1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cutivate crème 0,5 mg/g
Cutivate zalf 0,05 mg/g

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Crème:
Elke gram crème bevat 500 microgram fluticasonpropionaat (gemicroniseerd).

Zalf:
Elke gram zalf bevat 50 microgram fluticasonpropionaat (gemicroniseerd).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème: een homogene witte, gladde crème
Zalf: een homogene grijze, gladde doorschijnende zalf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cutivate crème en zalf bevatten een sterk werkend lokaal corticosteroïd, geïndiceerd voor volwassenen, ouderen, kinderen en jonge kinderen vanaf drie maanden en ouder ter verlichting van de ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen. Hiertoe behoren:
- psoriasis (met uitzondering van uitgebreide "plaque psoriasis")
- gelichenificeerd eczeem
- lichen planus
- lichen sclerosus et atrophicus
- granuloma annulare
- lupus erythematosus discoides
- pustulosis palmaris et plantaris

4.2 Dosering en wijze van toediening

Crème: bestemd voor de behandeling van natte of nattende huidaandoeningen.
Zalf: bestemd voor de behandeling van droge, verdikte of schilferige laesies

Breng een- of tweemaal daags een dun laagje aan dat genoeg is om de gehele aangedane huid te bedekken en wrijf dit voorzichtig op de aangedane huid. Dit kan worden herhaald totdat verbetering optreedt; daarna kan het aantal toepassingen worden verlaagd tot enkele malen per week of kan de behandeling worden voortgezet met een minder sterk preparaat of, bij droge schilferige aandoeningen, een emolliens. Dien een emolliens alleen toe nadat de fluticasonpropionaat houdende crème is ingetrokken of de emulsie is opgedroogd.
Bij meer resistente laesies, zoals verdikte plaques van psoriasis op ellebogen en knieën, kan het effect van fluticasonpropionaat desgewenst worden versterkt door het afsluiten van het behandeld oppervlak met een laagje polytheen. Meestal is nachtelijke occlusie voldoende bij de behandeling van dergelijke laesies. Bij verbetering van de symptomen kan de behandeling eventueel zonder occlusie worden voortgezet.

Als de conditie verergert of niet binnen 2 tot 4 weken verbetert, moeten de behandeling en de diagnose opnieuw worden beoordeeld.

Behandeling met Cutivate moet geleidelijk worden afgebouwd zodra de behandelde aandoening onder controle is. Bij het plotseling stoppen met het gebruik van fluticasonpropionaat kunnen bestaande dermatosen heroptreden.

Chronische persisterende aandoeningen

Frequent recidiverende aandoeningen
Nadat een acute aanval effectief is behandeld met een continue lokale toediening met fluticasonpropionaat (inductietherapie), kan een periodieke onderhoudsdosering (eenmaal daags, tweemaal per week, zonder occlusie) worden overwogen om terugval te voorkomen.
De toepassing kan worden voortgezet op alle eerder aangedane oppervlakken. Deze behandeling dient bijvoorkeur te worden gecombineerd met dagelijks gebruik van een emolliens. De klinische toestand en de voordelen en risico's van een continue behandeling moeten regelmatig opnieuw worden beoordeeld.

Kinderen vanaf drie maanden
Kinderen krijgen eerder lokale en systemische bijwerkingen ten gevolge van lokale corticosteroïden en hebben, over het algemeen, een kortere behandeling met minder sterke middelen nodig dan volwassenen. Bij zuigelingen en peuters kan de luier als afsluitend verband fungeren en zodoende de absorptie vergroten (zie rubriek 4.4 voor overige waarschuwingen over het gebruik bij kinderen).

Om een therapeutisch effect te krijgen moet Cutivate voorzichtig worden aangebracht in de minimale hoeveelheid die nodig is.

Ouderen
In klinische onderzoeken zijn geen verschillen in respons waargenomen tussen oudere patiënten en jongere patiënten. Het kan niet worden uitgesloten dat er meer systemische accumulatie optreedt bij ouderen door afname van nier- en leverfunctie met het toenemen van de leeftijd. Daarom moet een dunne laag worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode om het gewenste klinische effect te bereiken. Vanwege het toegenomen risico op atrofie en op remming van de adrenale cortex door systemische absorptie, met name bij langdurige behandeling en behandeling van grotere oppervlakken van de huid, wordt aanbevolen de behandeling geleidelijker af te bouwen dan bij jongere volwassenen om symptomen van hypercorticisme te voorkomen.

Verminderde lever-/nierfunctie
Het valt niet uit te sluiten dat systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat toeneemt bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornis. Daarom moet een dunne laag worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode om het gewenste klinische effect te bereiken. Vanwege het toegenomen risico op atrofie en op remming van de adrenale cortex door systemische absorptie, met name bij langdurige behandeling en behandeling van grotere oppervlakken van de huid, wordt aanbevolen de behandeling geleidelijker af te bouwen dan bij patiënten zonder verminderde lever-/nierfunctie om symptomen van hypercorticisme te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- onbehandelde huidinfecties (zowel van virale, bacteriële, fungale als parasitaire oorsprong)
- rosacea
- acne vulgaris
- pruritus zonder ontsteking
- dermatitis perioralis
- perianale en genitale pruritus

- ongenezen wonden

Cutivate is gecontra-indiceerd bij dermatosen bij zuigelingen jonger dan drie maanden, inclusief constitutioneel eczeem en luierrash.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten
Bij sommige patiënten kunnen zich manifestaties van hypercorticisme (syndroom van Cushing) voordoen, wat op de lange termijn kan leiden tot bijnierschorsatrofie. Indien dit syndroom zich voordoet moet het geneesmiddel geleidelijk worden gestaakt door de toedieningsfrequentie te verlagen, of door het te vervangen door een minder sterk corticosteroïd. Abrupt staken van de behandeling kan resulteren in een acute glucocorticosteroïdinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

Langdurige toepassing van corticosteroïden verhoogt het risico op osteoporose.

Risicofactoren voor toegenomen systemische effecten zijn:
- sterkte en formulering van het lokale steroïd
- blootstellingsduur
- toepassing op een groot oppervlak
- gebruik bij afgesloten huidoppervlakken (bijvoorbeeld bij intertrigineuze oppervlakken of onder occlusieve verbanden) door verhoogde penetratie van het stratum corneum
- gebruik op dun stratum corneum zoals het gezicht, lichaamsplooien of de genitaliën
- gebruik op de beschadigde huid of bij andere aandoeningen waarbij de huidbarrière beschadigd kan zijn
- verminderde nier- en leverfunctie
- leeftijd (kinderen en ouderen)

Kinderen
Bij kinderen is de systemische opname van fluticasonpropionaat hoger dan bij volwassenen, omdat zij een relatief groot lichaamsoppervlakte hebben ten opzichte van het gewicht. Bij zuigelingen en kinderen moet een langdurige continue behandeling, indien mogelijk, worden vermeden, aangezien remming van de bijnierschors vrij snel kan optreden. Bovendien kan bij hen de afscheiding van groeihormoon worden onderdrukt. Het verdient daarom aanbeveling, wanneer langdurige toepassing noodzakelijk is, regelmatig lengte en gewicht te controleren.

Infectierisico met occlusie
Bacteriële infecties worden bevorderd door warme, vochtige condities, die bijvoorbeeld in huidplooien of onder occlusieve verbanden optreden. De patiënt dient erop te worden gewezen de huid te reinigen voordat een nieuw occlusief verband wordt aangebracht.

Gebruik bij psoriasis
Lokale corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij psoriasis, aangezien er meldingen zijn geweest van “rebound relapses”, de ontwikkeling van tolerantie, risico op gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis en het ontwikkelen van lokale en/of systemische toxiciteit als gevolg van een verminderde barrièrefunctie van de huid. Indien Cutivate wordt voorgeschreven bij psoriasis is het belangrijk de patiënt goed te controleren.

Langdurige toepassing
Langdurige en intensieve behandeling met corticosteroïd bevattende middelen kan lokaal atrofische veranderingen van de huid veroorzaken zoals dunner worden van de huid en striae, met name wanneer occlusieve materialen worden gebruikt of wanneer corticosteroïden worden aangebracht in de huidplooien.
Langdurige toepassing op het gezicht is minder wenselijk, aangezien de gezichtshuid gevoeliger is voor atrofische veranderingen.

Toepassing op de oogleden
Cutivate niet toepassen op de oogleden vanwege het risico van het ontstaan van glaucoom of cataract, indien Cutivate in de ogen zou komen.

Visusstoornis
Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. 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 corticosteroïden.

Gelijktijdige optredende infectie
Bij onjuist gebruik kunnen bacteriële, parasitaire, fungus en virusinfecties worden gemaskeerd en/of verergerd.

Er moet een geschikte antimicrobiële behandeling worden gebruikt indien ontstoken laesies worden behandeld die geïnfecteerd zijn geraakt.

Bij verspreiding van de infectie moet de lokale corticosteroïdbehandeling worden gestaakt en moet een geschikte antimicrobiële behandeling worden gestart.

Corticosteroïd contactallergie
De kans op contactallergie voor een corticosteroïd of op bestanddelen van de basis is aanwezig bij langdurig gebruik. Bij een allergie wordt zelden een ernstige reactie gezien, omdat het veroorzakende corticosteroïd de reactie gelijktijdig onderdrukt. Men moet bedacht zijn op een allergie indien de huidaandoening niet goed (meer) reageert op een op zich juiste behandeling. Indien een allergie is aangetoond voor het corticosteroïd door middel van epicutaan contactallergologisch onderzoek, dient er een niet-kruisreagerend alternatief te worden voorgeschreven.

Ulcus cruris
Er is een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties en lokale infecties bij deze toepassing.

Overgevoeligheid
Lokale overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8) kunnen optreden op de plaats van de toediening en kunnen lijken op symptomen waarvoor de behandeling wordt toegepast.

Crème
Cutivate crème bevat de hulpstof imidureum; bij de afbraak hiervan kunnen sporen formaldehyde vrijkomen. Formaldehyde kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is aangetoond dat door gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 kunnen remmen (zoals ritonavir, itraconazol), het corticosteroïdmetabolisme kan worden geremd. Dit kan leiden tot toegenomen systemische blootstelling. De klinische relevantie van deze interactie is onbekend en er zijn geen richtlijnen voor aanpassing van de dosering.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over lokaal toegediend fluticasonpropionaat bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Tot op heden is de teratogeniciteit van hoge systemische doses corticosteroïden bij laboratoriumdieren niet bevestigd voor therapeutische blootstelling bij mensen. Na lokale toediening van fluticasonpropionaat is de systemische blootstelling gering. Op theoretische gronden kunnen bij hoge

systemische absorptie intra-uteriene groeivertraging en remming van de bijnierschors worden verwacht. Cutivate mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding
Het is niet bekend of fluticasonpropionaat met de moedermelk wordt uitgescheiden. Ook zijn er geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar. Gezien het farmacokinetisch profiel van de stof is de aanwezigheid van fluticasonpropionaat in de moedermelk echter onwaarschijnlijk. Bij de beslissing om met het geven van borstvoeding door te gaan/te stoppen of met de behandeling door te gaan/te stoppen moet rekening worden gehouden met het profijt van de borstvoeding voor het kind en het profijt van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Het is niet bekend of fluticasonpropionaat een effect heeft op de vruchtbaarheid. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van Cutivate op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat lokaal Cutivate een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en door de frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	opportunistische infectie	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	lokale overgevoeligheid**	niet bekend
Oogaandoeningen	wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	niet bekend
Endocriene aandoeningen	hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) onderdrukking: • Cushingoïde verschijnselen (zoals vollemaansgezicht, centrale obesitas) • vertraagde gewichtstoename/ groeivertraging bij kinderen • osteoporose • glaucoom • hyperglykemie/glucosurie • cataract • hypertensie • toegenomen gewicht/obesitas • afgenomen endogene cortisolwaarden	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus lokaal branderig gevoel van de huid/zere huid dunner worden van de huid*, huidatrofie*, ouder worden van de huid*, droge huid*, striae*, teleangiectasieën*, pigmentatieveranderingen*, hypertrichose, allergische contactdermatitis, exacerbatie van onderliggende symptomen, psoriasis pustularis, erytheem, rash, urticaria, alopecia*, trichorrhexis*	vaak soms niet bekend

* huidkenmerken secundair aan lokale en/of systemische effecten van hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) onderdrukking

** lokale overgevoeligheidsreacties zoals erytheem, rash, pruritus, urticaria en allergische contactdermatitis kunnen optreden op de plaats van de toediening en kunnen lijken op symptomen waarvoor de behandeling wordt toegepast

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

Symptomen en tekenen
Lokaal gebruik van Cutivate kan in verschillende hoeveelheden worden geabsorbeerd zodat het systemische effecten geeft. Het optreden van acute overdosering is zeer onwaarschijnlijk. Echter, in het geval van chronische overdosering of misbruik kunnen verschijnselen van hypercorticisme optreden (zie rubriek 4.8).

Behandeling
In geval van een overdosering moet de toediening van Cutivate geleidelijk worden afgebouwd door het verminderen van het aantal toepassingen, of door het gebruik van een minder sterk corticosteroïd, vanwege het risico op glucocorticosteroïdinsufficiëntie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Dermatocorticosteroïden, sterk werkend (klasse 3). ATC-code: D07AC17

Werkingsmechanisme
Lokale corticosteroïden hebben anti-inflammatoire, antipruritus en vasoconstrictieve eigenschappen. Lokale corticosteroïden werken als anti-inflammatoire middelen via verschillende mechanismen. Ze remmen de late fase van allergische reacties en zorgen daardoor voor vermindering van de dichtheid van mestcellen, voor verminderde chemotaxis en activering van eosinofielen, voor verminderde cytokinenproductie door lymfocyten, monocyten, mestcellen en eosinofielen en voor remming van het metabolisme van arachidonzuur.

Cutivate behoort tot de glucocorticosteroïden met een sterk lokaal anti-inflammatoire werking, maar met een lage HPA-as onderdrukkende activiteit na dermale toepassing. Het heeft daardoor een therapeutische index die groter is dan die van de meest gebruikelijke steroïden.

Na subcutane toepassing vertoont het een hoge systemische glucocorticosteroïdwerking, maar een erg zwakke orale activiteit, waarschijnlijk door metabole inactiviteit. *In vitro* studies tonen een sterke affiniteit voor, en agonist activiteit bij, humane glucocorticosteroïdreceptoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na lokale toepassing of na orale toediening is de biologische beschikbaarheid zeer laag. Dit komt door de beperkte absorptie door de huid of vanuit het maagdarmstelsel en vanwege het uitgebreide first-pass metabolisme.

De orale biologische beschikbaarheid benadert nul door deze slechte absorptie en het uitgebreide first-pass metabolisme. Om deze reden zal ook bij eventuele inname van Cutivate zalf of crème de systemische blootstelling slechts laag zijn.

Distributie
Distributiestudies hebben aangetoond dat alleen zeer kleine hoeveelheden van een oraal toegepast middel de systemische circulatie bereiken.

Cutivate blijft niet achter in het weefsel en bindt niet aan melanine.

Metabolisme
Er is een uitgebreide metabole klaring en eliminatie vindt daarom snel plaats. Het geneesmiddel zal daarom snel worden geïnactiveerd wanneer het via de huid in de circulatie komt.
De belangrijkste metabole omzetting is hydrolyse tot een carbonzuur; dit carbonzuur heeft een zeer zwakke glucocorticoïde en anti-inflammatoire activiteit.

Eliminatie
Bij alle proefdieren was de excretieroute onafhankelijk van de wijze van toediening van radiogelabelde fluticasonpropionaat. Wanneer fluticasonpropionaat systemisch beschikbaar zou komen, wordt het snel via de gal geëlimineerd en uitgescheiden met de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, de vruchtbaarheid en het reproductiesucces hebben geen

speciaal risico voor mensen aan het licht gebracht, anders dan voor een potent steroïd kan worden verwacht.
Uit reproductiestudies valt af te leiden dat subcutane toediening van fluticasonpropionaat aan zwangere dieren in veel hogere doses dan de lokale dosis bij mensen, een afwijkende foetale ontwikkeling tot gevolg kan hebben, waaronder een gespleten gehemelte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crème: vloeibare paraffine, isopropylmyristaat, cetostearylalcohol, cetomacrogol 1000, propyleenglycol (E1520), imidureum (conserveermiddel), natriumfosfaat (E339), citroenzuur monohydraat (E330) en gezuiverd water.

Zalf: propyleenglycol (E1520), sorbitansesquioleaat, microkristallijne was en vloeibare paraffine.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30˚C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Crème en zalf: tube (aluminium met lak-coating) met dop (polypropyleen), inhoud 30 of 100 gram

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

Cutivate crème 0,5 mg/g is in het register ingeschreven onder RVG 16647
Cutivate zalf 0,05 mg/g is in het register ingeschreven onder RVG 16648

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Cutivate crème 0,5 mg/g: 5 oktober 1993
Cutivate zalf 0,05 mg/g: 5 oktober 1993

Datum van laatste verlenging:
Cutivate crème 0,5 mg/g: 5 oktober 2013
Cutivate zalf 0,05 mg/g: 5 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 16 april 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl