

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcipotriol/Betamethason Aristo 50 microgram/g + 0,5 mg/g, gel

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

Butylhydroxytolueen (E321) maximaal 270 microgram/g gel

Gehydrogeneerde ricinusolie 16,7 mg/g gel

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een vrijwel transparante, kleurloze tot licht crèmekleurige gel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Lokale behandeling van psoriasis op de hoofdhuid bij volwassenen. Lokale behandeling van milde tot matig ernstige psoriasis vulgaris elders op het lichaam bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Calcipotriol/Betamethason Aristo gel dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plekken. De aanbevolen behandelingsperiode is 4 weken voor behandeling van de hoofdhuid en 8 weken voor behandeling van psoriasis elders op het lichaam. Als het nodig is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na deze periode, dan kan de behandeling worden voortgezet na medische evaluatie en onder regelmatig medisch toezicht.

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

#### *Bij gebruik op de hoofdhuid*

Alle aangedane plekken op de hoofdhuid mogen behandeld worden met Calcipotriol/Betamethason Aristo gel. Een hoeveelheid van 1 g tot 4 g per dag is meestal voldoende voor de behandeling van de hoofdhuid (4 g komt overeen met een theelepel).

#### Speciale populaties

##### *Nier- en leverinsufficiëntie*

De veiligheid en effectiviteit van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen is niet onderzocht.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en effectiviteit van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan voor een dosering.

### Wijze van toediening

#### Voor cutaan gebruik

De gel mag niet rechtstreeks in het gezicht of in de ogen worden aangebracht. Om een optimaal effect te bereiken, is het niet aanbevolen direct na het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel te douchen, te baden of om het haar te wassen in het geval van behandeling van de hoofdhuid. De gel dient gedurende de nacht of de dag op de huid te blijven.

### *Bij gebruik van de tube*

De tube moet worden geschud voor gebruik en de gel moet worden aangebracht op de aangedane plekken. Na gebruik moeten de handen worden gewassen.

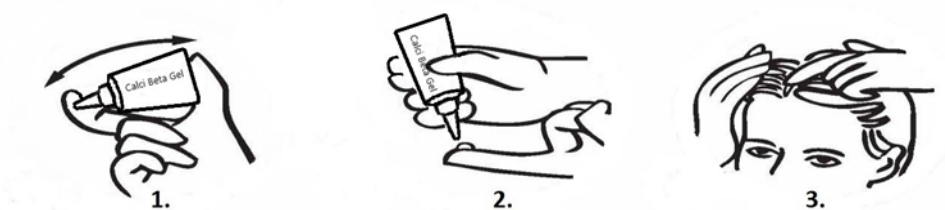
#### Instructies voor correct gebruik

- Gebruik alleen op de psoriasisplekken en niet op andere gedeelten van de huid die niet door psoriasis aangetast zijn.
- Schud de tube voor gebruik en verwijder het dopje.
- Druk een beetje gel op een schone vinger of direct op de psoriasisplek.
- Breng het medicijn aan op de aangedane huid met de vingertoppen en wrijf het zachtjes uit totdat de psoriasisplek geheel is bedekt met een **dun** laagje gel.
- Het behandelde gedeelte niet verbinden, niet strak afdekken of omwikkelen.
- Was na het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel zorgvuldig uw handen. Daardoor wordt vermeden dat de gel per ongeluk op andere lichaamsdelen (vooral het gezicht, mond en ogen) terechtkomt.
- Als een beetje gel per ongeluk naast de psoriasisplekken op de onaangetaste huid terecht komt, moet het worden afgeveegd als het zich te ver verspreid.
- Om een optimaal effect te bereiken, wordt het aanbevolen om niet meteen na het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel te baden of te douchen.
- Vermijd na het aanbrengen van de gel contact met stoffen die gevoelig zijn voor vetvlekken (bijvoorbeeld zijde).

### *Als u psoriasis op de hoofdhuid heeft*

- Voordat u Calcipotriol/Betamethason Aristo gel op de hoofdhuid aanbrengt, moet u eerst uw haar kammen om eventuele losse schilfers te verwijderen. Houd uw hoofd schuin om er zeker van te zijn dat Calcipotriol/Betamethason Aristo gel niet op uw gezicht loopt. Het is makkelijker wanneer u voor het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel een scheiding aanbrengt in uw haar. Breng Calcipotriol/Betamethason Aristo gel met uw vingertoppen aan op de aangetaste plaats en wrijf de gel zachtjes in.

**Het is niet nodig om voor het aanbrengen van dit middel de haren te wassen.**



**Schud** de tube voor gebruik. Breng een druppel van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel aan op uw vingertop.

Breng Calcipotriol/Betamethason Aristo gel aan op de delen van uw hoofdhuid waar u de verheven psoriasisplek voelt en wrijf de gel op de huid.

*Afhankelijk van de omvang van het aangedane oppervlak is 1-4 g (tot maximaal een theelepel) gewoonlijk voldoende.*

**Om een optimaal effect te verkrijgen, is het aanbevolen de haren niet onmiddellijk na het aanbrengen van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel te wassen. Laat Calcipotriol/Betamethason Aristo gel inwerken gedurende de dag of nacht. Wanneer u de haren wast na het aanbrengen van de gel, kunt u met de volgende aanwijzingen rekening houden:**



Breng een milde shampoo aan op het **droge haar**, vooral op die plaatsen waar de gel aangebracht werd.



Laat de shampoo een paar minuten op de hoofdhuid inwerken voor u deze uitwast.



Was uw haar zoals gewoonlijk.

**Indien nodig kunt u stappen 4-6 één of tweemaal herhalen.**

#### Duur van de behandeling

- Gebruik de gel eenmaal per dag. Het kan prettiger zijn om de gel 's avonds te gebruiken
- De gebruikelijke initiële behandelingsperiode bedraagt 4 weken voor behandeling van de hoofdhuid en 8 weken voor behandeling van psoriasis elders op het lichaam.
- Uw arts kan beslissen de behandelingsperiode te wijzigen
- Uw arts kan besluiten tot een vervolgbehandeling
- Gebruik niet meer dan 15 g per dag

Indien u ook andere calcipotriol bevattende geneesmiddelen gebruikt mag het totaal gebruik van de calcipotriol bevattende geneesmiddelen niet meer dan 15 gram per dag bedragen. Het gebied dat wordt behandeld mag 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.

Calcipotriol/Betamethason Aristo gel is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa.

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

Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Calcipotriol/Betamethason Aristo gel gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes: virale (bijvoorbeeld herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, 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 Aristo gel bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden 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 oclusieve verbanden 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 met patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op de hoofdhuid als op het lichaam, die een combinatie gebruikten van hoge doses Calcipotriol + betamethason 50 micrograms/g + 0,5 mg/g gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Calcipotriol + betamethason 50 micrograms/g + 0,5 mg/g gel (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een lichte afname van de cortisolrespons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) stimulatie 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

Omdat de gel calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert wanneer met 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 Aristo gel bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden moet worden vermeden.

De huid van het gezicht en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit middel moet niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen.

De patiënt moet instructies krijgen 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. Echter, wanneer de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet (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 gestaakt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling.

#### Langdurig gebruik

Bij langdurig gebruik bestaat een verhoogd risico op lokale en systemische corticosteroid bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8).

#### Niet onderzocht gebruik

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

#### Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling

Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf voor psoriasisplekken op het lichaam is gebruikt in combinatie met Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel voor psoriasisplekken op de hoofdhuid, maar er is beperkte ervaring met het combineren van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel met andere lokale antipsoriasis middelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fotherapie.

Gedurende de behandeling met Calcipotriol/Betamethason Aristo gel wordt artsen aangeraden om patiënten te adviseren overvloedige blootstelling aan natuurlijk of artificieel zonlicht te beperken of te vermijden. Topisch calcipotriol dient uitsluitend samen met UV-straling gebruikt te worden indien de arts en de patiënt van mening zijn dat de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's (zie rubriek 5.3).

#### Bijwerkingen vanwege hulpstoffen

Calcipotriol/Betamethason Aristo gel bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof. Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen.

Calcipotriol/Betamethason Aristo gel bevat gehydrogeneerde ricinusolie als hulpstof. Dit kan huidreacties veroorzaken.

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Calcipotriol/Betamethason Aristo gel.

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

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g bij zwangere vrouwen. In dierproeven met glucocorticoïden werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) waarbij vrouwen met corticosteroiden werden behandeld tijdens de zwangerschap, werden geen congenitale afwijkingen gezien bij de zuigelingen. Het risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Calcipotriol/Betamethason Aristo gel uitsluitend tijdens de

zwangerschap worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

#### Borstvoeding

Betamethason gaat over in de moedermelk, maar bij therapeutische doseringen lijkt het risico op een ongewenst effect bij de zuigeling onwaarschijnlijk. Er zijn geen gegevens bekend over de excretie van calcipotriol in de moedermelk. Men moet voorzichtig zijn wanneer Calcipotriol/Betamethason Aristo gel wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. Men moet de patiënt instrueren om geen Calcipotriol/Betamethason Aristo gel op de borsten te gebruiken wanneer zij borstvoeding geeft.

#### Vruchtbaarheid

Studies met orale doses calcipotriol of betamethason dipropionaat in ratten toonden geen verminderde vruchtbaarheid aan van zowel mannen als vrouwen (zie rubriek 5.3).

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

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

De meest gemelde bijwerking tijdens behandeling is pruritus.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Per systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar aflopende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak (≥1/10)

Vaak (≥1/100 tot <1/10)

Soms (≥1/1.000 tot <1/100)

Zelden (≥1/10.000 tot

<1/1.000) Zeer zelden (<1/10.000)

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

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Huidinfectie* Folliculitis
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	Overgevoeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	Irritatie van het oog
Niet bekend	Wazig zien**
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Pruritus
Soms	Verergering van psoriasis

## Samenvatting van de Productkenmerken

	Dermatitis Erytheem Huiduitslag*** Acne Branderig gevoel van de huid Huidirritatie Droge huid
Zelden	Striae Huidschilfering
Niet bekend	Verandering van de haarkleur****
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Pijn op de toedieningsplaats*****
Zelden	Rebound effect

\*Huidinfecties, waaronder bacteriële, schimmel en virale huidinfecties zijn gemeld.

\*\*Zie rubriek 4.4.

\*\*\*Verschillende soorten huiduitslag, zoals erythemateuze huiduitslag en pustulaire huiduitslag zijn gemeld.

\*\*\*\*Bij toediening op de hoofdhuid is tijdelijke verkleuring van het haar naar een gelige kleur in wit of grijs haar gemeld.

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

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

### Calcipotriol

Bijwerkingen zijn onder meer toedieningsplaatsreacties, pruritus, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, huiduitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, fotosensitiviteit en overgevoelighedsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angioedeem en gezichtsoedeem.

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

### Betamethason (als dipropionaat)

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

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

Systemische effecten door lokaal gebruik van corticosteroïden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Vooral na langdurige behandeling kunnen onderdrukking van de bijnierschors, cataract, infecties, effect op de metabolische controle van diabetes mellitus en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische effecten komen meer voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooien), bij toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de veiligheidsprofielen bij volwassenen en adolescenten populaties.

Een totaal van 216 adolescenten proefpersonen werd behandeld in drie open-label klinische studies. Zie rubriek 5.1 voor verdere details 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 de voordelen en de 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](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

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

Overmatig langdurig gebruik van lokale corticosteroïden kan de hypofyse-bijnieras 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 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf per week (overeenkomend met een dagelijkse dosis van ongeveer 34 g) (de maximaal aanbevolen dosis is 15 g per dag), Cushing's syndroom kreeg tijdens de behandeling en vervolgens psoriasis pustulosa ontwikkelde 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 derivaat. *In vitro* gegevens wijzen er op dat calcipotriol de celdifferentiatie induceert en de proliferatie van de keratinocyten onderdrukt. Deze effecten vormen waarschijnlijk de basis van de werking bij psoriasis.

Zoals andere lokale corticosteroïden heeft betamethason dipropionaat anti-inflammatoire, jeukwerende, vasoconstrictieve en immunosuppressieve eigenschappen, echter zonder de onderliggende aandoeningen te genezen. Het effect kan door het aanbrengen onder een afsluitend (occlusief) verband worden versterkt ten gevolge van een verhoogde penetratie van het stratum corneum. De kans op bijwerkingen neemt hierdoor toe. Het mechanisme van de anti-inflammatoire werking van lokale steroïden is, in het algemeen, onduidelijk.

De respons van de bijnierschors op ACTH werd bepaald door het serum cortisolgehalte te meten in patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op het lichaam als op de hoofdhuid. Zij gebruikten tot 106 g per week gecombineerd Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel en Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf.

Een lichte afname van de cortisol respons 30 minuten na de ACTH test werd gezien in 5 van de 32 patiënten (15,6 %) na een behandeling van 4 weken en in 2 van de 11 patiënten (18,2 %) die hun behandeling gedurende 8 weken hadden voortgezet. In alle gevallen waren de serum cortisolspiegels weer normaal 60 minuten na de ACTH stimulatie-test. Er is geen bewijs voor een verandering in het calciummetabolisme gevonden in deze patiënten. Wat betreft HPA-suppressie levert deze studie daarom enig bewijs dat zeer hoge doses Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel en zalf een zwak effect op de HPA-as kunnen hebben.



De effectiviteit van een eenmaal daagse behandeling met Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel werd onderzocht in twee gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies van 8 weken. Hieraan namen meer dan 2900 patiënten deel met ten minste milde psoriasis op de hoofdhuid, vastgesteld volgens de “Investigators Global Assessment of disease severity” (IGA). Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel werd vergeleken met betamethason dipropionaat gel, calcipotriol gel en (in 1 van de studies) met de gelformulering zonder actieve stof, allen eenmaal daags gebruikt. De resultaten voor het primaire eindpunt (afwezig of zeer milde ziekte volgens de IGA in week 8) toonden aan dat Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel statistisch significant effectiever was dan de comparatoren. De resultaten voor de snelheid van intreden van de werking gebaseerd op vergelijkbare data in week 2 toonden eveneens aan dat Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel statistisch significant effectiever was dan de comparatoren.

% patiënten met afwezig of zeer milde psoriasis	Calcipotriol /Betamethason Aristo gel (n=1.108)	Betamethason dipropionaat (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Gelformulering (n=136)
Week 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
Week 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisch significant minder effectief dan Calcipotriol/Betamethason Aristo gel (P<0,001)

De effectiviteit van het eenmaal daags gebruik van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel op niet-hoofdhuid gedeelten van het lichaam is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van 8 weken. Hieraan namen 296 patiënten deel met milde of matig ernstige psoriasis vulgaris vastgesteld volgens de IGA. Comparatoren waren betamethason dipropionaat gel, calcipotriol gel en met de gelformulering zonder actieve stof, allen eenmaal daags gebruikt. Primaire eindpunten waren het onder controle zijn van de ziekte volgens de IGA in week 4 en week 8. Het onder controle zijn van de ziekte was gedefinieerd als “afwezig” of “minimale ziekte” bij patiënten met matig ernstige psoriasis bij studiestart, of “afwezig ziekte” bij patiënten met milde psoriasis bij studiestart. Het percentage verandering in de Psoriasis Severity and Area Index (PASI) van studiestart tot week 4 en week 8 waren secundaire eindpunten.

