

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crysalis 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram gel bevat 50 microgram calcipotriol (onder de vorm van monohydraat) en 0,5 mg betamethason (onder de vorm van dipropionaat).

Hulpstoffen met bekend effect

Butylhydroxytolueen (E321) tot 270 microgram/g gel.

Castorolie, gehydrogeneerd 16,7 mg/g gel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een bijna heldere, kleurloze tot licht gebroken witte gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topische behandeling van psoriasis op de hoofdhuid bij volwassenen. Topische behandeling van licht tot matige plaquepsoriasis vulgaris op andere gebieden dan de hoofdhuid bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Crysalis moet eenmaal per dag worden aangebracht op de aangetaste gebieden. De aanbevolen behandelperiode is 4 weken voor de hoofdhuid en 8 weken voor andere gebieden dan de hoofdhuid. Als het noodzakelijk is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na deze periode, 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).

Bij gebruik op de hoofdhuid

Alle aangetaste gebieden op de hoofdhuid mogen worden behandeld met Crysalis gel. Doorgaans is een hoeveelheid tussen 1 g en 4 g per dag voldoende voor het behandelen van de hoofdhuid (4 g komt overeen met één theelepel).

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor cutaan gebruik.

De gel mag niet rechtstreeks op het gezicht of de ogen worden aangebracht. Voor een optimaal effect wordt aanbevolen om niet direct na het aanbrengen van Crysalis te douchen of te baden, of de haren te wassen als de hoofdhuid wordt behandeld. De gel moet 's nachts of overdag op de huid blijven zitten.

Bij gebruik van de tube

De tube moet voor gebruik worden geschud en de gel moet op het aangetaste gebied worden aangebracht.

Na gebruik moeten de handen worden gewassen.

Instructies voor correct gebruik

- Het geneesmiddel mag alleen worden aangebracht op de gebieden die door psoriasis zijn aangetast en niet op gebieden zonder psoriasis.
- De tube moet voor gebruik worden geschud en de dop moet worden verwijderd.
- De gel moet worden uitgeknepen op een schone vinger of rechtstreeks op het gebied dat door psoriasis is aangetast.
- Het geneesmiddel moet met de vingertoppen op het aangetaste gebied worden aangebracht en zachtjes worden ingewreven totdat het door psoriasis aangetaste gebied bedekt is met een **dun** laagje gel.
- Het behandelde gebied op de huid mag niet worden ingezwachteld, afgedekt of ingepakt.
- Na gebruik van Crysalis moeten de handen goed worden gewassen. Zo wordt voorkomen dat de gel zich per ongeluk verspreidt naar andere delen van het lichaam (met name het gezicht, de mond en de ogen).
- Als er per ongeluk wat gel op normale huid in de buurt van de psoriasis terechtkomt, moet de gel worden weggeveegd als deze zich te ver verspreidt.
- Voor een optimaal effect wordt aanbevolen om niet direct na het aanbrengen van Crysalis gel te douchen of te baden.
- Na het aanbrengen van de gel moet contact met textiel dat gemakkelijk vuil wordt door vet (bijv. zijde) worden vermeden.

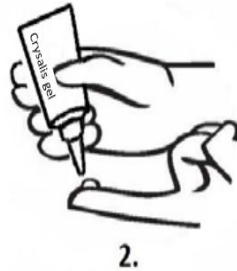
Bij psoriasis op de hoofdhuid

- Voordat Crysalis op de hoofdhuid wordt aangebracht, moet het haar worden gekamd om eventuele losse haarschubben te verwijderen. Het hoofd moet achterover worden gehouden om ervoor te zorgen dat Crysalis niet op het gezicht terechtkomt. Het kan helpen om het haar te scheiden voordat Crysalis wordt aangebracht. Crysalis moet met de vingertoppen op het aangetaste gebied worden aangebracht en zachtjes worden ingewreven.

Het haar wassen voordat Crysalis wordt aangebracht is niet nodig.



1.
De tube moet voor gebruik worden geschud.



2.
Er moet een druppel Crysalis op de vingertop worden aangebracht.



3.
Crysalis gel moet direct worden aangebracht waar de verhoogde plaque kan worden gevoeld en in de huid worden gewreven.

Afhankelijk van het aangetaste gebied is 1-4 g (maximaal 1 theelepel) doorgaans voldoende.

Voor een optimaal effect wordt aanbevolen dat het haar niet onmiddellijk na het aanbrengen van Crysalis wordt gewassen. Crysalis moet 's nachts of overdag op de hoofdhuid blijven. Bij het wassen van het haar na het aanbrengen kunnen de volgende instructies handig zijn:



4.
Er moet een milde shampoo worden aangebracht op het droge haar, vooral op de plekken waar de gel is aangebracht.



5.
De shampoo moet een paar minuten op de hoofdhuid blijven zitten voordat de haren worden gewassen.



6.
Het haar mag worden gewassen zoals gewoonlijk.

Indien nodig moet stap 4-6 één of twee keer worden herhaald.

Duur van de behandeling

- De gel moet één keer per dag worden gebruikt. Mogelijk is het handiger om de gel 's avonds te gebruiken.
- De normale initiële behandelperiode is 4 weken voor de hoofdhuid en 8 weken voor andere gebieden dan de hoofdhuid.
- De arts kan besluiten tot een andere behandelingsperiode.
- De arts kan besluiten tot herhaalde behandeling.
- Er mag niet meer dan 15 gram per dag worden gebruikt.

Als er andere geneesmiddelen met calcipotriol worden gebruikt, mag de totale hoeveelheid calcipotriol niet meer dan 15 gram per dag bedragen en mag het behandelde gebied niet groter zijn dan 30% van het totale lichaamsoppervlak.

4.3 Contra-indicaties

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

Crysalis is gecontra-indiceerd bij erythrodermische, exfoliatieve en pustuleuze psoriasis.

Vanwege de aanwezigheid van calcipotriol is Crysalis gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Vanwege de aanwezigheid van corticosteroiden 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 bevat een krachtige steroïde van groep III en gelijktijdige behandeling met andere steroïden moet worden vermeden. 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 worden vermeden, aangezien de systemische absorptie van corticosteroiden hierdoor toeneemt. Aanbrengen op grote gebieden beschadigde huid of op slijmvliezen of in huidplooiën moet worden vermeden, 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 die een combinatiegel gebruikten met hoge doses calcipotriol + betamethason (50 microgram/g + 0,5 mg/g) (aanbrenging op de hoofdhuid) en een combinatiezalf met hoge doses calcipotriol + betamethason (50 microgram/g + 0,5 mg/g) (aanbrenging op het lichaam), vertoonden 5 van de 32 patiënten een geringe afname van de cortisolrespons op een stimulatietest met adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

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.

Effecten op het calciummetabolisme

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

Lokale bijwerkingen

Crysalis bevat een krachtige steroïde van groep III en gelijktijdige behandeling met andere steroïden op hetzelfde behandelingsgebied moet worden vermeden.

De huid van het gezicht en de geslachtsdelen is erg gevoelig voor corticosteroïden. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt 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 de ogen te vermijden. De handen moeten na elke applicatie worden gewassen 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 worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Stopzetting van de behandeling

Wanneer psoriasis met topische corticosteroïden wordt behandeld, bestaat er een risico op gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis of op een reboundeffect bij stopzetting van de behandeling. Daarom moet het medisch toezicht worden voortgezet in de periode na de behandeling.

Gebruik op lange termijn

Bij gebruik op lange termijn bestaat er een verhoogd risico op lokale en systemische bijwerkingen van corticosteroïden. De behandeling moet worden stopgezet 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

Combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g voor laesies van psoriasis op het lichaam is gebruikt samen met een combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g voor laesies van psoriasis op de hoofdhuid, maar er is beperkte ervaring met de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g samen met 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).

Ongewenste reacties op hulpstoffen

Crysalis bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof, wat lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

Crysalis bevat gehydrogeneerde castorolie als hulpstof, wat huidreacties kan veroorzaken.

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 de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g bij zwangere vrouwen. Uit studies bij dieren met glucocorticoïden 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 tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het mogelijke voordeel 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 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 analyse van samengevoegde gegevens uit klinische studies, waaronder postmarketing-veiligheidsstudies en spontane meldingen. De meest gemelde bijwerking tijdens de behandeling is pruritus.

De bijwerkingen worden vermeld per systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA 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 ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Huidinfectie* Folliculitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Overgevoeligheid
Oogaandoeningen	
Soms	Oogirritatie
Niet bekend	Wazig zicht**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Pruritus
Soms	Exacerbatie van psoriasis Dermatitis Erytheem Uitslag*** Acne Brandend gevoel van de huid Irritatie van de huid Droge huid
Zelden	Huidstriae Afschilfering van de huid
Niet bekend	Veranderingen in haarkleur****
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Pijn op de toedieningsplaats*****
Zelden	Reboundeffect

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

** Zie rubriek 4.4.

*** Verscheidene soorten uitslagreacties, zoals erythemateuze uitslag en pustuleuze uitslag, zijn gemeld.

**** Voorbijgaande verkleuring van het haar op de plaats op de hoofdhuid waar het geneesmiddel is aangebracht, tot een gelige kleur in wit of grijs haar, is gemeld.

