



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calcipotriol comp HEXAL 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm (g) Salbe enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Calcipotriol-Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Betamethasondipropionat (Ph. Eur.)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Cremefarben

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur äußerlichen Behandlung einer chronisch-stationären Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ bei Erwachsenen, wenn eine topische Therapie angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Calcipotriol comp HEXAL sollte 1-mal täglich auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden.

Die empfohlene Anwendungsdauer beträgt 4 Wochen. Es gibt Erfahrungen mit wiederholten Anwendungen von Calcipotriol/Betamethason bis zu 52 Wochen. Sollte es erforderlich sein, die Behandlung nach 4 Wochen fortzusetzen oder wieder aufzunehmen, kann dies nach ärztlicher Untersuchung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die Calcipotriol enthalten, sollte die maximale Tagesdosis 15 g nicht überschreiten. Die mit Calcipotriol-haltigen Arzneimitteln behandelte Hautfläche sollte 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Calcipotriol comp HEXAL bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Calcipotriol comp HEXAL bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten bei Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Calcipotriol comp HEXAL wird auf die betroffenen Bereiche aufgetragen. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Calcipotriol comp HEXAL zu duschen oder zu baden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Calcipotriol comp HEXAL ist kontraindiziert bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis.

Calcipotriol comp HEXAL enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Calcipotriol comp HEXAL kontraindiziert bei: virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hauterkrankungen als Folge von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae atrophicae, erhöhter Fragilität der Hautgefäße, Ichthyose, Acne vulgaris, Acne Rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem

Calcipotriol comp HEXAL enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, wie z. B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus, können auch, bedingt durch systemische Resorption, nach topischer Anwendung auftreten.

Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt.

Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie mit Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper wurden diese mit einer Kombination aus hoch dosiertem Calcipotriol/Betamethason-Gel (Anwendung auf der Kopfhaut) und hoch dosierter Calcipotriol/Betamethason-Salbe (Anwendung auf dem Körper) behandelt. Hierbei kam es bei 5 von 32 Patienten nach 4-wöchiger Behandlung zu einer grenzwertigen Abnahme der Kortisolantwort im ACTH (adrenokortikotropes Hormon)-Belastungstest (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus

Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol kann eine Hyperkalzämie auftreten, wenn die maximale Tagesdosis (15 g) überschritten wird. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die Empfehlungen zur Anwendung von Calcipotriol eingehalten werden. Die Behandlung von mehr als 30 % der Körperoberfläche sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen

Calcipotriol comp HEXAL enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Steroiden auf der gleichen Hautstelle vermieden werden.

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel sollte nicht auf diesen Stellen angewendet werden. Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung

Während der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis oder eines „Rebound-Effekts“ nach Beendigung der Behandlung. Daher sollte die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Bei Nebenwirkungen, die aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Calcipotriol comp HEXAL bei Psoriasis guttata vor.



Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels auf der Kopfhaut vor. Calcipotriol/Betamethason-Salbe zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf dem Körper wurde kombiniert mit Calcipotriol/Betamethason-Gel zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf der Kopfhaut angewendet. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Kombination von Calcipotriol/Betamethason und anderen topischen Antipsoriatika auf denselben Körperbereichen, systemisch angewendeten Antipsoriatika oder Phototherapie vor.

Während der Behandlung mit Calcipotriol comp HEXAL sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden. Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Calcipotriol comp HEXAL durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Calcipotriol comp HEXAL bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. In Tierstudien zeigten Glukokortikoide eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3), eine Anzahl epidemiologischer Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Über das potenzielle Risiko beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Daher sollte Calcipotriol comp HEXAL während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Betamethason geht in die Muttermilch über, aber in therapeutischen Dosen erscheinen Nebenwirkungen beim Säugling unwahrscheinlich. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Calcipotriol comp HEXAL sollte stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, während der Stillperiode Calcipotriol comp HEXAL nicht auf die Brust aufzutragen.

Fertilität

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Calcipotriol comp HEXAL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien, einschließlich Sicherheitsstudien nach Zulassung und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind verschiedene Hautreaktionen wie Pruritus und Hautabschuppung.

Pustuläre Psoriasis und Hyperkalzämie wurden berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System-Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.



Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Hautinfektion*, Follikulitis
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Furunkel
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Hyperkalzämie
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Chorioretinopathie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Hautabschuppung, Pruritus
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Hautatrophie, Exazerbation einer Psoriasis, Dermatitis, Erythem, Hautausschlag**, Purpura oder Ecchymose, Gefühl von Brennen auf der Haut, Hautirritation
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	pustuläre Psoriasis, Striemenbildung auf der Haut, Photosensitivitätsreaktionen, Akne, trockene Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Pigmentstörungen am Verabreichungsort, Schmerzen am Verabreichungsort***
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Rebound Effekt
* Hautinfektionen, einschließlich bakterielle, Pilz- und virale Infektionen der Haut wurden berichtet.	
** Verschiedene Arten von Ausschlägen, wie z. B. exfoliative, papuläre und pustuläre Ausschläge wurden berichtet.	
*** Schmerzen am Verabreichungsort beinhaltet Brennen am Verabreichungsort.	

Kinder und Jugendliche

In einer unkontrollierten offenen Studie wurden 33 Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren mit Psoriasis vulgaris mit Calcipotriol/Betamethason-Salbe für 4 Wochen mit maximal 56 g pro Woche behandelt. Es wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse beobachtet und keine Bedenken hinsichtlich des systemischen Kortikosteroid-Effekts identifiziert. Die Größe der Studie lässt allerdings keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Calcipotriol/Betamethason-Salbe bei Kindern und Jugendlichen zu.

In einer anderen unkontrollierten klinischen Studie mit 7 Probanden im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Einzelheiten zu dieser Studie.

In dieser begrenzten Stichprobe wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen von Calcipotriol/Betamethasoncreme bei Erwachsenen und Jugendlichen festgestellt.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen von Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:



Calcipotriol

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzeme, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem.

Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiectasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.

Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis.

Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechselleage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Anwendung von mehr als der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Die Symptome einer Hyperkalzämie beinhalten Polyurie, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.

Extrem lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit der Folge einer sekundären, üblicherweise reversiblen Nebennierenrindeninsuffizienz führen. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.

Bei Auftreten von chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung ausschleichend zu beenden.

Infolge eines massiven Missbrauchs von Calcipotriol/Betamethason-Salbe bei einem Patienten mit ausgeprägter Psoriasis erythrodermica kam es unter einer wöchentlichen Dosis von 240 g (entsprechend einer täglichen Dosis von etwa 34 g) über einen Zeitraum von 5 Monaten (die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 15 g) zu einem Cushing-Syndrom während der Behandlung und anschließend einer pustulären Psoriasis nach abruptem Therapieabbruch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen.
ATC-Code: D05AX52



Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon. Calcipotriol fördert *in vitro* die Differenzierung und inhibiert die Proliferation von Keratinozyten. Diese beiden Eigenschaften werden maßgeblich für die antipsoriatische Wirkung verantwortlich gemacht.

Betamethasondipropionat hat, wie andere Glukokortikoide zur lokalen Anwendung, antiinflammatorische, antipruritische, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusivbedingungen kann die Wirkung aufgrund einer erhöhten Penetration durch das Stratum corneum verstärkt sein und zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Allgemein ist der antiinflammatorische Wirkmechanismus von topischen Kortikosteroiden unklar.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer generischen Calcipotriol/Betamethason-Salbe im Vergleich zu Daivobet® und der Salbengrundlage bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer stabiler Plaque-Psoriasis wurde durchgeführt. Insgesamt begannen 444 Patienten die Doppelblind-Behandlung. Die Patienten wurden randomisiert entweder der generischen Calcipotriol/Betamethason-Salbe (Test), Daivobet® Salbe (Referenz) oder der generischen Salbengrundlage (Plazebo/Salbengrundlage) im Verhältnis 4:4:1 zugeteilt. Die Studienmedikation wurde vom Patienten einmal täglich über 4 Wochen selbst angewendet.

Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit wurde als durchschnittliche prozentuale Änderung vom Ausgangswert des modifizierten PASI Scores am Ende der 4-wöchigen Behandlung definiert. Die konfirmatorische Analyse des primären Endpunktes bei Vergleich von Test- versus Referenzbehandlung zeigte die Äquivalenz von Testprodukt zu Referenz. Die konfirmatorische Analyse des primären Endpunktes bei Vergleich von Testprodukt versus Plazebo/Salbengrundlage belegte die Überlegenheit des Testproduktes gegenüber seiner Salbengrundlage.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte bestätigen die Ergebnisse der primären Endpunkte. Nach 4-wöchiger Behandlung war das Testprodukt in allen sekundären Endpunkten Plazebo überlegen.

