

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calcipotriol comp Klinge® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Butylhydroxytoluol (E321)  
 bis zu 270 Mikrogramm/g Gel  
 Hydriertes Rizinusöl  
 16,7 Mikrogramm/g Gel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Gel  
 Beinahe transparent, farblos bis leicht cremefarben.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der Psoriasis der Kopfhaut sowie einer leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris auf der Haut anderer Körperbereiche bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Calcipotriol comp Klinge® Gel sollte 1-mal täglich auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden.

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen für die Kopfhaut und 8 Wochen für die übrigen Hautbereiche. Sollte es erforderlich sein, die Behandlung danach 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).

##### Bei Anwendung auf der Kopfhaut

Es können alle betroffenen Areale der Kopfhaut mit Calcipotriol comp Klinge® Gel behandelt werden. Üblicherweise reicht eine Menge von 1 g bis 4 g täglich zur Behandlung der Kopfhaut aus (4 g entspricht einem Teelöffel).

##### Spezielle Patientengruppen

##### Nieren- und Lebererkrankungen

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

##### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Calcipotriol comp Klinge® Gel bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8

und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

##### Art der Anwendung

##### Anwendung auf der Haut.

Calcipotriol comp Klinge® Gel darf nicht direkt auf dem Gesicht oder an den Augen angewendet werden. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel zu duschen, zu baden oder, im Falle der Anwendung auf dem Kopf, die Haare zu waschen.

Calcipotriol comp Klinge® sollte über Nacht oder am im Verlauf eines Tages auf der Haut verbleiben.

Die Tube muss vor Gebrauch geschüttelt und Calcipotriol comp Klinge® Gel auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden.

Nach der Anwendung müssen die Hände gewaschen werden.

##### Gebrauchsanleitung für die ordnungsgemäße Anwendung

- Wenden Sie das Gel nur auf den betroffenen Hautpartien an und nicht auf anderen Hautpartien, die nicht von der Psoriasis betroffen sind.
- Schütteln Sie vor Gebrauch die Flasche und entfernen Sie den Deckel.
- Geben Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel auf einen sauberen Finger oder direkt auf die von Psoriasis betroffene Hautstelle.
- Tragen Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel mit den Fingerspitzen auf die betroffenen Bereiche auf und massieren Sie das Gel solange sanft ein, bis die von Psoriasis betroffenen Stellen von einer **dünnen** Schicht Gel bedeckt sind.
- Den behandelten Bereich nicht verbinden, fest abdecken oder umwickeln.
- Waschen Sie sich nach der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel sorgfältig die Hände. Dadurch lässt sich vermeiden, dass Gel versehentlich auf andere Körperpartien (vor allem Gesicht, Mund und Augen) gerät.
- Es ist unbedenklich, wenn etwas Gel versehentlich auf die nicht erkrankte Haut um betroffene Hautpartien herum gerät. Sie sollten das Gel aber abwischen, wenn es auf einer zu großen Fläche nicht erkrankter Haut verteilt ist.
- Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel zu duschen oder zu baden.
- Vermeiden Sie nach Anwendung des Gels den Kontakt mit Stoffen, auf denen es leicht zu Fettflecken kommt (z. B. Seide).

##### Wenn Sie unter Kopfhaut-Psoriasis leiden:

- Bevor Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel anwenden, kämmen Sie sich zuerst das Haar, um lose Hautschuppen zu entfernen. Legen Sie den Kopf in den Nacken, damit Ihnen das Gel nicht in das Gesicht läuft. Es erleichtert die Behandlung, wenn Sie das Haar vor der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel scheiteln. Tragen Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel mit den Fingerspitzen auf die betroffenen Bereiche auf und massieren Sie das Gel sanft ein.

Siehe Anwendung auf Seite 2

##### Dauer der Anwendung:

- Wenden Sie das Gel einmal täglich an. Es ist bequemer, das Gel am Abend anzuwenden.
- Die anfängliche Behandlungsdauer beträgt normalerweise 4 Wochen auf der Kopfhaut und 8 Wochen auf den übrigen Hautbereichen.
- Ihr Arzt kann eine andere Behandlungsdauer festlegen.
- Ihr Arzt kann eine erneute Behandlung ansetzen.
- Wenden Sie nicht mehr als 15 Gramm an einem Tag an.

Wenn Sie andere Präparate anwenden, die Calcipotriol enthalten, darf die Gesamtmenge aus Calcipotriol-haltigen Präparaten nicht mehr als 15 Gramm pro Tag betragen. Insgesamt sollte nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche behandelt werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Calcipotriol comp Klinge® Gel ist kontraindiziert bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis.

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

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Calcipotriol comp Klinge® Gel kontraindiziert bei: virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hautmanifestationen von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, erhöhter Fragilität der Hautvenen, Ichthyose, Acne vulgaris, Acne rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

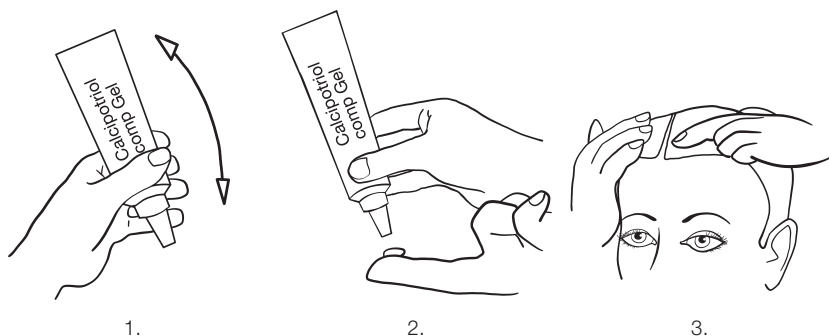
##### Einfluss auf das Hormonsystem

Calcipotriol comp Klinge® Gel 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

Es ist nicht notwendig, vor der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel die Haare zu waschen.



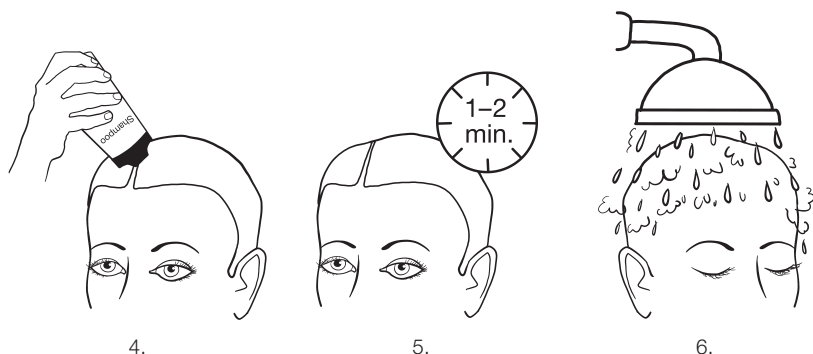
**Schütteln** Sie vor Gebrauch die Flasche.

Tragen Sie ein Tropfen Calcipotriol comp Klinge® Gel auf eine Fingerspitze auf.

Tragen Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel direkt auf die erhabenen Hautstellen auf und massieren Sie das Gel in die Haut ein.

*Normalerweise sind 1–4 g (bis zu 1 Teelöffel) ausreichend, je nach Größe des betroffenen Hautbereichs.*

Um die optimale Wirkung zu erzielen, sollten Sie sich nach der Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel nicht sofort die Haare waschen. Lassen Sie Calcipotriol comp Klinge® Gel über Nacht oder am Tag auf der Kopfhaut. Wenn Sie sich nach der Anwendung die Haare waschen, könnten die folgenden Hinweise hilfreich sein:



Tragen Sie ein mildes Shampoo auf das trockene Haar auf, vor allem auf die Stellen, auf denen das Gel aufgetragen wurde.

Lassen Sie das Shampoo ein paar Minuten auf der Kopfhaut, bevor Sie es auswaschen.

Waschen Sie dann Ihr Haar wie gewohnt.

Falls notwendig, wiederholen Sie die Schritte 4–6 ein- oder zweimal.

50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel (Anwendung auf der Kopfhaut) und hoch dosierter Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g 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).

#### Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 Corticosteroide gemeldet wurden.

#### 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 Klinge® Gel enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide 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 Klinge® Gel bei Psoriasis guttata vor.

#### Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung

Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf dem Körper wurde kombiniert mit Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf der Kopfhaut angewendet. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Kombination von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel und anderen topischen Antipsoriatika auf denselben Körperbereichen, systemisch angewendeten Antipsoriatika oder Phototherapie vor.

Während der Behandlung mit Calcipotriol comp Klinge® Gel 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).

#### Unerwünschte Reaktionen auf sonstige Bestandteile

Calcipotriol comp Klinge® Gel enthält Butylhydroxytoluol (E 321) als sonstigen Bestandteil, das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

Calcipotriol comp Klinge® Gel enthält hydriertes Rizinusöl als sonstigen Bestandteil, das Hautreizungen hervorrufen kann.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Calcipotriol comp Klinge® Gel durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Glukokortikoiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (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. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte Calcipotriol comp Klinge® Gel 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 Klinge® Gel sollte stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, während der Stillperiode Calcipotriol comp Klinge® Gel 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 Klinge® Gel 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 ist Pruritus. 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 Häufigkeits-

gruppierung 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)

| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |   |
|---|---|
| Gelegentlich  | Hautinfektion*<br>Follikulitis  |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                |   |
| Selten  | Überempfindlichkeit   |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   |
| Gelegentlich  | Augenreizung  |
| Nicht bekannt   | Verschwommenes Sehen**  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |   |
| Häufig  | Pruritus  |
| Gelegentlich  | Exazerbation einer Psoriasis<br>Dermatitis<br>Erythem<br>Hautausschlag***<br>Akne<br>Gefühl von Brennen auf der Haut<br>Hautirritation<br>trockene Haut |
| Selten  | Striemenbildung auf der Haut<br>Abschälen der Haut  |
| Nicht bekannt   | Veränderungen der Haarfarbe****   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   |
| Gelegentlich  | Schmerzen am Verabreichungsort*****   |
| Selten  | Rebound Effekt  |

- \* Hautinfektionen, einschließlich bakterielle, Pilz- und virale Infektionen der Haut wurden berichtet.
- \*\* Siehe Abschnitt 4.4
- \*\*\* Von verschiedenen Arten von Ausschlägen (wie z.B. exfoliativ und pustulär) wurde berichtet.
- \*\*\*\* bei weißem oder grauem Haar wurde über vorübergehende Farbveränderungen an der Anwendungsstelle hin zu gelblich berichtet.
- \*\*\*\*\* Schmerzen am Verabreichungsort beinhaltet Brennen am Verabreichungsort.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen 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 (als Dipropionat)

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, 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, Katarakte, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellaage 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).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in den Sicherheitsprofilen zwischen Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet. In drei offenen klinischen Studien wurden insgesamt 216 Jugendliche behandelt. Für weitere Angaben zu den Studien siehe Abschnitt 5.1.

**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: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Das Überschreiten 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.

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

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



Infolge eines Missbrauchs von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe bei einem Patienten mit ausgeprägter erythrodermischer Psoriasis 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 zu 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. *In-vitro*-Daten zeigen, dass Calcipotriol die Differenzierung von Keratinozyten induziert und die Proliferation inhibiert. Diese beiden Eigenschaften werden als Grundlage für die antipsoriatische Wirkung angenommen.

Betamethasondipropionat hat, wie andere topische Glukokortikoide, antiinflammatorische, antipruritisches, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusion 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.

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 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel und 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 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel bzw. Salbe eine schwache Wirkung bezüglich einer Minderung der Ansprechbarkeit der Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können.

Die Wirksamkeit von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel bei einmal täglicher Anwendung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen klinischen Studien mit insgesamt mehr als 2.900 Patienten untersucht, die gemäß der globalen Beurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) eine

mindestens leicht ausgeprägte Kopfhautpsoriasis aufwiesen. Die Vergleichsmedikationen waren Betamethasondipropionat in der Gelgrundlage, Calcipotriol in der Gelgrundlage und (in einer der Studien) die wirkstofffreie Gelgrundlage allein. Alle Medikationen wurden einmal täglich angewendet. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkeintritts, die sich auf ähnliche Daten nach 2 Wochen stützen, zeigten, dass Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen.

Siehe Tabelle 1

Die Wirksamkeit von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel bei einmal täglicher Anwendung auf dem Körper (Kopfhaut ausgenommen) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen klinischen Studie mit 296 Patienten untersucht, die gemäß der globalen Beurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Prüfarzt (IGA) eine leicht oder mittelschwer ausgeprägte Psoriasis vulgaris aufwiesen. Die Vergleichsmedikationen waren Betamethasondipropionat in der Gelgrundlage, Calcipotriol in der Gelgrundlage und die wirkstofffreie Gelgrundlage allein, bei jeweils einmal täglicher Anwendung. Als primäres Wirksamkeitskriterium galt die „kontrollierte Erkrankung“ gemäß IGA nach 4 und 8 Wochen. „Kontrollierte Erkrankung“ wurde wie folgt definiert: vollständiges Abklingen

der Symptome („clear“) bzw. fast vollständiges Abklingen („minimal disease“) bei Patienten mit zu Beginn der Behandlung moderater Erkrankung oder bei Patienten mit anfänglich leichtem Krankheitsbild „clear“. Zweites Wirksamkeitskriterium war eine prozentuale Änderung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in Woche 4 und Woche 8 gegenüber der Ausgangssituation.

Siehe Tabellen 2 und 3

In einer weiteren randomisierten klinischen und für den Prüfarzt verblindeten Studie, an der 312 Patienten mit gemäß IGA zumindest mäßig ausgeprägter Kopfhautpsoriasis teilnahmen, wurde die bis zu 8-wöchige einmal tägliche Anwendung von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel mit der zweimal täglichen Anwendung von Daivonex Lösung für die Kopfhaut verglichen. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel statistisch signifikant wirksamer war als Daivonex Lösung für die Kopfhaut.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Langzeitstudie mit 873 Patienten, die an Kopfhautpsoriasis von zumindest mäßiger (gemäß IGA) Ausprägung litten, wurde die Anwendung von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel im Vergleich zu Calcipotriol in der Gelgrundlage untersucht. Beide Behandlungen wurden einmal täglich, bei Bedarf intermittierend, über bis zu 52 Wochen angewendet. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Langzeitanwendung von Kortiko-

Tabelle 1

| % der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung | Calcipotriol + Betamethason Gel (n = 1.108) | Betamethason-dipropionat (n = 1.118) | Calcipotriol (n = 558) | Gelgrundlage (n = 136) |
|--|---|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Woche 2  | 53,2 %                                      | 42,8 % <sup>1</sup>                  | 17,2 % <sup>1</sup>    | 11,8 % <sup>1</sup>    |
| Woche 8  | 69,8 %                                      | 62,5 % <sup>1</sup>                  | 40,1 % <sup>1</sup>    | 22,8 % <sup>1</sup>    |

<sup>1</sup> Statistisch signifikant geringere Wirkung als Calcipotriol + Betamethason Gel (p < 0,001)

Tabelle 2

| % der Patienten mit kontrollierter Erkrankung | Calcipotriol + Betamethason Gel (n = 126) | Betamethason-dipropionat (n = 68) | Calcipotriol (n = 67) | Gelgrundlage (n = 35) |
|---|---|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Woche 4                                       | 20,6 %                                    | 10,3 % <sup>1</sup>               | 4,5 % <sup>1</sup>    | 2,9 % <sup>1</sup>    |
| Woche 8                                       | 31,7 %                                    | 19,1 % <sup>1</sup>               | 13,4 % <sup>1</sup>   | 0,0 % <sup>1</sup>    |

<sup>1</sup> Statistisch signifikant geringere Wirkung als Calcipotriol + Betamethason Gel (p < 0,05)

Tabelle 3

| Durchschnittliche PASI-Reduktion (SD) | Calcipotriol + Betamethason Gel (n = 126) | Betamethason-dipropionat (n = 68) | Calcipotriol (n = 67)    | Gelgrundlage (n = 35)    |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Woche 4                               | 50,2 (32,7)                               | 40,8 (33,3) <sup>1</sup>          | 32,1 (23,6) <sup>1</sup> | 17,0 (31,8) <sup>1</sup> |
| Woche 8                               | 58,8 (32,4)                               | 51,8 (35,0)                       | 40,8 (31,9) <sup>1</sup> | 11,1 (29,5) <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> Statistisch signifikant geringere Wirkung als Calcipotriol + Betamethason Gel (p < 0,05)

steroiden auf der Kopfhaut verbunden waren, wurden von einem unabhängigen, verblindeten Stab von Dermatologen dokumentiert. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen solche unerwünschten Ereignisse auftraten (2,6% in der Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel Gruppe und 3% in der Calcipotriol Gruppe;  $p = 0,73$ ). Es wurden keine Fälle von Hautatrophie berichtet.