% patiënten met ziekte onder controle	Calcipotriol /Betamethason Aristo gel (n=126)	Betamethason dipropionaat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gelformulering (n=35)
Week 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
Week 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisch significant minder effectief dan Calcipotriol/Betamethason Aristo gel (P<0,05)

Gemiddelde procentuele daling in PASI (SD)	Calcipotriol /Betamethason Aristo gel (n=126)	Betamethason dipropionaat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gelformulering (n=35)
Week 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>
Week 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

## Samenvatting van de Productkenmerken

<sup>1</sup> Statistisch significant minder effectief dan Calcipotriol/Betamethason Aristo gel (P<0,05)

In een andere gerandomiseerde, onderzoeker-blind klinische studie met 312 patiënten met minimaal matig ernstige psoriasis op de hoofdhuid volgens de IGA, werd het gebruik van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel eenmaal daags vergeleken met Daivonex lotion tweemaal daags gedurende 8 weken. De resultaten voor het primaire eindpunt (afwezig of zeer milde ziekte volgens de IGA in week 8) toonden aan dat Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel statistisch significant effectiever was dan Daivonex lotion.

% patiënten met afwezig of zeer milde psoriasis	Calcipotriol/Betamethason Aristo gel (n=207)	Daivonex lotion (n=105)
week 8	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisch significant minder effectief dan Calcipotriol/Betamethason Aristo gel (P<0,001)

In een gerandomiseerde, dubbelblind lange termijn klinische studie met 873 patiënten met minimaal matig ernstige psoriasis op de hoofdhuid (volgens de IGA) werd het gebruik van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel vergeleken met calcipotriol in de gelformulering. Beide behandelingen werden eenmaal daags toegepast, onderbroken indien gewenst, gedurende 52 weken.

Bijwerkingen mogelijk gerelateerd aan het langdurig gebruik van corticosteroiden op de hoofdhuid, werden beoordeeld door een onafhankelijk, geblindeerd panel van dermatologen. Er was geen verschil in de percentages patiënten die dergelijke bijwerkingen ondervonden tussen de twee behandelingsgroepen (2,6% in de Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel groep en 3,0% in de calcipotriol groep; P=0,73). Er werden geen gevallen van huidatrofie gerapporteerd.

De werkzaamheid van eenmaaldaags gebruik van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel in de behandeling van milde tot matig-ernstige psoriasis vulgaris werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbel blinde, 8-weekse klinische studie, met 283 patiënten (0155/2018). Comparatoren waren het gelvehikel alleen en Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel (Dovobet® gel). Therapeutische equivalentie van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel met Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel (Dovobet® gel) kon worden geconcludeerd op basis van equivalente gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de studiestart in de PASI op week 4/Dag 29 voor beide behandelingen. Superioriteit van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel ten opzichte van het gelvehikel werd aangetoond op basis van de hogere primaire werkzaamheidsvariabele, de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de studiestart in de PASI op Week 4/Dag 29.

Relatieve verandering van studiestart PASI [%] in Week 4/Dag 29	Calcipotriol/Betamethason Aristo (N=123)	Dovobet® (N=121)	Generiek gelvehikel (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 <sup>1</sup> ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Gemiddelde verschil <sup>1</sup> 95%-BI		-4,6; 7,9	-45,7; -27,0
Conclusie <sup>2,3</sup>		Equivalent	Superieur

<sup>1</sup> Verschil van relatieve verandering vs Calcipotriol/Betamethason Aristo gel, bepaald als respectievelijk Calcipotriol/Betamethason Aristo gel minus Dovobet® gel en Calcipotriol/Betamethason Aristo gel minus Generiek gelvehikel.

<sup>2</sup> Equivalentie van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel en Dovobet® gel wordt geconcludeerd, als het gemiddelde verschil 95%-betrouwbaarheidsinterval volledig is geïnccludeerd in het equivalentiebereik van -15% tot +15%.

<sup>3</sup> Superioriteit van Calcipotriol/Betamethason Aristo gel vs Generiek gelvehikel geconcludeerd, als de bovenste limiet van het gemiddelde verschil 95%-betrouwbaarheidsinterval negatief is, d.w.z. includeert niet nul.

## Pediatrische patiënten

### *Hoofdhuid*

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in twee ongecontroleerde open 8-weekse studies met in totaal 109 adolescenten van 12-17 jaar met psoriasis op de hoofdhuid, die per week tot 69 g Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g Aristo gel gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen van calcium in urine gerapporteerd. De respons van de bijnierschors op ACTH-stimulatie werd gemeten bij 30 patiënten; één patiënt had een verminderde cortisolrespons op ACTH na 4 weken behandeling, welke mild was, zonder klinische verschijnselen en reversibel.

### *Hoofdhuid en lichaam*

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in één ongecontroleerde open 8-weekse studie bij 107 jongeren van 12-17 jaar met psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam, die per week tot 114,2 g Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen van calcium in urine gerapporteerd. De respons van de bijnierschors op ACTH-stimulatie werd gemeten bij 31 patiënten; vijf patiënten vertoonden een daling van de cortisolrespons op ACTH-stimulatie waarbij 2 van de 5 patiënten slechts lichte dalingen vertoonden. Vier van de patiënten vertoonden een daling na 4 weken behandeling en 2 patiënten vertoonden een daling na 8 weken, waarbij 1 patiënt een daling vertoonde na beide tijdstippen. Deze voorvallen waren matig, zonder klinische verschijnselen en reversibel.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De systemische blootstelling aan calcipotriol en betamethason dipropionaat uit lokaal aangebrachte Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 05 mg/g gel is vergelijkbaar met die van Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf in ratten en minivarkens. Klinische studies met radioactief gelabelde zalf hebben aangetoond dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf minder dan 1% van de dosis (2,5 g) bedraagt, wanneer aangebracht op een normale huid (625 cm<sup>2</sup>), gedurende 12 uur. Het aanbrengen op psoriasis plaques en onder oclusieve verbanden kan de absorptie van lokale corticosteroiden verhogen. Absorptie door beschadigde huid is ongeveer 24%.

Beide actieve bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – worden na systemische blootstelling snel en grotendeels gemetaboliseerd. Eiwitbinding is ongeveer 64%. De plasma eliminatie halfwaardetijd 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 sulfaatesters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minivarkens) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gelabeld calcipotriol en betamethasondipropionaat in ratten, toonden respectievelijk aan dat in de lever en in de nieren het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

De spiegels van calcipotriol en betamethasondipropionaat waren lager dan de laagste kwantificatielimiet in alle bloedmonsters van 34 patiënten die 4 of 8 weken werden behandeld met

zowel Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel als Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g zalf voor uitgebreide psoriasis op het lichaam en op de hoofdhuid. Eén metaboliet van calcipotriol en één metaboliet van betamethasondipropionaat konden worden gekwantificeerd in sommige patiënten.

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

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

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

Met betamethasondipropionaat is geen fotocarcinogeniteitsstudie uitgevoerd.

In studies naar de lokale verdraagbaarheid bij konijnen, veroorzaakte Calcipotriol + betamethason 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel milde tot matige huidirritatie en een milde, voorbijgaande irritatie van het oog.

Beoordelingsstudies van het milieurisico hebben aangetoond dat betamethason een risico kan worden voor het aquatisch biotoop .

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Vloeibare paraffine  
Polyoxypropyleenstearylether  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
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**

2 jaar.

Tube: 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 HDPE-tubes met een witte polypropyleen (PP) schroefdop. De tube zit in een kartonnen verpakking.

Verpakkingsgrootte: 1 tube van 30 g, 1 tube van 60 g  
Multipacks: 60 gram (2 x 30 g) en 120 gram (2 x 60 g).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aristo Pharma  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlijn  
Duitsland

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

RV 126775

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2021

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