

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz

R F**Sandoz AS**

Salva 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g

Aktiva substanser:

Betametason

Kalcipotriol (vattenfri)

ATC-kod:

D05AX52

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2018-01-30.*

Indikationer

Lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig.

Kontraindikationer

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

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Dosering

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 kalcipotriol bör inte överskrida 30% (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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.

Pediatrik 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 Biverkningar och Farmakodynamik 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.

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 Biverkningar).

I en studie av patienter med omfattande psoriasis i både hårbotten och på kroppen och som behandlades med höga doser kalcipotriol/betametason gel (i hårbotten) och höga doser kalcipotriol/betametason salva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotropt hormon (ACTH) (se avsnitt Farmakodynamik).

Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol, 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 kalcipotriol följs. Behandling av mer än 30% av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt Dosering och administrationsätt).

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 Kontraindikationer).

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 Biverkningar).

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 Prekliniska uppgifter).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Calcipotriol/Betamethasone Sandoz.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Calcipotriol/Betamethasone Sandoz saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av calcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör iakttas 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 råtta med perorala doser av calcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

Studier på råtta med perorala doser av calcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Calcipotriol/Betamethasone Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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 ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudinfektion* Follikulit
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Furunkel
Immunsystemet	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyperkalcemi
Ögon	

Ingen känd frekvens	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet) Korioretinopati
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hud exfoliation Pruritus
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudatrofi Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag** Purpura eller ekkymos Sveda i huden Hudirritation
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Postulös psoriasis Strimmor i huden Ljuskänslighet Akne Torr hud
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pigmentförändring på applikationsstället Smärta vid applikationsstället***
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	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.

Pediatriisk 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 Varningar och försiktighet).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, folliculit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier.

Vid behandling av psoriasis med topikala kortikosteroider, kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applikation av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämning 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 Varningar och försiktighet).

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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, klådstillande, 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/calcipotriol -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%). Allvarligare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, follikulit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8% av patienterna i calcipotriol och

betametason -gruppen, 2,8% i kalcipotriol och betametason salva/kalcipotriol-gruppen och 2,9% i kalcipotriol-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 kalcipotriol/betametason gel och kalcipotriol/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 kalcipotriol/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 kalcipotriol/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.

Farmakokinetik

Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från kalcipotriol/betametason salva är mindre än 1% av administrerad

dos (2,5 g) när den appliceras på normal hud (625 cm²) 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.

Prekliniska uppgifter

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 calcipotriol på möss och en oral karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

Fotokarcinogenitetsstudier på möss antyder att calcipotriol 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.

Innehåll

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 Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

All-rac- α -tokoferol (E307)

Oleylalkohol

Lättflytande paraffin

Vitt vaselin

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 1 år.

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.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Salva 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g

60 gram tub, 436:63, F

120 gram tub, 814:54, F