

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcipotriol/Betamethason Sandoz 50 microgram/g + 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

Lokale behandeling bij volwassenen van chronische plaque psoriasis vulgaris die behandelbaar is met lokale therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Calcipotriol/Betamethason Sandoz dient eenmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plaatsen.

De aanbevolen behandelingsduur is 4 weken. Er is ervaring met herhaalde behandelingen met Calcipotriol/Betamethason Sandoz tot 52 weken. Als het nodig is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na 4 weken, dan dient de behandeling te worden voortgezet na medische evaluatie en onder regelmatig medisch toezicht.

Bij gebruik van calcipotriol-bevattende medicijnen mag de maximale dosis per dag niet meer zijn dan 15 g. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol-bevattende producten mag niet groter zijn dan 30% (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Calcipotriol/Betamethason Sandoz bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Calcipotriol/Betamethason Sandoz moet worden aangebracht op de aangedane plaatsen. Om een optimaal effect te bereiken wordt het aangeraden om niet direct na het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf te douchen of te baden.

4.3 Contra-indicaties

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

Calcipotriol/Betamethason Sandoz is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, psoriasis exfoliativa en psoriasis pustulosa.

Wegens de aanwezigheid van calcipotriol is Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Wegens de aanwezigheid van een corticosteroid is Calcipotriol/Betamethason Sandoz gecontra-indiceerd bij de volgende aandoeningen:

virale huidlaesies (bijvoorbeeld herpes of varicella), huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen die verband houden met tuberculose, periorale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidaderen, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem

Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf bevat een sterk werkend klasse III steroid en gelijktijdig gebruik met andere steroiden moet worden vermeden.

Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie.

Toepassing onder occlusieveverbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt.

Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken of op slijmvliezen of in huidplooiën moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt (zie rubriek 4.8).

In een studie bij patiënten met uitgebreide psoriasis zowel op de hoofdhuid als op het lichaam, die een combinatie gebruikten van hoge doses calcipotriol/betamethason gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een minimale afname van de cortisolrespons op een challenge met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Effecten op het calciummetabolisme

Omdat de zalf calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert wanneer de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men het advies met betrekking tot

calcipotriol opvolgt. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet vermeden worden (zie rubriek 4.2).

Lokale bijwerkingen

Calcipotriol/Betamethason Sandoz bevat een sterk werkend klasse III steroïd en gelijktijdige behandeling met andere steroïden op dezelfde plek moet worden vermeden. De gezichtshuid en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen. De patiënt moet geïnstrueerd worden over het juiste gebruik van dit middel, om toepassing en onbedoelde overbrenging op het gezicht, de mond en de ogen te vermijden. De handen moeten na elke gebruik worden gewassen om onbedoelde overbrenging naar deze lichaamsdelen te voorkomen.

Gelijktijdige huidinfecties

Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Indien de infectie echter verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden gestopt (zie rubriek 4.3).

Stoppen met de behandeling

Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden, bestaat er een kans op gegeneraliseerde psoriasis pustulosa of op rebound-effecten wanneer de behandeling gestopt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling.

Langdurig gebruik

Bij langdurig gebruik bestaat er een verhoogd risico op lokale en systemische corticosteroidbijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen die verband houden met langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8).

Niet onderzocht gebruik

Er is geen ervaring met het gebruik van Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf bij de behandeling van psoriasis guttata.

Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling

Er is weinig ervaring met het gebruik van dit product op de hoofdhuid. Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf voor psoriasisplekken op het lichaam is gebruikt in combinatie met calcipotriol/betamethason gel voor psoriasisplekken op de hoofdhuid, maar er is weinig ervaring met het combineren van Calcipotriol/Betamethason Sandoz met andere lokale anti-psoriasismiddelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fotherapie.

Het wordt artsen aangeraden om patiënten te adviseren om overmatige blootstelling aan natuurlijk of artificieel zonlicht te beperken of te vermijden gedurende de behandeling met Calcipotriol/Betamethason Sandoz. Topisch calcipotriol mag uitsluitend samen met UV straling gebruikt worden indien de arts en de patiënt van mening zijn dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële 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 Calcipotriol/Betamethason Sandoz.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Calcipotriol/Betamethason Sandoz bij zwangere vrouwen. In dierproeven met glucocorticoiden is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) waarbij vrouwen met corticosteroiden waren behandeld tijdens de zwangerschap, werden geen congenitale afwijkingen gezien bij de kinderen. Het risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Calcipotriol/Betamethason Sandoz tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Betamethason gaat over in de moedermelk, maar bij therapeutische doseringen lijkt een risico op bijwerkingen bij de zuigeling onwaarschijnlijk. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van calcipotriol in de moedermelk. Men moet voorzichtig zijn wanneer Calcipotriol/Betamethason Sandoz zalf wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. De patiënt dient te worden geïnstrueerd om geen Calcipotriol/Betamethason Sandoz op de borsten te gebruiken wanneer zij borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Studies met orale doses calcipotriol of betamethasondipropionaat bij ratten toonden geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aan (zie rubriek 5.3).

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

Calcipotriol/Betamethason Sandoz 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 gecombineerde gegevens uit klinische onderzoeken, waaronder veiligheidsstudies die zijn uitgevoerd na het verkrijgen van de handelsvergunning, en van spontane meldingen.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling zijn verschillende huidreacties, zoals pruritus en huidschilfering.

Psoriasis pustulosa en hypercalciëmie zijn gemeld.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar orgaansysteem volgens MedDRA en de bijwerkingen zijn gerangschikt naar aflopende frequentie. In elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
 Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Huidinfectie* Folliculitis
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Furunkel
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hypercalciëmie
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4), chorioretinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Huidschilfering Jeuk
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Huidatrofie Exacerbatie van psoriasis Dermatitis Erytheem Huiduitslag** Purpura of ecchymose Branderig gevoel van de huid Huidirritatie
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Psoriasis pustulosa Striae Fotosensibiliteitsreactie Acne Droge huid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Pigmentatie-veranderingen op de toedieningsplaats Pijn op de toedieningsplaats***
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rebound-effect

* Huidinfecties, waaronder bacteriële, schimmel- en virusinfecties zijn gemeld.

** Verschillende soorten huiduitslag, zoals exfoliatieve huiduitslag, papulaire huiduitslag en pustulaire huiduitslag zijn gemeld.

*** Brandend gevoel op de toedieningsplaats is inbegrepen onder pijn op de toedieningsplaats.

Pediatrische patiënten

In een ongecontroleerde open studie werden 33 adolescenten van 12-17 jaar met psoriasis vulgaris gedurende 4 weken behandeld met calcipotriol en betamethason zalf tot een maximum van 56 g per week. Er werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen en er werden geen problemen

geconstateerd met betrekking tot de systemische corticosteroid-effecten. De omvang van de studie laat echter geen duidelijke conclusies toe betreffende het veiligheidsprofiel van calcipotriol/betamethason zalf bij kinderen en adolescenten.

In een andere ongecontroleerde klinische studie met 7 patiënten van 12 tot 17 jaar werden geen bijwerkingen gemeld. Zie rubriek 5.1 voor meer details over de studie.

In deze beperkte groep werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de veiligheidsprofielen van calcipotriol en betamethason creme bij volwassenen en adolescenten.

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische klasse van respectievelijk calcipotriol en betamethason:

Calcipotriol

Bijwerkingen zijn onder meer toedieningsplaatsreacties, pruritus, huidirritatie, branderig en prikkend gevoel, droge huid, erytheem, huiduitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, fotosensibiliteit en overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van angio-oedeem en gezichtsoedeem.

Systemische effecten na lokale toediening kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen en veroorzaken hypercalciëmie of hypercalciurie (zie rubriek 4.4).

Betamethason (als dipropionaat)

Lokale reacties kunnen voorkomen na topisch gebruik, vooral tijdens langdurige behandeling, zoals huidatrofie, teleangiëctasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, periorale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloïd milia.

Bij behandeling van psoriasis met lokale corticosteroiden kan er een verhoogd risico zijn op het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

Systemische effecten door lokaal gebruik van corticosteroiden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Onderdrukking van de bijnierschors, cataract, infecties, effect op de metabole regulering van diabetes mellitus en een verhoogde intra-oculaire druk kunnen voorkomen, vooral na langdurige behandeling. Systemische effecten komen vaker voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooien), bij toepassing op grote oppervlakken en bij 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoeveelheden groter dan de aanbevolen dosis kan leiden tot verhoogde serumcalciumspiegels, die snel normaliseren wanneer de behandeling wordt gestopt. De symptomen van hypercalciëmie zijn onder andere polyurie, obstipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

Overmatig langdurig gebruik van lokale corticosteroïden kan de hypofyse-bijnier-as onderdrukken. Dit kan leiden tot een, meestal reversibele, secundaire bijnierinsufficiëntie. In dit geval is symptomatische behandeling nodig.

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

Er is gemeld dat, door verkeerd gebruik, één patiënt met uitgebreide psoriasis erythrodermica, die gedurende 5 maanden behandeld werd met 240 g calcipotriol/betamethason zalf per week (overeenkomend met een dagelijkse dosis van ongeveer 34 g) (de maximale aanbevolen dosis is 15 g per dag), tijdens de behandeling Cushing's syndroom ontwikkelde en psoriasis pustulosa na abrupt stopzetten van de behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsoriatica. Overige antipsoriatica voor lokaal gebruik, Calcipotriol, combinatiepreparaten. ATC-code: D05AX52.

Calcipotriol is een vitamine D-analoon. *In vitro* gegevens suggereren dat calcipotriol de differentiatie van keratinocyten induceert en de proliferatie ervan onderdrukt. Deze effecten vormen waarschijnlijk de basis van de werking bij psoriasis.

Net als andere lokale corticosteroïden heeft betamethasondipropionaat anti-inflammatoire, jeukwerende, vasoconstrictieve en immunosuppressieve eigenschappen, echter zonder de onderliggende aandoening te genezen. Het effect kan door het aanbrengen onder een occlusief verband worden versterkt ten gevolge van een verhoogde penetratie van het stratum corneum. De incidentie van bijwerkingen neemt hierdoor toe. Het mechanisme van de anti-inflammatoire werking van lokale steroïden in het algemeen is onduidelijk.

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle-groepen, fase-III studie is uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van een generieke formulering van calcipotriol-betamethason zalf in vergelijking met Daivobet® en de zalfbasis te onderzoeken in de behandeling van volwassen patiënten met chronische stabiele plaque psoriasis. Een totaal aantal van 444 patiënten startten de dubbelblinde behandeling. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel de generieke calcipotriol-betamethason zalf (test), ofwel Daivobet® zalf (referentie), ofwel de zalfformulering van de firma (placebo/zalfbasis) in een verhouding van 4:4:1. De studiemedicatie werd gedurende 4 weken eenmaal daags door de patiënt zelf aangebracht.

Het primaire werkzaamheidseindpunt werd gedefinieerd als het gemiddelde percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemodificeerde PASI-score aan het einde van de 4-weekse behandeling. De bevestigende analyse van het primaire eindpunt dat de testbehandeling met de referentiebehandeling vergeleek, toonde aan dat het testproduct equivalent was aan de referentie.

De bevestigende analyse van het primaire eindpunt voor de vergelijking van het testproduct met de placebo/zalfbasis toonde aan dat het testproduct superieur is aan zijn zalfbasis.

De resultaten voor de secundaire eindpunten bevestigden de bevindingen verkregen voor de primaire eindpunten. Na 4 weken behandelen was het testproduct significant superieur aan de placebo in alle secundaire eindpunten.

Plaatselijke tolerantie werd beoordeeld door de aard, het aantal en de ernst van laesionale/perilaesionale bijwerkingen met elkaar te vergelijken. Twaalf patiënten ervoeren 17 cutane bijwerkingen met ten minste een 'mogelijke' relatie met de studiemedicatie (5 bijwerkingen bij 4

patiënten behandeld met het testgeneesmiddel, en telkens 6 bijwerkingen bij 4 patiënten behandeld met het referentiegeneesmiddel en 4 patiënten behandeld met de placebo/zalfbasis-formulering). Alle patiënten met cutane bijwerkingen met ten minste een 'mogelijke' relatie met de studiemedicatie genazen volledig. De totale verdraagbaarheid van de testmedicatie was vergelijkbaar met die van het referentiegeneesmiddel.

De beoordeling van veiligheidsparameters (veranderingen in albumine-gecorrigeerde serumcalciumspiegels, veranderingen in de totale hoeveelheid cortisol uitgescheiden in 24-uursurine, de resultaten van klinische beoordelingen, laboratoriumuitslagen, en vitale tekenen) gaf geen bewijs voor enige bedenking met betrekking tot de veiligheid.

De studie bewees de therapeutische equivalentie van het testproduct (Calcipotriol-Betamethason Sandoz) aan het referentiegeneesmiddel (Daivobet®), en superioriteit van het testproduct aan de placebo/zalfbasis, terwijl er geen aanwijzingen waren voor bedenkingen met betrekking tot de veiligheid.

De bevestigende analyse van het primaire eindpunt waarin behandeling met het testproduct werd vergeleken met die met de referentie, toonde aan dat het testproduct *therapeutisch* equivalent is aan het referentieproduct.

In een veiligheidsstudie bij 634 psoriasispatiënten werden herhaalde kuren met calcipotriol en betamethason zalf eenmaal daags naar behoefte onderzocht, ofwel alleen ofwel afgewisseld met calcipotriol zalf, gedurende een periode tot 52 weken, in vergelijking met calcipotriol alleen gedurende 48 weken na een initiële kuur met calcipotriol en betamethason zalf. Bijwerkingen werden gemeld door 21,7% van de patiënten in de groep behandeld met calcipotriol en betamethason zalf, 29,6% in de groep die afwisselend calcipotriol en betamethason zalf en calcipotriol zalf kreeg en 37,9% in de calcipotriol-groep. De bijwerkingen die gemeld werden door meer dan 2% van de patiënten in de groep die calcipotriol en betamethason zalf kreeg, waren pruritus (5,8%) en psoriasis (5,3%). Bijwerkingen van belang die mogelijk gerelateerd zijn aan langdurig gebruik van corticosteroiden (bijv. huidatrofie, folliculitis, depigmentatie, furunkel en purpura) werden gemeld door 4,8% van de patiënten in de groep behandeld met calcipotriol en betamethason zalf, 2,8% in de groep die afwisselend calcipotriol en betamethason zalf en calcipotriol kreeg en 2,9% in de calcipotriol-groep.

De respons van de bijnierschors op ACTH werd bepaald door de serumcortisolspiegels te meten bij patiënten met uitgebreide psoriasis zowel op de hoofdhuid als op het lichaam. Zij gebruikten tot 106 g per week calcipotriol en betamethason combinatiegel en calcipotriol en betamethason combinatiezalf. Een minimale afname van de cortisolrespons 30 minuten na de ACTH-test werd gezien bij 5 van 32 patiënten (15,6%) na een behandeling van 4 weken en bij 2 van 11 patiënten (18,2%) die de behandeling tot 8 weken hadden voortgezet. In alle gevallen waren de serumcortisolspiegels 60 minuten na de ACTH-test weer normaal. Er werd bij deze patiënten geen bewijs gevonden voor een verandering van het calciummetabolisme. Wat betreft HPA-suppressie levert deze studie daarom enig bewijs dat zeer hoge doses calcipotriol en betamethason gel en zalf een zwak effect op de HPA-as kunnen hebben.

Pediatrische patiënten

De respons van de bijnierschors op ACTH werd gemeten in een ongecontroleerde studie van 4 weken bij 33 adolescenten van 12-17 jaar oud met psoriasis op het lichaam, die calcipotriol en betamethason zalf gebruikten tot 56 g per week. Er werden geen gevallen van suppressie van de HPA-as gemeld. Hypercalciëmie werd niet gemeld, maar één patiënt had een mogelijk behandelingsgerelateerde verhoging van calcium in de urine.

De bevindingen van de hierboven beschreven studie werd ook bevestigd in een andere studie met 7 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar met uitgebreide psoriasis op 10,5-16% van het lichaamsoppervlak (inclusief de hoofdhuid). De behandeling bestond uit het eenmaal daags aanbrengen van calcipotriol en betamethason creme op het lichaam en de hoofdhuid gedurende maximaal 8 weken. De gemiddelde wekelijkse dosis tot week 8 was 27,2 g. Er werd bij geen van de patiënten (n=6) bijniersuppressie gezien (een patiënt had een abnormale ACTH-gestimuleerde cortisol bij aanvang van de studie en stopte daarom tijdens de beginfase). Er werden geen veranderingen gezien in het calciummetabolisme.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische studies met radioactief gemerkte zalf hebben aangetoond dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit calcipotriol en betamethason zalf minder dan 1% van de dosis (2,5 g) bedraagt, indien aangebracht op normale huid (625 cm²), gedurende 12 uur. Het aanbrengen op psoriasisplaques en onder occlusieve verbanden verhoogt mogelijk de absorptie van lokale corticosteroiden. Absorptie door beschadigde huid is ongeveer 24%.

Na systemische blootstelling worden beide actieve bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – snel en grotendeels gemetaboliseerd. Eiwitbinding is ongeveer 64%. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is 5-6 uur. Vanwege de vorming van een depot in de huid is de eliminatie na dermale applicatie in de orde van dagen.

Betamethason wordt vooral in de lever gemetaboliseerd, maar ook in de nieren tot glucuronide en sulfaat-esters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces (ratten en minipigs) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gemerkte calcipotriol en betamethasondipropionaat bij ratten toonden aan dat respectievelijk in de nieren en in de lever het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

De spiegels van calcipotriol en betamethasondipropionaat waren lager dan de onderste kwantificatielimiet in alle bloedmonsters van 34 patiënten die 4 of 8 weken werden behandeld met zowel calcipotriol en betamethason gel als calcipotriol en betamethason zalf voor uitgebreide psoriasis op het lichaam en op de hoofdhuid. Eén metaboliet van calcipotriol en één metaboliet van betamethasondipropionaat konden worden gekwantificeerd bij sommige patiënten.

Paediatrische populatie

Tijdens een studie met 7 adolescente patiënten (waarbij er van 6 PK data werden gemeten) die werden behandeld met een calcipotriol en betamethason creme formulering, waren calcipotriol en zijn MC1080 metaboliet beneden de te meten limiet in alle plasma monsters op week 4. Betamethason dipropionaat was beneden de te meten limiet in alle plasma monsters op week 4. De betamethason 17-propionaat (B17P) metaboliet was meetbaar bij 3 van de 6 (50%) patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven met corticosteroiden is reproductietoxiciteit aangetoond (gespleten verhemelte, misvormingen van het skelet). In reproductietoxiciteitsstudies bij ratten, waarbij corticosteroiden langdurig oraal werden toegediend, werd een verlengde dracht en een verlengde en moeilijke bevalling gezien. Bovendien werden een verminderde overleving van de nakomelingen, een verlaagd gewicht en verminderde gewichtstoename waargenomen. De fertiliteit was niet verminderd. Of dit alles relevant is voor de mens is niet bekend.

Een dermale carcinogeniteitsstudie met calcipotriol bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten toonden geen bijzondere risico's aan voor de mens.

Foto(co)carcinogeniteitsstudies bij muizen suggereren dat calcipotriol mogelijk het effect van UV-straling om huidtumoren te veroorzaken kan versterken.

Een dermale carcinogeniteitsstudie bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten toonden geen bijzondere risico's van betamethasondipropionaat aan voor de mens. Er is geen onderzoek naar de fotocarcinogeniteit van betamethasondipropionaat uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

All-rac- α -tocoferol (E307)
Oleylalcohol
Licht vloeibare paraffine
Zachte witte paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na opening van de tube: 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 openen zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zalf is afgevuld in aluminium/epoxyphenol tubes met een schroefdop van polyethyleen of polypropyleen.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 116941

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 14 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024