Die lokale Verträglichkeit wurde durch Vergleich von Art, Anzahl und Schweregrad läsionaler/periläsionaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen beurteilt. Bei 12 Patienten traten 17 unerwünschte Reaktionen an der Haut mit einem zumindest möglichen Zusammenhang zur Studienmedikation auf (5 unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 4 Patienten, die mit dem Test-Arzneimittel behandelt wurden, und je 6 unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei jeweils 4 Patienten, die mit dem Referenzarzneimittel bzw. Plazebo/Salbengrundlage behandelt wurden). Alle Patienten mit Nebenwirkungen an der Haut mit zumindest einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation erholten sich vollständig. Die Gesamt-Verträglichkeit der Test-Medikation war vergleichbar zum Referenzarzneimittel.

Die Evaluierung der Sicherheitsparameter (Veränderung im Albumin-korrigierten Serum-Kalziumspiegel, Veränderung im Gesamtkortisol im 24-Stunden-Urin, die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, der Laboruntersuchung und der Vitalzeichen) lieferten keinen Anhaltspunkt für Sicherheitsbedenken.

Die Untersuchung belegte die therapeutische Äquivalenz des Testproduktes (Calcipotriol comp HEXAL) im Vergleich zum Referenzarzneimittel (Daivobet®) und die Überlegenheit des Testproduktes im Vergleich zu Plazebo/Salbengrundlage, wobei es gleichzeitig keinen Anhaltspunkt für Sicherheitsbedenken gab.

Die konfirmatorische Analyse des primären Endpunktes im Vergleich von Test- versus Referenzbehandlung zeigte, dass das Testprodukt therapeutisch äquivalent zur Referenz ist.

In einer Studie zur Anwendungssicherheit mit 634 Psoriasis-Patienten wurde die einmal tägliche wiederholte Anwendung von Calcipotriol/Betamethason-Salbe untersucht. Eine Patientengruppe wurde ausschließlich mit Calcipotriol/Betamethason-Salbe, eine weitere wurde abwechselnd mit Calcipotriol/Betamethason-Salbe und Calcipotriol-Salbe behandelt, jeweils bis zu 52 Wochen. Daneben wurde Calcipotriol alleine für 48 Wochen nach anfänglicher vierwöchiger Behandlung mit Calcipotriol/Betamethason-Salbe untersucht. Folgende Nebenwirkungsraten wurden berichtet: Calcipotriol/Betamethason-Patientengruppe 21,7 %, Calcipotriol/Betamethason/Calcipotriol-Patientengruppe 29,6 %, Calcipotriol-Patientengruppe 37,9 %. Die bei mehr als 2 % der Patienten aus der Calcipotriol/Betamethason-Gruppe aufgetretenen Nebenwirkungen waren Pruritus (5,8 %) und Psoriasis (5,3 %). Nebenwirkungen, die möglicherweise in Verbindung mit der längerfristigen Anwendung von Kortikosteroiden stehen (z. B. Hautatrophie, Follikulitis, Depigmentierung, Furunkel, Purpura), wurden zu 4,8 % in der Calcipotriol/Betamethason-Patientengruppe, zu 2,8 % in der Calcipotriol/Betamethason/Calcipotriol-Patientengruppe und zu 2,9 % in der Calcipotriol-Patientengruppe berichtet.



Die Reaktion der Nebenniere auf ACTH wurde bei Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper unter Behandlung mit einer Wochendosis von bis zu 106 g als Kombination aus Calcipotriol/Betamethason-Gel und Calcipotriol/Betamethason-Salbe anhand der Messung des Serumkortisols bestimmt. Eine grenzwertige Abnahme der Kortisolantwort 30 Minuten nach einem ACTH-Belastungstest wurde bei 5 von 32 Patienten (15,6 %) nach 4-wöchiger Behandlung beobachtet und bei 2 von 11 Patienten (18,2 %), welche die Behandlung bis auf insgesamt 8 Wochen fortsetzten. In allen Fällen waren die Serumkortisolspiegel 60 Minuten nach ACTH-Belastungstest normal. Es gab bei diesen Patienten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels. Aus dieser Studie ergeben sich daher Hinweise, dass sehr hohe Dosierungen von Calcipotriol/Betamethason-Gel bzw. -Salbe eine schwache Wirkung bezüglich einer Minderung der Ansprechbarkeit der Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können.