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

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, pruritus, huidirritatie, brandend en stekend gevoel, droge huid, erytheem, uitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, lichtgevoeligheid en overgevoeligheidsreacties, 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 (onder de vorm van 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 colloïd-milia.

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

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen het veiligheidsprofiel bij volwassenen en het veiligheidsprofiel bij adolescenten.

In totaal zijn 216 adolescentie proefpersonen behandeld in drie open-label klinische studies.

Raadpleeg rubriek 5.1 voor meer informatie over de studies.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

Bovenmatig lang gebruik van topische corticosteroiden kan de hypofyse-bijnierfuncties onderdrukken en tot secundaire bijnierinsufficiëntie leiden. Doorgaans is dit omkeerbaar. In dergelijke gevallen is een symptomatische behandeling geïndiceerd.

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

Er is gemeld dat één patiënt met uitgebreide erythrodermische psoriasis tijdens de behandeling vanwege verkeerd gebruik het syndroom van Cushing kreeg en vervolgens pustuleuze psoriasis na abrupte stopzetting van de behandeling. Deze patiënt was gedurende 5 maanden wekelijks behandeld met 240 g van een combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g, wat overeenkomt met een dagelijkse dosis van ongeveer 34 g (de maximale aanbevolen dosis is 15 g per dag).

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. In-vitrogegevens duiden erop dat calcipotriol de differentiatie van keratinocyten induceert en de proliferatie ervan onderdrukt. Dit is de voorgestelde basis voor het effect bij psoriasis.

Net als andere topische corticosteroiden heeft betamethasondipropionaat ontstekingsremmende, antipruritische, vasoconstrictieve 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.

De respons van de bijnier op ACTH werd bepaald door het cortisolgehalte in het serum te meten bij patiënten met uitgebreide psoriasis, zowel op de hoofdhuid als op het lichaam, die tot 106 g per week gebruikten van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g en van de combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g.

Een geringe 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 was het cortisolgehalte in het serum 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 van de combinatiegel en combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g een zwak effect kunnen hebben op de HPA-as.

De werkzaamheid van het gebruik van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g eenmaal per dag werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies die 8 weken duurden en waarin in totaal meer dan 2900 patiënten werden opgenomen met psoriasis op de hoofdhuid met ten minste lichte ernst volgens de globale beoordeling van de ernst van de ziekte door de onderzoeker (IGA, *Investigator's Global Assessment*). De middelen die werden vergeleken waren betamethasondipropionaat in het gelvehikel, calcipotriol in het gelvehikel en (in een van de studies) het gelvehikel alleen. Ze werden allemaal eenmaal per dag gebruikt. Uit de resultaten voor het primaire responscriterium (afwezigheid of zeer lichte ziekte volgens de IGA in week 8) bleek dat de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g statistisch aanzienlijk effectiever was dan de middelen waarmee de gel werd vergeleken. Uit de resultaten voor de aanvangssnelheid gebaseerd op vergelijkbare gegevens in week 2 bleek ook dat calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g statistisch aanzienlijk effectiever was dan de middelen waarmee de gel werd vergeleken.

% patiënten met afwezigheid of zeer lichte ziekte	Combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (n = 1108)	Betamethason-dipropionaat (n = 1118)	Calcipotriol (n = 558)	Gelvehikel (n = 136)
Week 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
Week 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Statistisch aanzienlijk minder effectief dan de combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (P<0,001).

De werkzaamheid van het gebruik van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g eenmaal per dag op andere gebieden van het lichaam dan de hoofdhuid werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie die 8 weken duurde en waarin 296 patiënten waren opgenomen met psoriasis vulgaris met licht tot matige ernst volgens de IGA. De middelen die werden vergeleken waren betamethasondipropionaat in het gelvehikel, calcipotriol in het gelvehikel en het gelvehikel alleen. Ze werden allemaal eenmaal per dag gebruikt. Het primaire responscriterium was of de ziekte onder controle was volgens de IGA

in week 4 en in week 8. Ziekte die onder controle is werd gedefinieerd als 'geen' of 'minimale ziekte' voor patiënten met matige ziekte bij de nulmeting of als 'geen' voor patiënten met lichte ziekte bij de nulmeting. De procentuele verandering in de index voor de ernst van de psoriasis en het getroffen gebied (PASI, *Psoriasis Severity and Area Index*) in week 4 en week 8 ten opzichte van de nulmeting was het secundaire responscriterium.

% patiënten met ziekte die onder controle is	Combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (n = 126)	Betamethason-dipropionaat (n = 68)	Calcipotriol (n = 67)	Gelvehikel (n = 35)
Week 4	20,6%	10,3% ₁	4,5% ₁	2,9% ₁
Week 8	31,7%	19,1% ₁	13,4% ₁	0,0% ₁

₁ Statistisch aanzienlijk minder effectief dan de combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (P<0,05).

Gemiddelde procentuele afname in PASI (SD)	Combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (n = 126)	Betamethason-dipropionaat (n = 68)	Calcipotriol (n = 67)	Gelvehikel (n = 35)
Week 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ₁	32,1 (23,6) ₁	17,0 (31,8) ₁
Week 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ₁	11,1 (29,5) ₁

₁ Statistisch aanzienlijk minder effectief dan de combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (P<0,05).

In een andere gerandomiseerde, voor de onderzoeker blinde klinische studie met 312 patiënten met minstens matig ernstige psoriasis op de hoofdhuid volgens de IGA werd het gebruik van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g eenmaal per dag vergeleken met Daivonex oplossing voor de hoofdhuid tweemaal per dag gedurende maximaal 8 weken. Uit de resultaten voor het primaire responscriterium (afwezigheid of zeer lichte ziekte volgens de IGA in week 8) bleek dat de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g statistisch aanzienlijk effectiever was dan Daivonex oplossing voor de hoofdhuid.

% patiënten met afwezigheid of zeer lichte ziekte	Combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (n = 207)	Daivonex oplossing voor de hoofdhuid (n=105)
Week 8	68,6%	31,4% ₁

₁ Statistisch aanzienlijk minder effectief dan de combinatiegel met betamethasondipropionaat en calcipotriol (P<0,001).

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische langetermijnstudie met 873 patiënten met minstens matig ernstige psoriasis op de hoofdhuid (volgens de IGA) werd het gebruik van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g vergeleken met calcipotriol in het gelvehikel. Beide behandelingen werden gedurende maximaal 52 weken, indien nodig met onderbrekingen, eenmaal per dag aangebracht.

Bijwerkingen die mogelijk verband hielden met het langdurig gebruik van corticosteroiden op de hoofdhuid, werden geïdentificeerd door een onafhankelijk, geblindeerd panel van dermatologen. Er was geen verschil in het percentage patiënten dat met dergelijke bijwerkingen te maken kreeg tussen de behandelgroepen (2,6% in de groep die behandeld werd met de combinatiegel met

calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g en 3,0% in de calcipotriolgroep; P = 0,73). Er zijn geen gevallen van atrofie van de huid gemeld.

De werkzaamheid van het gebruik van Crysalis eenmaal per dag voor de behandeling van licht tot matige psoriasis van het type plaquepsoriasis werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie die 8 weken duurde en waaraan 283 proefpersonen deelnamen (0155/2018). De vergelijkende middelen waren het gelvehikel alleen en de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g (Daivobet® gel). De therapeutische gelijkwaardigheid van Crysalis met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g (Daivobet® gel) kon worden aangetoond op basis van de gelijkwaardige procentuele verandering in PASI in week 4/dag 29 ten opzichte van de nulmeting voor beide behandelingen. De superioriteit van Crysalis in vergelijking met het gelvehikel werd aangetoond op basis van de hogere gemiddelde procentuele verandering van de primaire werkzaamheidsvariabele in week 4/dag 29 ten opzichte van de PASI bij de nulmeting.

Relatieve verandering [%] in week 4/dag 29 t.o.v. de PASI bij de nulmeting	Crysalis (N = 123)	Daivobet® (N = 121)	Generisch vehikel (N = 39)
Gemiddelde ± SE	-58,1 ± 2,2	-59,6 ± 2,3	-21,8 ± 4,2
95% BI	-62,5; -53,7	-64,42; -55,3	-30,0; -13,5
Gemiddelde verschil ¹ ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Gemiddelde verschil ¹ 95% BI		-4,6; 7,9	-45,7; -27,0
Conclusies ^{2,3}		Gelijkwaardigheid	Superioriteit

¹ Verschil van relatieve verandering ten opzichte van Crysalis gel, vastgesteld als Crysalis gel min Daivobet gel en Crysalis gel min generische vehikelgel, respectievelijk.

² De gelijkwaardigheid van Crysalis gel en Daivobet gel kan worden vastgesteld als het 95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde verschil volledig is opgenomen in het gelijkwaardigheidsbereik van -15% tot +15%.

³ De superioriteit van Crysalis ten opzichte van de generische vehikelgel kan worden vastgesteld als de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde verschil negatief is, d.w.z. dat nul er niet in opgenomen is.

Pediatrische patiënten

Hoofdhuid

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in twee ongecontroleerde open-label studies die 8 weken duurden en waarin in totaal 109 adolescenten van 12-17 jaar werden opgenomen met psoriasis op de hoofdhuid, die per week tot 69 g van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen in urinecalcium gemeld. De respons van de bijnier op een ACTH-stimulatietest werd gemeten bij 30 patiënten: bij één patiënt was er sprake van een afname van de cortisolrespons op de ACTH-stimulatietest na 4 weken behandeling. Deze was licht en omkeerbaar en ging niet gepaard met klinische manifestaties.

Hoofdhuid en lichaam

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in één ongecontroleerde open-label studie die 8 weken duurde en waarin 107 adolescenten van 12-17 jaar werden opgenomen met psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam, die per week tot 114,2 g van de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g gebruikten. Er werden

geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen in urinecalcium gemeld. De respons van de bijnier op een ACTH-stimulatietest werd gemeten bij 31 patiënten: bij vijf patiënten was er sprake van een afname van de cortisolrespons op de ACTH-stimulatietest; bij 2 van deze 5 patiënten ging het slechts om een geringe afname. Bij 4 van de patiënten was er sprake van een afname na 4 weken behandeling en bij 2 patiënten na 8 weken behandeling, waaronder 1 patiënt met een afname op beide tijdstippen. Deze afnames waren licht en omkeerbaar en gingen niet gepaard met klinische manifestaties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling aan calcipotriol en betamethasondipropionaat door topisch aangebrachte combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g is vergelijkbaar met de combinatiezalf in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g bij ratten en minivarkens. Uit klinische studies met radioactief gelabelde zalf is gebleken dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason in de formulering van de combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g minder dan 1% van de dosis (2,5 g) bedraagt, als deze gedurende 12 uur is aangebracht op de normale huid (625 cm²). Applicatie op psoriasisplaques en onder een afsluitend verband kan de absorptie van topische corticosteroiden verhogen. De absorptie door beschadigde huid bedraagt ongeveer 24%.

Na systemische blootstelling worden beide werkzame bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – snel en uitgebreid gemetaboliseerd. De eiwitbinding bedraagt ongeveer 64%. 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 bloedstalen van 34 patiënten die gedurende 4 of 8 weken werden behandeld met zowel de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g als de combinatiezalf met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g voor uitgebreide psoriasis die het lichaam en de hoofdhuid had aangetast. Eén metaboliet van calcipotriol en één metaboliet van betamethasondipropionaat waren kwantificeerbaar bij sommige patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies van corticosteroiden bij dieren is reproductietoxiciteit aangetoond (gespleten verhemelte, misvormingen van het skelet). In studies van de reproductietoxiciteit met langdurige orale toediening van corticosteroiden 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.

Uit 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 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.

In lokale verdraagbaarheidsstudies bij konijnen veroorzaakte de combinatiegel met calcipotriol + betamethason in een dosis van 50 microgram/g + 0,5 mg/g lichte tot matige irritatie van de huid en lichte, voorbijgaande irritatie van het oog.

Uit risicobeoordelingsstudies voor het milieu is gebleken dat betamethason een risico kan vormen voor aquatische compartimenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Paraffine, vloeibaar
Polyoxypropyleenstearylether
Castorolie, gehydrogeneerd
Butylhydroxytolueen (E321)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte cilindervormige tube uit polyethyleen met hoge dichtheid, met witte schroefdop uit polypropreen. De tube wordt in een doos verpakt.

Verpakkingsgrootten:

1 tube van 30 g

1 tube van 60 g

Multiverpakkingen met 60 g (2 tubes van 30 g), 120 g (2 tubes van 60 g) en 180 g (3 tubes van 60 g)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

BE662362

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/03/2024
Datum van verlenging van de vergunning: 05/11/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 11/2025