

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crysalis 50 microgram/0,5 mg/g zalf

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram zalf bevat 50 microgram calcipotriol (als monohydraat) en 0,5 mg betamethason (als dipropionaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf.

Gebroken wit.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Topische behandeling van stabiele plaque psoriasis vulgaris die gevoelig is voor topische therapie bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Crysalis zalf moet eenmaal per dag worden aangebracht op het aangetaste gebied.

De aanbevolen behandelperiode is 4 weken. Er is ervaring met herhaalde kuren met Crysalis tot 52 weken. Als het noodzakelijk is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na 4 weken, moet de behandeling worden voortgezet na medische controle en onder regelmatig medisch toezicht.

Bij gebruik van geneesmiddelen die calcipotriol bevatten, mag de maximale dagdosering niet hoger zijn dan 15 g. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met geneesmiddelen die calcipotriol bevatten mag niet groter zijn dan 30% (zie rubriek 4.4).

##### Speciale populaties

*Nier- en leverinsufficiëntie*

De veiligheid en werkzaamheid van Crysalis zalf bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leveraandoeningen zijn niet geëvalueerd.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en doeltreffendheid van Crysalis zalf bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel verkrijgbare gegevens bij kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over een dosering.

#### Wijze van toediening

Crysalis zalf moet worden aangebracht op het aangetaste gebied. Om een optimaal effect te bereiken wordt aanbevolen om niet te douchen of te baden direct na het aanbrengen van Crysalis zalf.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Crysalis zalf is gecontra-indiceerd bij psoriasis universalis, exfoliativa en pustulosa.

Vanwege het bestanddeel calcipotriol is Crysalis zalf gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende aandoening van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Vanwege het bestanddeel corticosteroid is Crysalis gecontra-indiceerd bij de volgende aandoeningen:

Virale laesies van de huid (bijv. herpes of varicella), schimmel- of bacteriële huidinfecties, parasitaire infecties, huidmanifestaties die verband houden met tuberculose, periorale dermatitis, atrofische huid, striae atrophicae, kwetsbare oppervlakkige bloedvaten, ichthyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, zweren en wonden (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Effecten op het endocriene systeem

Crysalis zalf bevat een krachtige steroïd van groep III en gelijktijdige behandeling met andere steroïden moet vermeden worden.

Bijwerkingen gevonden in verband met systemische behandeling met corticosteroiden, zoals bijnierschorssuppressie of impact op de metabole controle van diabetes mellitus kunnen ook optreden tijdens een topische behandeling met corticosteroiden vanwege de systemische absorptie.

Aanbrengen onder een afsluitend wondverband moet vermeden worden, aangezien de systemische absorptie van corticosteroiden hierdoor toeneemt.

Aanbrengen op grote gebieden beschadigde huid of op slijmvliezen of in huidplooiën moet vermeden worden, aangezien de systemische absorptie van corticosteroiden hierdoor toeneemt (zie rubriek 4.8).

In een studie bij patiënten met uitgebreide psoriasis zowel op de hoofdhuid als op het lichaam met een combinatie van hoge doses van calcipotriol/betamethasone gel (applicatie op de hoofdhuid) en hoge doses van calcipotriol/betamethasone zalf (applicatie op het lichaam), vertoonden 5 van de 32

patiënten een borderline afname van de cortisolrespons op een stimulatietest met adrenocorticotroopisch hormoon (ACTH) na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

#### Effecten op het calciummetabolisme

Vanwege het bestanddeel calcipotriol kan er hypercalciëmie optreden als de maximale dagdosering (15 g) wordt overschreden. Het serumcalcium wordt weer normaal als behandeling is stopgezet. Het risico op hypercalciëmie is minimaal als de aanbevelingen betreffende calcipotriol worden gevolgd. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet vermeden worden (zie rubriek 4.2).

#### Lokale bijwerkingen

Crysalis bevat een krachtig steroïd van groep III en gelijktijdige behandeling met andere steroïden op hetzelfde behandelingsgebied moet vermeden worden. De huid van het gezicht en de geslachtsdelen is erg gevoelig voor corticosteroïden. Het geneesmiddel mag niet gebruikt worden in deze gebieden. De patiënt moet geïnstrueerd worden in het juiste gebruik van het geneesmiddel om applicatie en onbedoelde overdracht op het gezicht, de mond en ogen te vermijden. De patiënt moet de handen wassen na elke applicatie om onbedoelde overdracht naar deze gebieden te vermijden.

#### Gelijktijdige huidinfecties

Wanneer laesies een secundaire infectie oplopen, moeten ze behandeld worden met een antimicrobiële therapie. Als de infectie echter verergert, moet de behandeling met corticosteroïden gestaakt worden (zie rubriek 4.3).

#### Stopzetting van de behandeling

Wanneer psoriasis wordt behandeld met topische corticosteroïden bestaat er een risico op gegeneraliseerde psoriasis pustulosa of op een rebound-effect bij stopzetting van de behandeling. Daarom moet het medische toezicht worden voortgezet in de posttherapeutische periode.

#### Gebruik op lange termijn

Bij gebruik op lange termijn bestaat er een verhoogd risico op lokale en systemische bijwerkingen op corticosteroïden. De behandeling moet stopgezet worden in geval van bijwerkingen die verband houden met langdurig gebruik van corticosteroïden (zie rubriek 4.8).

#### Niet-geëvalueerde toepassingen

Er is geen ervaring met het gebruik van Crysalis bij psoriasis guttata.

#### Gelijktijdige behandeling en blootstelling aan uv

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel op de hoofdhuid. Crysalis zelf voor laesies van psoriasis op het lichaam is gebruikt in combinatie met calcipotriol/betamethasone gel voor psoriasis capitis laesies, maar er is beperkte ervaring met de combinatie van Crysalis en andere topische producten tegen psoriasis in hetzelfde behandelde gebied, met andere, systemisch toegediende geneesmiddelen tegen psoriasis, of met lichttherapie.

Tijdens de behandeling met Crysalis wordt artsen aanbevolen om de patiënt te adviseren bovenmatige blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht te beperken of te vermijden. Topisch calcipotriol mag uitsluitend gebruikt worden met uv-straling als de arts en patiënt van mening zijn dat de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's (zie rubriek 5.3).

### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Crysalis.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Crysalis bij zwangere vrouwen. Uit studies bij dieren met glucocorticoiden is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies (minder dan 300 uitkomsten van een zwangerschap) zijn geen aangeboren afwijkingen waargenomen bij baby's van moeders die waren behandeld met corticosteroiden tijdens de zwangerschap. Het potentiële risico bij de mens is onzeker. Daarom mag Crysalis uitsluitend gebruikt worden tijdens de zwangerschap als het mogelijke nut het mogelijke risico rechtvaardigt.

#### Borstvoeding

Betamethason gaat over in de moedermelk, maar het risico op een ongewenst effect op de zuigeling lijkt onwaarschijnlijk bij therapeutische doses. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van calcipotriol in moedermelk. Voorzichtigheid is geboden als Crysalis zalf wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. De patiënt moet geïnstrueerd worden Crysalis niet te gebruiken op de borst als ze borstvoeding geeft.

#### Vruchtbaarheid

In studies bij ratten met orale doses calcipotriol of betamethasondipropionaat werd geen verstoring van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.**

Crysalis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een samengevoegde analyse van gegevens uit klinische studies, waaronder postmarketing veiligheidsstudies en spontane meldingen.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling zijn verscheidene huidreacties, zoals pruritus en afschilfering van de huid.

Psoriasis pustulosa en hypercalciëmie zijn gemeld.

De bijwerkingen worden vermeld per MedDRA systeem-/orgaanklasse en de afzonderlijke bijwerkingen worden vermeld te beginnen met de meest gemelde. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende volgorde van ernst.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Huidinfectie* Folliculitis
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Steenpuist
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ en tot $< 1/1.000$	Hypercalciëmie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Niet bekend	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4), chorioretinopathie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Afschilfering van de huid Pruritus
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Atrofie van de huid Exacerbatie van psoriasis Dermatitis Erytheem Uitslag** Purpura of ecchymose Brandend gevoel van de huid Irritatie van de huid
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Psoriasis pustulosa Huidstriae Fotosensibiliteitsreactie Acne Droge huid
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Veranderingen in de pigmentatie op de toedieningsplaats Pijn op de toedieningsplaats***
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Rebound effect

\*Huidinfecties met inbegrip van bacteriële, schimmel- en virale huidinfecties zijn gemeld.

\*\*Verscheidene soorten reacties in de vorm van huiduitslag zoals exfoliatieve huiduitslag, papulaire en pustulaire huiduitslag zijn gemeld.

\*\*\*Een brandend gevoel op de toedieningsplaats is inbegrepen in pijn op de toedieningsplaats

#### Pediatrische patiënten:

In een ongecontroleerde open studie werden 33 adolescenten van 12-17 jaar met psoriasis vulgaris gedurende 4 weken met calcipotriol en betamethason zalf behandeld, met maximaal 56 g per week. Er werden geen nieuwe ongewenste voorvallen waargenomen en geen problemen gevonden betreffende systemische effecten van corticosteroiden. Deze studie was echter niet groot genoeg om degelijke conclusies te trekken over het veiligheidsprofiel van calcipotriol en betamethason zalf bij kinderen en jongeren.

In een andere ongecontroleerde klinische studie met 7 proefpersonen in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar werden geen bijwerkingen gemeld. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de studie.

In deze beperkte steekproef zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen het veiligheidsprofiel van calcipotriol en betamethason crème bij de volwassen populatie en dat bij de adolescente populatie.

Van de volgende bijwerkingen wordt gedacht dat ze verband houden met de farmacologische klasse van respectievelijk calcipotriol en betamethason:

#### Calcipotriol

De bijwerkingen zijn onder andere reacties op de toedieningsplaats, pruritis, huidirritatie, brandend en stekend gevoel, droge huid, erytheem, uitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, fotosensibiliteit en overgevoelighedsreacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van angio-oedeem en oedeem in het gezicht.

Systemische effecten na topisch gebruik komen zeer zelden voor en veroorzaken hypercalciëmie of hypercalciurie (zie rubriek 4.4).

#### Betamethason (als dipropionaat)

Lokale reacties kunnen optreden na topisch gebruik, vooral tijdens langdurige toepassing, waaronder atrofie van de huid, teleangiëctasie, striae, folliculitis, hypertrichose, periorale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloïdmilia.

Bij behandeling van psoriasis met topische corticosteroiden kan er een risico op gegeneraliseerde psoriasis pustulosa zijn.

Systemische reacties vanwege topisch gebruik van corticosteroiden komen zelden voor bij volwassenen, maar kunnen wel ernstig zijn. Bijnierschorsuppressie, cataract, infecties, impact op de metabole controle van diabetes mellitus en verhoging van de intra-oculaire druk kunnen voorkomen, vooral na een langdurige behandeling. Systemische reacties komen vaker voor indien aangebracht onder occlusie (kunststof, huidplooien), aangebracht op grote gebieden en tijdens een langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### 4.9 Overdosering

Gebruik van meer dan de aanbevolen dosis kan een verhoogd serumcalciumgehalte veroorzaken dat daalt als de behandeling wordt stopgezet. De symptomen van hypercalciëmie omvatten polyurie, constipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

Bovenmatig lang gebruik van topische corticosteroïden kan de hypofyse-bijnierfuncties onderdrukken en tot secundaire bijnierinsufficiëntie leiden. Doorgaans is dit reversibel. In dergelijke

gevallen is een symptomatische behandeling geïndiceerd.

In geval van chronische toxiciteit moet de behandeling met corticosteroïden geleidelijk worden afgebouwd.

Er is gemeld dat vanwege verkeerd gebruik één patiënt met uitgebreide psoriasis universalis behandeld met 240 g Crysalis zalf per week (wat overeenkomt met een dagdosering van ongeveer 34 g) gedurende 5 maanden (maximaal aanbevolen dosis 15 g per dag) het syndroom van Cushing ontwikkelde tijdens behandeling en vervolgens psoriasis pustulosa na abrupte stopzetting van de behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsoriatica. Overige antipsoriatica voor lokaal gebruik, calcipotriol, combinaties. ATC-code: D05AX52

Calcipotriol is een vitamine D-analoog. Uit in vitro gegevens valt af te leiden dat calcipotriol de differentiatie van keratinocyten induceert en de proliferatie daarvan onderdrukt. Dit is de voorgestelde basis voor het effect bij psoriasis.

Net als andere topische corticosteroïden heeft betamethasondipropionaat ontstekingsremmende, antipruritische, vasoconstructieve en immunosuppressieve eigenschappen. Het kan de onderliggende aandoening echter niet genezen. Het effect kan worden versterkt door occlusie, vanwege de toegenomen penetratie van het stratum corneum. De incidentie van bijwerkingen zal hierdoor toenemen. Het mechanisme van de ontstekingsremmende werking van topische steroïden, in het algemeen, is niet duidelijk.

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase II-studie met parallelle groepen in meerdere centra uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van een generische formulering van calcipotriol-betamethasonzalf te onderzoeken in vergelijking met Daivobet® en draagstof bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische stabiele plaque psoriasis. In totaal 444 patiënten startten met de dubbelblinde behandeling. De patiënten werden gerandomiseerd naar de generische calcipotriol-betamethasonzalf (test), Daivobet® zalf (referentie) of de zalfformulering van de onderneming (placebo/draagstof) in een verhouding van 4:4:1. De patiënten brachten de studiemedicatie zelf eenmaal per dag aan, gedurende 4 weken.

Het primaire eindpunt van de doeltreffendheid was gedefinieerd als de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de nulmeting in de gewijzigde PASI-score aan het einde van de behandelperiode van 4 weken. Uit de bevestigende analyse van het primaire eindpunt van de vergelijking tussen test- en referentiebehandeling bleek dat het testproduct gelijkwaardig is aan de referentie.

Uit de bevestigende analyse van het primaire eindpunt voor de vergelijking van het testproduct met placebo/draagstof bleek dat het testproduct beter was dan de draagstof.

De verkregen resultaten voor de secundaire eindpunten bevestigden de verkregen bevindingen voor het primaire eindpunt. Na 4 weken behandeling was het testproduct significant beter dan placebo betreffende alle secundaire eindpunten.

De lokale verdraagbaarheid werd beoordeeld door het type, aantal en de ernst van de bijwerkingen in en rond de laesies. Twaalf patiënten ervoeren 17 cutane bijwerkingen die ten minste mogelijk verband hielden met de studiemedicatie (5 bijwerkingen bij 4 patiënten behandeld met het studiegeneesmiddel, en 6 bijwerkingen elk bij 4 patiënten behandeld met respectievelijk het referentiegeneesmiddel en de placebo-/draagstofformulering). Alle patiënten met cutane bijwerkingen die ten minste mogelijk verband hielden met de studiemedicatie herstelden volledig. De algehele verdraagbaarheid van de testmedicatie was vergelijkbaar met die van het referentiegeneesmiddel.

De evaluatie van veiligheidsparameters (verandering in voor albumine gecorrigeerde serumcalciumspiegels, verandering in totale hoeveelheid cortisol uitgescheiden in 24-uursurine, de resultaten van klinisch onderzoek, laboratoriumonderzoek en vitale functies) leverden geen bewijs voor veiligheidsproblemen op.

In de studie werd de therapeutische gelijkwaardigheid van het testproduct (Crysalis) met het referentiegeneesmiddel (Daivobet®) aangetoond, en de superioriteit van het testproduct ten opzichte van placebo/draagstof, zonder dat er aanwijzingen waren voor veiligheidsproblemen.

Uit de bevestigende analyse van het primaire eindpunt van de vergelijking tussen test- en referentiebehandeling bleek dat het testproduct **therapeutisch** gelijkwaardig is aan de referentie.

In een veiligheidsstudie met 634 psoriasispatiënten werden herhaalde kuren van een zalf met calcipotriol en betamethason, eenmaal per dag gebruikt zoals vereist, onderzocht, ofwel alleen ofwel afwisselend met een calcipotriolzalf, gedurende 52 weken, vergeleken met calcipotriolzalf alleen die



gedurende 48 weken werd gebruikt na een eerste kuur met een zalf van calcipotriol en betamethason. Geneesmiddelbijwerkingen werden gemeld door 21,7% van de patiënten in de groep die de zalf met calcipotriol en betamethason kreeg, 29,6% in de groep die afwisselend zalf met calcipotriol en betamethason, en calcipotriolzalf gebruikte, en 37,9 % in de calcipotriolgroep. De geneesmiddelbijwerkingen die werden gemeld door meer dan 2% van de patiënten in de groep die de zalf met calcipotriol en betamethason gebruikte, waren pruritus (5,8%) en psoriasis (5,3%). Belangrijke ongewenste voorvallen die mogelijk verband houden met langdurig gebruik van een corticosteroïd (bijv. atrofie van de huid, folliculitis, depigmentatie, steenpuist en purpura) werden gemeld door 4,8% van de patiënten in de groep die de zalf met calcipotriol en betamethason gebruikte, 2,8% in de groep die afwisselend zalf met calcipotriol en betamethason en calcipotriolzalf gebruikte, en 2,9% in de calcipotriolgroep.

De respons van de bijnier op ACTH werd bepaald door de serumcortisolspiegel te meten bij patiënten met uitgebreide psoriasis, zowel op de hoofdhuid als op het lichaam, die tot 106 g per week gebruikten van een gel met calcipotriol en betamethason en een zalf met calcipotriol en betamethason. Een borderline verlaging van de cortisolrespons 30 minuten na een ACTH-stimulatietest werd gezien bij 5 van de 32 patiënten (15,6%) na 4 weken behandeling en bij 2 van de 11 patiënten (18,2%) die de behandeling tot 8 weken voortzetten. In alle gevallen waren de serumcortisolspiegels 60 minuten na de ACTH-stimulatietest weer normaal. Er werd geen bewijs van veranderingen in het calciummetabolisme waargenomen bij deze patiënten. Met betrekking tot suppressie van de HPA-as levert deze studie derhalve enige bewijzen dat zeer hoge doses calcipotriol en betamethason gel en zalf een zwak effect kunnen hebben op de HPA-as.

#### Pediatrische patiënten

De respons van de bijnier op een ACTH-stimulatietest werd gemeten in een ongecontroleerde studie van 4 weken bij 33 adolescenten van 12-17 jaar met psoriasis universalis die tot 56 g zalf met calcipotriol en betamethason gebruikten. Er werden geen gevallen van onderdrukking van de HPA-as gemeld. Er werd geen hypercalciëmie gemeld, maar één patiënt vertoonde een verhoogd calciumgehalte in de urine dat mogelijk verband hield met de behandeling.

De bevindingen van de hierboven vermelde studie werden ook bevestigd in een andere studie met 7 adolescente proefpersonen in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met uitgebreide psoriasis over 10,5-16% van het lichaamsoppervlak (inclusief de hoofdhuid). De behandeling bestond uit het eenmaal daags aanbrengen van calcipotriol en betamethason crème op het lichaam en de hoofdhuid gedurende maximaal 8 weken. De gemiddelde wekelijkse dosis tot week 8 was 27,2 g. Bijniersuppressie werd bij geen enkele proefpersoon (N=6) waargenomen na een behandeling van 4 of 8 weken (één proefpersoon had een abnormale ACTH-gestimuleerde cortisol bij de aanvangssituatie en zette de studie vroegtijdig stop). Er waren geen veranderingen in calciummetabolisme.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Klinische studies met radioactief gelabelde zalf geven aan dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit zalf met calcipotriol en betamethason minder dan 1% van de dosis (2,5 g) bedraagt, als deze gedurende 12 uur is aangebracht op de normale huid (625 cm<sup>2</sup>). Applicatie op psoriasis plaques en onder een afsluitend verband kan de absorptie van topische corticosteroïden verhogen. De absorptie door beschadigde huid bedraagt ongeveer 24%.

Na systemische blootstelling worden beide werkzame bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – snel en uitgebreid gemetaboliseerd. Ze binden voor ongeveer 64% aan eiwitten. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is 5-6 uur. Omdat er een depot wordt gevormd in de huid duurt de eliminatie na applicatie op de huid meerdere dagen. Betamethason wordt vooral gemetaboliseerd in de lever, maar ook in de nieren tot glucuronide en sulfaatesters. De belangrijkste uitscheidingsroute van calcipotriol is via de feces (ratten en minivarkens); voor betamethasondipropionaat is dat de urine (ratten en muizen). Bij ratten bleek in studies van weefseldistributie met respectievelijk radioactief gelabeld calcipotriol en betamethason dat de nieren en lever het hoogste niveau van radioactiviteit hadden.

Calcipotriol en betamethasondipropionaat zaten onder de bepalinglimiet in alle bloedmonsters van 34 patiënten behandeld gedurende 4 of 8 weken met zowel calcipotriol en betamethason gel en calcipotriol en betamethason zalf voor uitgebreide psoriasis die het lichaam en de hoofdhuid had aangetast. Eén metabooliet van calcipotriol en één metabooliet van betamethasondipropionaat waren kwantificeerbaar bij sommige patiënten.

#### Pediatrische patiënten

In een studie met 7 adolescente patiënten (6 verstrekten farmacokinetische gegevens) die behandeld werden met de crèmeformulering met calcipotriol en betamethason, bedroeg de waarde van calcipotriol en zijn metabooliet MC1080 in alle plasmastalen in week 4 minder dan de ondergrens voor kwantificatie. De metabooliet betamethason 17-propionaat (B17P) was bij 3 van de 6 (50%) proefpersonen kwantificeerbaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies van corticosteroïden bij dieren is reproductietoxiciteit aangetoond (gespleten verhemelte, misvormingen van het skelet). In studies van de reproductietoxiciteit met langdurige orale toediening van corticosteroïden aan ratten werden een verlengde dracht en verlengde en moeilijke bevalling geconstateerd. Bovendien werd een afname van de overleving van de jongen, het lichaamsgewicht en de gewichtstoename waargenomen. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen. Het is niet bekend wat de relevantie hiervan is voor mensen.

In een dermale carcinogeniteitsstudie met calcipotriol bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten bleken geen speciale risico's voor mensen.

Uit foto(co)carcinogeniteitsstudies bij muizen valt af te leiden dat calcipotriol het effect van ultraviolette straling om huidtumoren te induceren kan versterken.

In een dermale carcinogeniteitsstudie met calcipotriol bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten kwamen geen speciale risico's van betamethasondipropionaat voor mensen aan het licht. Er is geen fotocarcinogeniteitsstudie uitgevoerd met betamethasondipropionaat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

All-rac-alfa-tocoferol (E307)  
Oleylalcohol  
Lichte vloeibare paraffine  
Paraffine wit zacht

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.  
Na eerste opening: 1 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De zalf zit in aluminium/epoxyfenol tubes met een polyethyleen of polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten:  
Tubes met 15 g, 30 g, 60 g en 120 g zalf.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires Medgen  
24 rue Erlanger  
75016 Parijs  
FRANKRIJK

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE499244

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/2016

Datum van laatste verlenging: 21/09/2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 08/2023