Die Wirksamkeit der einmal täglichen Anwendung von Calcipotriol comp Klinge® Gel bei der Behandlung von leichter bis mittelschwerer Plaque-Psoriasis wurde in einer randomisierten, doppel-verblindeten, 8-wöchigen klinischen Studie mit 283 Probanden untersucht (0155/2018). Vergleichsprodukte waren Gel-Vehikel allein und Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel (Daivobet® Gel). Die therapeutische Äquivalenz von Calcipotriol comp Klinge® Gel mit Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel (Daivobet® Gel) konnte aufgrund der vergleichbaren mittleren prozentualen Veränderung des PASI-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4/Tag 29 für beide Behandlungen festgestellt werden. Die Überlegenheit von Calcipotriol comp Klinge® Gel im Vergleich zum Gel-Vehikel wurde anhand der höheren mittleren prozentualen Änderung des PASI (primärer Studienendpunkt) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4/Tag 29 nachgewiesen.

Siehe Tabelle 5

Kinder und Jugendliche

Kopfhaut

Die Auswirkungen auf den Kalzium-Metabolismus wurden in zwei nicht-kontrollierten, offenen, 8-wöchigen Studien, mit insgesamt 109 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Kopfhaut-Psoriasis, die bis zu 69 g Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel pro Woche angewendet haben, untersucht. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie oder klinisch relevante Veränderungen der Urin-Kalziumkonzentration berichtet. Die Reaktion auf eine ACTH Stimulation der Nebennieren wurde in 30 Patienten gemessen. Dabei zeigte ein Patient nach 4-wöchiger Behandlung eine verminderte Kortison-Reaktion auf die ACTH Stimulation, die leicht, ohne klinische Manifestationen und reversibel war.

Kopfhaut und Körper

Die Auswirkungen auf den Kalzium-Metabolismus wurden in einer nicht-kontrollierten, offenen, 8-wöchigen Studie mit 107 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Psoriasis an Kopfhaut und Körper, die bis zu 114,2 g Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel pro Woche angewendet haben, untersucht. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie oder klinisch relevanten Veränderungen der Urin-Kalziumkonzentration berichtet. Die Reaktion der Nebenniere auf die Verabreichung von ACTH wurde in 31 Patienten gemessen. Dabei zeigten 5 Patienten eine verminderte Kortisol-Reaktion auf die ACTH Stimulation, wobei 2 der 5 Patienten nur eine grenzwertige Reduktion zeigten. Bei 4 Patienten zeigte sich die Reduktion nach 4-wöchiger

Tabelle 4

| % der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung | Calcipotriol + Betamethason Gel (n = 207) | Daivonex Lösung für die Kopfhaut (n = 105) |
|--|---|--|
| Woche 8  | 68,6 %                                    | 31,4 % <sup>1</sup>                        |

<sup>1</sup> Statistisch signifikant geringere Wirkung als Calcipotriol + Betamethason Gel ( $p < 0,001$ )

Tabelle 5

| Relative Veränderung zum PASI Ausgangswert [%] in Woche 4 / Tag 29 | Calcipotriol comp Klinge® Gel (n = 123) | Daivobet® (n = 121) | Generisches Vehikel (n = 39) |
|--|---|---------------------|------------------------------|
| Mittelwert ± Standardfehler  | -58.1 ± 2.2                             | -59.8 ± 2.3         | -21.8 ± 4.2                  |
| 95 %-KI (Konfidenzintervall)                                       | -62.5, -53.7                            | -64.2, -55.3        | -30.0 -13.5                  |
| Mittlere Differenz <sup>1</sup> ± Standardfehler                   |   | 1.7 ± 3.2           | -36.6 ± 4.7                  |
| Mittlere Differenz <sup>1</sup> 95 %-KI                            |   | -4.6, 7.9           | -45.7, -27.0                 |
| Schlussfolgerung <sup>2,3</sup>                                    |   | Äquivalenz          | Überlegenheit                |

<sup>1</sup> Differenz der relativen Veränderung gegenüber Calcipotriol comp Klinge® Gel, ermittelt als Calcipotriol comp Klinge® Gel minus Daivobet® Gel bzw. Calcipotriol comp Klinge® Gel minus Generisches Vehikel.

<sup>2</sup> Äquivalenz von Calcipotriol comp Klinge® Gel und Daivobet® Gel ist nachgewiesen, wenn die Mittlere Differenz 95 %-KI vollständig vom Äquivalenzbereich von -15 % bis + 15 % umschlossen wird.

<sup>3</sup> Überlegenheit von Calcipotriol comp Klinge® Gel versus generisches Vehikel ist nachgewiesen, wenn die obere Grenze des mittleren 95 %-Konfidenzintervalls negativ ist, d.h. nicht Null einschließt.

Behandlung, bei 2 Patienten zeigte sich die Reduktion nach 8 Wochen einschließlich eines Patienten, der eine Reduktion nach beiden Perioden zeigte. Dies waren leichte Ereignisse, ohne klinische Manifestationen und reversibel.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Versuche mit Ratten und Minischweinen haben ergeben, dass die systemische Resorption von topisch angewendetem Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel mit der von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe vergleichbar ist. Klinische Studien mit radioaktiv-markierter Salbe zeigten, dass die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethason nach Applikation von Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe auf gesunder Haut (625 cm<sup>2</sup>) und einer Anwendungsdauer von 12 Stunden unter 1 % der Dosis (2,5 g) liegt. 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 Betamethason-dipropionat – 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 dermalen Anwendung innerhalb einiger Tage. Betamethason wird vor allem in der Leber aber auch in den Nieren zu Glucuronid und Sulphat-Estern metabolisiert. Calcipotriol wird hauptsächlich über den Stuhl (Ratte und Minischwein) und Betamethason-dipropionat

mit dem Urin (Ratte und Maus) ausgeschieden. In Studien an Ratten zur Gewebeerzeugung von radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethason-dipropionat zeigten sich die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.

Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethason-dipropionat waren in allen Blutproben von 34 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis der Kopfhaut und des Körpers, die über 4 bzw. 8 Wochen mit Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel und Salbe behandelt worden waren, unter der Nachweisgrenze. Bei einigen Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und Betamethason-dipropionat nachweisbar.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierexperimentelle Studien mit Kortikosteroiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettmissbildungen). In Reproduktionstoxizitätsstudien kam es bei Ratten nach langzeitiger oraler Kortikosteroidgabe zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwerter Geburt. Weiterhin waren bei den Nachkommen eine erhöhte Sterblichkeitsrate, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie von Calcipotriol bei Mäusen und eine oral Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ergebnisse aus Photo(co)kanzerogenitätsstudien an Mäusen können als Hinweis ge-

wertet 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 wurden keine Photokarzinogenitätsstudie durchgeführt.

In Studien zur lokalen Verträglichkeit bei Kaninchen führte Calcipotriol + Betamethason 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel zu einer leicht bis mäßig ausgeprägten Hautirritation und einer geringfügigen, vorübergehenden Augenreizung.

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Betamethason ein Risiko für aquatische Lebensräume darstellen kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin  
 alpha-Hydro-omega-(octadecyloxy)poly(oxypropylen)-11  
 Hydriertes Rizinusöl  
 Butylhydroxytoluol (E321)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.  
 Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, zylindrische Tuben aus HDPE mit weißen Schraubdeckeln aus PP.  
 Die Tuben sind in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen:  
 30 g, 60 g  
 Bündelpackungen mit 60 g (2 × 30 g), 120 g (2 × 60 g) und 180 g (3 × 60 g).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Klinge Pharma GmbH  
 Bergfeldstr. 9  
 83607 Holzkirchen  
 Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7000104.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.06.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt