæmi 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 kortikosteorider 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 punkt 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](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 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 under behandling og derefter pustuløs psoriasis efter abrupt seponering af behandlingen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod psoriasis; andre midler mod psoriasis til udvortes brug; calcipotriol, kombinationer. 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 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 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 calciumstofskiftet hos disse patienter. Med hensyn til 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 én 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 en af studierne) gel-vehiklet alene, alle anvendt én 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 effektiv (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 effektiv end sammenligningspræparaterne (statistisk signifikant).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| % patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad | Betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel  (n=1.108) | Betamethasondipropionat  (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 én gang daglig på kroppen, bortset fra hårbunden, blev undersøgt i en 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 én 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 | Betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel  (n=126) | Betamethasondipropionat  (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 effektiv end betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel (P<0,05)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Gennemsnitlig procentvis reduktion i PASI  (SD) | Betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel  (n=126) | Betamethasondipropionat  (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 undersøgte brugen af calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel én gang daglig 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 statistisk signifikant mere effektivt end Daivonex kutanopløsning til hårbunden.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| % patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad | Betamethasondipropionat og calcipotriol kombinationsgel  (n=207) | Daivonex  Kutanopløsning 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) undersøgte brugen af calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel sammenlignet med calcipotriol i gel-vehiklet. Begge behandlinger blev påført én 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-gruppen og 3,0 % i calcipotriolgruppen; p=0,73). Ingen tilfælde af hudatrofi blev rapporteret.

Virkningen ved brug af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" én gang daglig til behandling af mild til moderat plaquetype psoriasis blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, 8-ugers klinisk studie som inkluderede 283 patienter (0155/2018). Sammenligningspræparaterne var gel-vehikel alene og calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet® gel). Det kan konkluderes, at Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" har terapeutisk ækvivalens med calcipotriol + betamethason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinationsgel (Daivobet® gel) ud fra gennemsnitlig %-vis ændring fra baseline i PASI ved uge 4/dag 29 for begge behandlinger. Forbedring ved brug af Calcipotriol/ Betamethasone "Orifarm" sammenlignet med gel-vehiklet blev påvist baseret på den højere primær virkningsvariabel gennemsnitlig %-vis ændring fra baseline i PASI ved uge 4/dag 29.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Relativ ændring fra baseline i PASI [%] ved uge 4 / Dag 29 | Calcipotriol/ Betamethasone "Orifarm"  (N=123) | Daivobet®  (N=121) | Generisk vehikel  (N=39) |
| Gennemsnit ± SE | -58,1 ± 2,2 | -59,6 ± 2,3 | -21,8 ± 4,2 |
| 95 %-CI | -62,5, -53,7 | -64,42, -55,3 | -30,0 -13,5 |
| Gennemsnitsforskel1 ± SE |  | 1,7 ± 3,2 | -36,6 ± 4,7 |
| Gennemsnitsforskel1 95 %-CI |  | -4,6, 7,9 | -45,7, -27,0 |
| Konklusion2,3 |  | Ækvivalens | Forbedring |

1 Forskellen i relativ ændring vs. Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel blev fastlagt som henholdsvis Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel minus Daivobet® gel og Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel minus generisk gelvehikel.

2 Der kan konkluderes ækvivalens mellem Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel og Daivobet® gel, hvis 95 %-konfidensintervallet for gennemsnitsforskellen ligger fuldstændig inden for ækvivalensområdet på -15 % til +15 %.

3 Der kan konkluderes forbedring ved brug af Calcipotriol/Betamethasone "Orifarm" gel vs. generisk gel-vehikel, hvis den øvre grænse for 95 %-konfidensintervallet for gennemsnitsforskellen er negativ, dvs. indeholder ikke 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. Adrenalrespons på eksponering for ACTH blev målt i 30 patienter; én patient viste et fald i cortisolrespons 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 per 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; fem patienter viste et fald i cortisolrespons på eksponering for ACTH, hvoraf 2 ud af de 5 patienter kun viste et begrænset fald. Fire af patienterne viste et fald efter 4 ugers behandling og 2 viste et fald efter 8 uger samt 1 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 kombinationssalveformuleringen 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 ødelagt 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 hovedsagligt via faeces (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** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidstudier i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelser). I studier 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 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 viste ingen speciel risiko for betamethason dipropionat for mennesker. Der er ikke udført fotokarcinogenicitetsstudier med betamethason diproprionat.

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.

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at betamethason kan udgøre en risiko for vandmiljøets økosystemer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Paraffinolie

Polyoxypropylenstearylether

Ricinusolie, hydrogeneret

Butylhydroxytoluen (E321)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, cylindrisk HDPE-tube med hvidt PP-skruelåg. Tuben ligger i en æske.

Pakningsstørrelser

1 tube af 30 g.

1 tube af 60 g.

Multipakninger indeholdende 60 g (2 tuber af 30 g), 120 g (2 tuber af 60 g) og 180 g (3 tuber af 60 g).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64464

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. april 2023