Kinder und Jugendliche

Die Reaktion der Nebenniere auf einen ACTH-Belastungstest wurde in einer unkontrollierten 4-wöchigen Studie mit 33 Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit Psoriasis auf dem Körper, welche eine Wochendosis von bis zu 56 g Calcipotriol/Betamethason-Salbe verwendeten, gemessen. Es wurden keine Fälle einer Hypophysen-Nebennieren-Achsen-Suppression berichtet. Es wurde von keiner Hyperkalzämie berichtet, aber ein Patient zeigte eine möglicherweise behandlungsbedingte Erhöhung der Kalziumkonzentration im Urin.

Die Ergebnisse der oben genannten Studie wurden auch in einer anderen Studie bestätigt, an der 7 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit ausgedehnter Psoriasis teilnahmen, die 10,5-16 % der Körperoberfläche (einschließlich der Kopfhaut) betraf. Die Behandlung bestand in der einmal täglichen Anwendung von Calcipotriol/Betamethasoncreme auf Körper und Kopfhaut über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen. Die durchschnittliche wöchentliche Dosis bis Woche 8 betrug 27,2 g. Bei keinem der Probanden (N=6) wurde nach 4 oder 8 Wochen Behandlung eine Nebennierensuppression beobachtet (ein Proband hatte bei Studienbeginn einen abnormen ACTH-stimulierten Kortisolwert und brach die Studie vorzeitig ab). Es gab keine Veränderungen im Kalziumstoffwechsel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In klinischen Studien mit radioaktiv-markierter Salbe lag die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethasondipropionat unter 1 % der Dosis (2,5 g) nach Applikation auf gesunder Haut (625 cm²) bei einer Anwendungsdauer von 12 Stunden. Die Applikation auf Psoriasis-Plaques und unter Okklusivverbänden kann die Resorption topischer Kortikosteroide erhöhen. Die Resorption bei geschädigter Haut liegt bei ca. 24 %.

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe - Calcipotriol und Betamethasondipropionat - rasch und umfassend metabolisiert. Die Protein-Bindung liegt bei ca. 64 %. Die Halbwertszeit zur Eliminierung aus dem Plasma nach intravenöser Anwendung liegt bei 5 – 6 Stunden. Aufgrund von Depotbildung in der Haut erfolgt die Elimination nach topischer Anwendung innerhalb einiger Tage.

Betamethason wird vor allem in der Leber aber auch in den Nieren metabolisiert zu Glucuronid und Sulphat-Estern. Calcipotriol wird hauptsächlich über den Stuhl (Ratte und Minischwein) und Betamethasondipropionat mit dem Urin (Ratte und Maus) ausgeschieden. In Studien an Ratten zur Gewebeverteilung von radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethasondipropionat zeigten sich die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.

Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat waren in allen Blutproben von 34 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis der Kopfhaut und des Körpers, die über 4 bzw. 8 Wochen mit Calcipotriol/Betamethason-Gel und Calcipotriol/Betamethason-Salbe behandelt worden waren, unter der Nachweisgrenze. Bei einigen Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und Betamethasondipropionat nachweisbar.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit 7 jugendlichen Patienten (6 lieferten PK-Daten), die mit Calcipotriol/Betamethasoncreme behandelt wurden, lagen Calcipotriol und sein Metabolit MC1080 in Woche 4 in allen Plasmaproben unter der unteren Bestimmungsgrenze. Betamethasondipropionat lag in Woche 4 in allen Plasmaproben unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze. Der Metabolit, Betamethason-17-propionat (B17P), war bei 3 von 6 (50 %) Probanden quantifizierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zeigten Kortikosteroide eine teratogene Wirkung (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettdeformierung). In Langzeitstudien zur Reproduktionstoxizität nach oraler Kortikosteroidgabe kam es bei Ratten zu verlängerter Gestation



sowie verlängerter und erschwelter Geburt. Weiterhin waren eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Eine Hautstudie zur Karzinogenität von Calcipotriol bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Risiko beim Menschen.

Ergebnisse aus Photo(co)kanzerogenitäts-Studien an Mäusen können als Hinweis gewertet werden, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung bezüglich der Entstehung von Hauttumoren verstärken könnte.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Risiken von Betamethasondipropionat für den Menschen erkennen. Mit Betamethasondipropionat wurde keine Photokarzinogenitäts-Studie durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- all-rac-alpha-Tocopherol (E 307)
- Oleylalkohol (Ph.Eur.)
- dünnflüssiges Paraffin
- weißes Vaseline

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Epoxyphenol-Tuben mit Schraubverschluss aus Polyethylen oder Polypropylen.

Packungsgrößen: Tuben mit 15 g, 30 g, 60 g und 120 g Salbe

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMER

94600.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. März 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig