

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SILKIS 3 microgram/g zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram zalf bevat 3 microgram calcitriol (INN).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf
Witte, doorschijnende zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Silkis is geïndiceerd voor gebruik bij de topische behandeling van milde tot matig ernstige plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*) met aantasting tot 35% van de lichaamsoppervlakte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Silkis zalf dient tweemaal daags op de psoriatische laesie aangebracht te worden, éénmaal 's ochtends en éénmaal 's avonds voor het slapengaan en na het wassen. Aanbevolen wordt om per dag niet meer dan 35% van het lichaamsoppervlak te behandelen. Niet meer dan 30 gram zalf aanbrengen per dag. Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van Silkis volgens dit doseringsschema over een periode langer dan 6 weken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Silkis bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbaar gegevens zijn beschreven in de rubrieken 4.4, 5.1 en 5.3, maar er kan geen aanbeveling betreft dosering worden gedaan.

Speciale patiëntgroepen

Silkis mag niet gebruikt worden door patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die systemisch behandeld worden voor calciumhomeostase.
- Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis.

- Patiënten met hypercalciëmie en patiënten waarvan bekend is dat ze stoornissen van het calciummetabolisme hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De zalf mag in het gelaat worden aangebracht. Dit dient met voorzichtigheid te gebeuren aangezien de kans op irritatie hier groter is. Contact met de ogen dient vermeden te worden.

Na het gebruik van de zalf dient men de handen te wassen om onbewuste verspreiding naar niet-aangetaste zones te voorkomen. Niet meer dan 35% van het lichaamsoppervlak dient per dag te worden behandeld. Niet meer dan 30 gram zalf aanbrengen per dag.

Vanwege een mogelijk effect op het calciummetabolisme geen penetratie- bevorderende stoffen aan de zalf toevoegen of de zalf niet onder occlusie toepassen.

In geval van ernstige irritatie of contactallergie dient de behandeling met Silkis te worden gestaakt en moet de patiënt medisch advies inwinnen. In geval van contactallergie mag daarna niet opnieuw met Silkis worden behandeld.

Hoewel tijdens de klinische studies met een dosis groter dan 30 gram zalf per dag geen klinisch significante hypercalciëmie werd waargenomen, is er enige absorptie van calcitriol door de huid en bestaat er bij overmatig gebruik van de zalf kans op systemische nevenwerkingen, zoals verhoging van het urine- en het serum calciumgehalte, hetgeen een bekend klasse-effect van calcitriol is.

Er is geen informatie over het gebruik van Silkis bij andere klinische vormen van psoriasis (andere dan plaque psoriasis) dit wil zeggen psoriasis guttata acuta, psoriasis pustular, psoriasis erythrodermica en snel voortschrijdende plaque psoriasis.

Pediatrische patiënten

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens betreft het gebruik van Silkis bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1). Rekening houdend met de bijzondere gevoeligheid voor de toxische effecten van calcitriol bij neonatale knaagdieren versus volwassen knaagdieren, dienen kinderen niet aan calcitriol zalf te worden blootgesteld (zie rubriek 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Silkis wordt voorgeschreven aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de serum calciumspiegel verhogen, zoals thiazide diuretica, of geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacologische effecten worden beïnvloed door veranderingen van de calciumspiegel, zoals digoxine . Ook moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die calcium suppletie of een hoge dosering vitamine D krijgen. Er is geen ervaring met het gelijktijdig toedienen van calcitriol en andere middelen voor de behandeling van psoriasis. Informatie met betrekking tot de interactie van systemische medicatie na gebruik van calcitriol zalf is beperkt.

Silkis zalf heeft in geringe mate een irriterend vermogen en daarom is het mogelijk dat gelijktijdig gebruik met adstringentia, keratolytische of irriterende producten additionele huidirritatie kan veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van calcitriol bij zwangere vrouwen. Proeven bij dieren toonden tijdens de ontwikkeling toxiciteit aan bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten (zie ook rubriek 5.3). De mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend. Gedurende de zwangerschap kan Silkis enkel gebruikt worden in beperkte mate en bij evidente noodzaak. De calciumspiegel dient te worden gevolgd.

Borstvoeding:

Calcitriol werd gevonden in de melk van zogende moederdieren. Bij gebrek aan gegevens bij de mens, mag het niet worden gebruikt gedurende de lactatie.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Verwacht kan worden dat bijwerkingen optreden bij 10 tot 20% van de patiënten. Bijwerkingen zijn in het algemeen gelokaliseerd op de plaats van aanbrengen en zijn mild tot matig van aard.

Zeer vaak optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij $\geq 1/10$ patiënten. Vaak optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij $\geq 1/100$, $< 1/10$ patiënten. Soms optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ patiënten. Zelden optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ patiënten. Zeer zelden optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij $< 1/10.000$ patiënten. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) Opgenomen zijn bijwerkingen die in klinische studies zijn gerapporteerd bij meer dan twee patiënten.		
MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Vaak	Pruritus, onprettig aanvoelende huid, huidirritatie, erytheem
	Soms	Droge huid, psoriasis (verergerd)
	niet bekend*	huidoedeem, contactdermatitis

* bijwerkingen die zijn gemeld na het in de handel brengen

In geval van ernstige irritatie of contactallergie dient de behandeling met Silkis te worden gestaakt en moet de patiënt medisch advies inwinnen. In geval van contactallergie mag daarna niet opnieuw met Silkis worden behandeld.

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

De meest gebruikelijke symptomen die kunnen voorkomen bij accidentele inname zijn anorexie, misselijkheid, braken, obstipatie, hypotonie en depressie. Incidenteel kan ook lethargie en coma worden waargenomen.

Indien hypercalciëmie of hypercalciurie optreedt, moet het gebruik van Silkis worden gestaakt totdat de serum calcium- of urine calciumspiegels zich hebben genormaliseerd. Het in overmaat aanbrengen van de medicatie leidt niet tot betere of snellere genezing, maar kan leiden tot het optreden van aanzienlijke roodheid, huidschilfering of irritatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsoriatica, overige antipsoriatica voor lokaal gebruik
ATC-code: D05AX03

Werkingsmechanisme

Calcitriol inhibeert de proliferatie en stimuleert de differentiatie van keratinocyten. Voorts inhibeert calcitriol de proliferatie van T-cellen en normaliseert de productie van verschillende inflammatoire factoren.

Farmacodynamische effecten

Lokale toediening van Silkis zalf aan patiënten met plaque psoriasis resulteert in verbetering van de psoriatische laesies. 4 weken na het starten van de behandeling is dit effect zichtbaar.

Pediatrische patiënten

Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens betreft calcitriol bij pediatrische patiënten is beschikbaar, afkomstig uit een 8-weeks gerandomiseerd, vehiculum-gecontroleerd onderzoek (18132) bij kinderen van 2 tot 12 jaar met plaque psoriasis (n=19; 8 op actief, 11 op vehiculum), en een 26-weeks open-label, niet-gecontroleerd, multicenter lange termijn veiligheid en werkzaamheid onderzoek (18131) bij kinderen van 2 tot 17 jaar (n=54). Calcitriol 3 µg/g werd tweemaal daags aangebracht, met uitzondering van het gezicht en de schedel. Door de langzame aanmonstering van proefpersonen werden beide studies echter vroegtijdig gestopt. De veiligheid en werkzaamheid van de Calcitriol zalf bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

In onderzoek 18132, was het primaire eindpunt de mate van succes, gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een Investigator Global Assessment score van 0 (geen) of 1 (bijna geen) en minimaal 2 gradaties verbetering vanaf baseline. De mate van succes was niet statistisch significant verschillend (p=0.370) voor de calcitriol 3 µg/g zalf groep vergeleken met de vehiculum groep, met 3 proefpersonen (37.5%) van de calcitriol 3 µg/g zalf groep die succes behaalden en 7 proefpersonen (63.6%) van de vehiculum groep. Vanwege de zeer kleine steekproefgrootte is ieder waargenomen numeriek verschil in behandelgroep zeer waarschijnlijk te wijten aan toeval. Lokale irritaties waren de meest gemelde bijwerkingen.

In studie 18131 was het primaire eindpunt het percentage proefpersonen met een IGA-score van 0 (geen) of 1 (bijna geen); en het secundaire eindpunt de verandering in pruritus ten opzichte van de basislijn. Het onderzoek werd door 76% van de proefpersonen afgerond. In het merendeel van de proefpersonen verbeterde na 26 weken de IGA-score ten opzichte van de basislijn, waarbij 24,1% ten minste een verbetering van 2 gradaties had. Aan het einde van het onderzoek had 37% van de proefpersonen een IGA-score van geen/bijna geen. Wat betreft het secundaire eindpunt had 37% van de proefpersonen geen

pruritus in week 26 en 20,4% van de proefpersonen behaalde ten minste een verbetering van 2 gradaties ten opzichte van de basislijn. Door de ongecontroleerde onderzoeksopzet kan er geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid bij pediatrie patiënten. De meest voorkomende AE's waren infecties en huidreacties, er waren geen veranderingen in de parameters van calciumhomeostase. De veiligheidsgegevens worden echter als beperkt beschouwd. Zie ook sectie 5.3.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde absorptie van calcitriol wordt op ongeveer 10% geschat. Na absorptie circuleren in het plasma naast onveranderd calcitriol ook metabolieten. Het effect van deze metabolieten op de calciumhomeostase is verwaarloosbaar. In de meeste patiënten liggen de circulerende concentraties exogeen calcitriol onder de detectielimiet (2 pg/ml).

Distributie

In klinische studies werd na behandeling van grote huidoppervlakten tot 6000 cm² (35 % van het lichaamsoppervlak) geen relevante stijging van de plasma calcitriol spiegels vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies bij dieren tonen aan dat herhaalde overmatige blootstelling aan calcitriol aanleiding geeft tot nierfalen en weefselverkalking ten gevolge van hypervitaminosis D die gepaard gaat met hypercalciurie, hypercalciëmie en hyperfosfatemie.

In embryofoetale toxiciteitsstudies, die werden opgezet om de teratogeniciteit van calcitriol te beoordelen, werden geen aanwijzingen voor teratogeniciteit gevonden. Er werden enkele aanwijzingen voor ontwikkelingstoxiciteit gevonden in een huidstudie bij het konijn, met doses die maternale toxiciteit veroorzaakten. Dergelijke effecten werden niet gevonden bij de rat.

Intramusculaire injecties calcitriol bij ratten gedurende 2 weken induceerde verkalking in zachte weefsels. Echter, de pasgeboren ratten lijken hier gevoeliger voor te zijn dan de volwassenen, aangezien verkalking optrad in alle doses groepen (0.13, 0.38 en 1.28 µg/kg/dag) terwijl het bij de volwassenen enkel werd waargenomen in de hoge doses groep (0.03, 0.13 en 0.64 µg/kg/dag).

Lokale toxiciteitsstudies met calcitriol bij dieren toonden lichte huid- en oogirritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Witte vaseline
Alfa-tocoferol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over de verenigbaarheid van Silkis met andere geneesmiddelen. Derhalve moet Silkis worden gebruikt in overeenstemming met de dosering en de aanwijzingen in rubriek 4.2. Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na aanbreken: 8 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is verpakt in oprolbare aluminium tubes, inwendig gecoat met epoxy-fenol hars en afgesloten met een witte hoge-dichtheid-polyethyleen of poly-propyleen schroefdop.

Tubes bevatten 15, 30 of 100 gram zalf.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

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

RVG 16330

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10 juli 1995

Datum van laatste verlenging:

9 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 5.1: 31 juli 2020