

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N) ,
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Zypern	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Tschechische Republik	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Dänemark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Dänemark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Estland	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Finnland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Finnland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Frankreich	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Frankreich	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Deutschland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Deutschland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Griechenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Griechenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Ungarn	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 míkrogrömm/0,5 mg/ g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 míkrog/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Lettland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Lithauen	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Niederlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Niederlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Norwegen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Norwegen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Polen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	DAIVOBET	(50 µg + 0.5 mg)/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Rumänien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Slowenien	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slowenien	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Schweden	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Schweden	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Vereinigtes Königreich	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Anwendung auf der Haut
Vereinigtes Königreich	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittelagentur
für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung
und der Packungsbeilage**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Daivobet und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Daivobet Salbe ist ein Kombinationspräparat, das den Vitamin-D-Abkömmling Calcipotriol-Monohydrat sowie Betamethasondipropionat enthält.

Daivobet Gel enthält die gleichen Wirkstoffe wie Daivobet Salbe in den gleichen Konzentrationen, aber in einer anderen Formulierung.

Gegenstand dieses Verfahrens gemäß Artikel 30 ist die EU-weite Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPCs) für die über das Verfahren der wechselseitigen Anerkennung (MRP) sowie über nationale Verfahren zugelassene Daivobet Salbe. Auch zu der SPC von Daivobet Gel, das eine Weiterentwicklung der Daivobet Salbe darstellt, waren einige Unterschiede vorhanden.

DAIVOBET SALBE

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Die aktuellste Indikation in den Mitgliedstaaten (MS) war die „*Behandlung der Psoriasis vulgaris*“; in zwei MS lautete die Indikation „*kombinierte Behandlung der Psoriasis*“.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) schlug als harmonisierten Text für die Salbe folgenden Wortlaut vor: „*Topische Behandlung der chronisch-stationären Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ bei Patienten, bei denen eine topische Therapie möglich ist.*“ Dies beschreibt genau den Teilnehmerkreis der klinischen Studien, die zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daivobet Salbe vorgelegt worden waren (Studien MCB 9802 INT und MCB 9904 INT).

Einschlusskriterium bei diesen Studien war eine „*Psoriasis vulgaris, bei der eine Behandlung mit topischen Arzneimitteln möglich ist*“, wohingegen Patienten, die eine systemische Psoriasis-therapie oder Phototherapie benötigten, ausgeschlossen waren. Auch Patienten mit instabilen Psoriasisformen (P. erythrodermica, exfoliativa oder pustulosa) waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Der CHMP befürwortete diese Änderungen, da sie eine genauere Definition der Zielpopulation beinhalten und den zur Stützung der Indikation vorgelegten Daten entsprechen. Die vorgeschlagene Indikation wurde jedoch noch dahingehend abgeändert, dass die Patientenzielpopulation um die Angabe ‘*erwachsene*’ erweitert wurde, um der aktuellen Version der SPC-Leitlinie zu entsprechen. Der CHMP bestätigte somit den folgenden Wortlaut für diesen Abschnitt:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Daivobet Salbe: „*Topische Behandlung einer chronisch-stationären Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, bei denen eine topische Therapie möglich ist*“.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Daivobet Gel: „*Topische Behandlung einer Psoriasis der Kopfhaut bei Erwachsenen. Topische Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ auf der Haut anderer Körperbereiche*“.

Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Wortlaut der nationalen SPCs war weitgehend in der SPC des MRP enthalten.

In den SPCs aus drei MS stand die durch die Studie MCB 0102 INT gestützte Angabe: „*Es bestehen Erfahrungen mit der wiederholten Anwendung von Daivobet über bis zu 52 Wochen.*“ Der MAH schlug vor, diesen Satz zu streichen; der CHMP hielt es jedoch für sinnvoll, diese Information in die harmonisierte SPC aufzunehmen.

In der SPC eines MS fehlte die Information, dass eine erneute Behandlung mit Daivobet Salbe nach Ablauf von 4 Wochen unter ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden kann. Wirksamkeit und Sicherheit von Daivobet Salbe für Zeiträume von mehr als 4 Wochen wurden in der Studie MCB 0102 INT untersucht.

Viele Patienten, die auf Daivobet Salbe während der empfohlenen Behandlungsdauer von 4 Wochen gut ansprechen, benötigen noch eine weitere Behandlung zur Langzeitkontrolle ihrer Psoriasis. In der Studie MCB 0102 INT zeigte sich tendenziell eine stärkere Wirksamkeit und geringere Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten, die die Behandlung mit Daivobet Salbe (Anwendung nach Bedarf) beibehielten, als bei Patienten, die auf andere Behandlungen umgestellt wurden.

Der CHMP hielt die Aussage „Anschließend kann eine wiederholte Behandlung mit Daivobet Salbe unter ärztlicher Aufsicht erfolgen“ für unklar, da die Behandlung mit Daivobet vermutlich ohnehin durch einen Arzt eingeleitet und kontrolliert wird. Der MAH akzeptierte die Empfehlung zur Neuformulierung von Abschnitt 4.2 und der CHMP billigte den vorgeschlagenen Wortlaut: „Wenn nach diesem Zeitraum eine weitere oder erneute Behandlung notwendig ist, sollte diese nach ärztlicher Prüfung und unter regelmäßigen ärztlichen Kontrollen erfolgen.“

In der SPC eines MS gab es keine Empfehlungen bezüglich der maximalen Tagesdosis (15 g) und des maximal zu behandelnden Anteils der Körperoberfläche (30 %). Daher wurden folgende Ergänzungen vorgeschlagen: „Die maximale Tagesdosis sollte 15 g, die maximale wöchentliche Dosis 100 g nicht überschreiten“, und „Es sollten nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche mit Calcipotriol enthaltenden Produkten behandelt werden.“ Diese Beschränkungen wurden eingeführt, um eine übermäßige Calcipotriol-Exposition sowie mögliche Vitamin-D-assoziierte Nebenwirkungen (z. B. Hyperkalzämie) zu vermeiden, denn in der Literatur wurden einige Fälle von Vitamin-D-assoziierten Nebenwirkungen infolge einer übermäßigen Calcipotriol-Exposition beschrieben.

Der CHMP merkte an, dass ein Patient, der die vom MAH angegebene maximale Tagesdosis von 15 g anwendet, mit 105 g die maximale wöchentliche Dosis von 100 g überschreitet. Der MAH erwiderte darauf, dass einige Patienten zwar während der ersten Behandlungstage eine Tagesdosis von 15 g benötigen, aber aufgrund der hohen Wirksamkeit während der ersten Behandlungswoche realistischerweise angenommen werden kann, dass Fläche und Schweregrad der Hautveränderungen bereits am Ende der Woche zurückgegangen sind und die Patienten somit bereits zu diesem Zeitpunkt weniger Salbe verwenden. Der CHMP schlug vor, dass der MAH auf die Angabe einer wöchentlichen Dosis verzichten solle, und befürwortete folgenden Wortlaut: „Bei Anwendung von Calcipotriol enthaltenden Arzneimitteln sollte die maximale Tagesdosis 15 g nicht überschreiten.“

Im Hinblick auf das in Abschnitt 4.4 erwähnte Risiko von Rebound-Effekten stellte sich für den CHMP die Frage, ob es irgendwelche Hinweise dafür gebe, dass sich dieses Risiko durch ein ausschleichendes Behandlungsende verringern ließe. Das Risiko für Rebound-Effekte wurde aufgrund von Daten aus der Nachzulassungsbeobachtung in die SPC aufgenommen. Diese Daten enthalten jedoch keine Hinweise darauf, dass eine ausschleichende Dosierung von Daivobet Salbe das Risiko von Rebound-Effekten reduziert. Es war daher nicht möglich, weitere Angaben zu der Aussage in Abschnitt 4.4 hinzuzufügen.

Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass der MAH das Fehlen weiterer spezifischer Angaben zum Rebound und zur Atrophie ausreichend begründet und alle erforderlichen Informationen geliefert hat.

Der MAH aktualisierte die Angaben zur Anwendung bei Kindern gemäß der Leitlinie zur Qualitätsprüfung der Unterlagen (Quality Review of Documents). Die Angabe „Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren“ wurde vereinfacht zu „Kinder unter 18 Jahren“.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Der MAH schlug einen Wortlaut entsprechend der SPC des MRP vor, der bereits weitgehend die Formulierungen der nationalen SPCs mehrerer Mitgliedstaaten enthielt.

In drei MS war die Formulierung zu den Kontraindikationen von Kortikosteroiden allgemeiner gefasst als in der SPC des MRP. Daher schlug der MAH einen Text vor, der die bekannten kutanen Wirkungen von Betamethasondipropionat spezifischer beschreibt. Der CHMP sprach sich für den Vorschlag des MAH sowie für die Aufnahme weiterer Einzelheiten zu den Bedingungen aus, unter

denen Steroide nicht angewendet werden sollten, und befürwortete folgenden Text: *„Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Daivobet Salbe kontraindiziert bei virusbedingte Hautläsionen (z. B. Herpes oder Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hauterkrankungen als Folge von Tuberkulose oder Syphilis, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, Fragilität der Hautgefäße, Ichthyose, Akne vulgaris, Rosazea, Ulzera, Wunden, Pruritus im Anal- und Genitalbereich.“*

Da keine dokumentierten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Daivobet Salbe bei Psoriasis guttata, erythrodermatica, exfoliativa und pustulosa und gar keine Daten zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Leberfunktionsstörungen vorhanden sind, schlug der MAH vor, Daivobet für diese Patienten aufgrund von deren Ausschluss aus der klinischen Prüfung zu kontraindizieren.

Der CHMP stellte fest, dass die Kontraindikationen Psoriasis erythrodermatica, exfoliativa und pustulosa auf einem medizinischen Risiko der Anwendung bei diesen Erkrankungen beruhen und deshalb als absolute Kontraindikationen anzusehen sind.

Auch die Kontraindikation Psoriasis guttata wurde aufgrund des Ausschlusses der entsprechenden Patienten aus dem klinischen Studienprogramm in die SPC aufgenommen. Der MAH war jedoch der Meinung, dass es sich hierbei nicht um eine absolute Kontraindikation handelt, und schlug vor, die Psoriasis guttata in Abschnitt 4.4 zu verschieben. Der CHMP stimmte diesem Vorschlag zu.

Zur Kontraindikation bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen stellte der MAH klar, dass diese aufgrund des Ausschlusses der entsprechenden Patienten aus dem klinischen Studienprogramm in die SPC aufgenommen wurde. Da es sich also um keine absolute Kontraindikation handelt, wurde die Angabe aus Abschnitt 4.3 entfernt und der folgende Wortlaut in Abschnitt 4.2 eingefügt: *„Sicherheit und Wirksamkeit von Daivobet Salbe wurden bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.“* Der CHMP befürwortete diesen Vorschlag des MAH für den harmonisierten Wortlaut.

In der SPC eines MS gab es eine Kontraindikation für Patienten mit Störungen des Calciumstoffwechsels. Die Kontraindikation bei Patienten mit bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels erschien dem CHMP angemessen und er befürwortete daher den folgenden Wortlaut: *„Aufgrund des Gehalts an Calcipotriol ist Daivobet Salbe bei Patienten mit bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels kontraindiziert.“*

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der MAH schlug einen harmonisierten Text vor, der dem im MRP-Verfahren verwendeten – mit einigen Abänderungen – entsprach. Die Reihenfolge der Informationen wurde geändert und der Wortlaut wurde so umformuliert, dass er mit den Angaben in der SPC für Daivobet Gel übereinstimmt: das Wort „*strong*“ wurde aus der Charakterisierung von Betamethasondipropionat als „*strong potent group III-steroid*“ entfernt.

Hinsichtlich der Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Gesicht und Genitalbereich wurde die Information *„auf diesen Körperpartien ist eine Langzeittherapie zu vermeiden“* aufgrund des hohen Risikos lokaler und systemischer Nebenwirkungen gestrichen.

Lokale Nebenwirkungen

In den SPCs mehrerer MS lautete der Warnhinweis für die Anwendung im Gesicht: *„Die Salbe sollte/darf nicht im Gesichtsbereich angewendet werden“* anstatt *„die Anwendung ist zu vermeiden“*. Weiterhin war bei vier MS der Text *„Die Haut im Gesicht und Genitalbereich reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Diese Stellen sollten nur mit schwächer wirksamen Kortikosteroiden behandelt werden“* entweder nur teilweise oder gar nicht in der SPC enthalten.

Im Gesicht und Genitalbereich kommt es aufgrund des dünnen Stratum corneum besonders leicht zu lokalen und systemischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. Der CHMP stellte fest, dass keine eindeutige Aussage gegen die Anwendung des Arzneimittels in diesen Bereichen vorlag, und befürwortete den folgenden harmonisierten Wortlaut: *„Die Haut im Gesicht und Genitalbereich reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Daher sollte das Arzneimittel in diesen Bereichen nicht angewendet werden“*.

Auswirkungen auf den Calciumstoffwechsel

Bei mehreren MS war die Aussage „Die Behandlung von mehr als 30 % der Körperoberfläche ist zu vermeiden“ nicht in der SPC enthalten. Der MAH schlug daher vor, diese Formulierung in Abschnitt 4.4 einzufügen.

In Anbetracht dessen, dass einige Fälle einer Hyperkalzämie aufgrund übermäßiger Calcipotriol-Exposition in der Literatur beschrieben sind, befürwortete der CHMP den Vorschlag des MAH und ergänzte einen Querverweis zu Abschnitt 4.2.

Hautinfektionen

Bei zwei MS war der Text „*Superinfizierte Läsionen sollten antibiotisch behandelt werden. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abubrechen*“, nicht in der SPC enthalten. Die Superinfektion ist eine nachgewiesene lokale Nebenwirkung der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden. Der CHMP stimmte der Einbeziehung des o. G. in den harmonisierten Text zu.

Abbruch der Behandlung und Langzeitanwendung

Bei einem MS fehlte der Hinweis auf Rebound-Effekte beim Abbruch einer Behandlung mit Kortikosteroiden.

Das Rebound-Risiko ist gut dokumentiert und die EU-Leitlinie zur Prüfung von Arzneimitteln für die Anwendung bei Psoriasis empfiehlt Untersuchungen zum Rebound.

In der SPC des gleichen MS wurde auch das erhöhte Risiko lokaler und systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden bei Langzeittherapie nicht erwähnt, obwohl die dabei auftretenden systemischen Nebenwirkungen bekannt und gut dokumentiert sind.

Der CHMP befürwortete die Aufnahme dieser Warnhinweise.

Ungeprüfte Anwendungen

Bei drei MS gab es einen Warnhinweis: „*Aufgrund fehlender Erfahrung ist bei schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Leberfunktionsstörungen erhöhte Vorsicht erforderlich.*“ Der Hinweis zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Leberfunktionsstörungen wurde aus diesem Abschnitt entfernt und in Abschnitt 4.2 aufgenommen.

Ko-Medikation und UV-Exposition

Der MAH schlug die Streichung des Wortes „*topischen*“ aus dem folgenden Satz vor: „*Es liegen keine Erfahrungen mit gleichzeitiger Anwendung anderer topischer oder systemischer Antipsoriatika sowie Phototherapie vor.*“

Bei der Studie MBL 0404 FR, die im Rahmen der Entwicklung von Daivobet Gel durchgeführt wurde, wurde die adrenale Reaktion auf das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) untersucht und die Ergebnisse hierzu wurden in die zugelassene SPC von Daivobet Gel aufgenommen. Bei der Studie MBL 0404 FR wurden daneben auch die systemischen Wirkungen der kombinierten Anwendung von Daivobet Gel (Anwendung auf der Kopfhaut) und Daivobet Salbe (Anwendung am Körper) bei Psoriasis vulgaris mit Befall dieser Bereiche untersucht. Patienten mit Psoriasis vulgaris haben oft Hautveränderungen an der Kopfhaut und auch am Körper. Zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Daivobet Salbe am Körper wurden auch noch weitere Studien vorgelegt (MCB 9802 INT und MCB 9904 INT), in denen die Patienten andere topische Arzneimittel gegen Kopfhaut-Psoriasis verwenden durften. Der MAH schlug vor, einige Detailinformationen aus diesen Studien in die harmonisierte SPC aufzunehmen.

Der CHMP hielt es für vertretbar, dass in den Studien zur Stützung der Gel- bzw. Salbenformulierung weitere Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis auf der Körper- bzw. Kopfhaut erlaubt waren: Bei der Prüfung des Gels zur Behandlung der Kopfhaut-Psoriasis waren andere Behandlungen für die Psoriasis des Körpers zugelassen, bei der Prüfung der Salbe gegen Psoriasis der Körperhaut andere Behandlungen für Gesicht und Kopfhaut.

Es schienen jedoch keine Erfahrungen zur kombinierten Anwendung von Daivobet und anderen topischen Arzneimitteln an der gleichen Körperstelle zu geben. Der CHMP befürwortete daher den folgenden Text: „*Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels auf der Kopfhaut vor. Daivobet Salbe wurde für psoriatische Hautveränderungen am Körper zusammen mit Daivobet Gel für psoriatische Veränderungen der Kopfhaut angewendet; es gibt jedoch keine Erfahrungen zur*

Kombination von Daivobet mit anderen topischen Antipsoriatika im gleichen Behandlungsbereich, mit systemisch verabreichten Antipsoriatika oder mit einer Phototherapie“.

In der SPC eines MS fehlte der Text: *„Während der Behandlung mit Daivobet Salbe sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, dass eine übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden ist. Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen nach Auffassung des Arztes und des Patienten das potenzielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 5.3).“* Diese Empfehlung basiert auf nichtklinischen Daten zur Photo-(Ko-)Kanzergenität. Nach den Nachzulassungsdaten zu urteilen, birgt die übliche Anwendung von Calcipotriol mit nachfolgender durchschnittlicher und üblicher UV-Exposition aber wohl kein besonderes Risiko für die Patienten.

Der CHMP hielt diese Empfehlung in der harmonisierten SPC für relevant und angemessen.

Abschnitt 4.6 – Schwangerschaft und Stillzeit

Der Wortlaut in den nationalen SPCs vieler MS stimmte weitgehend mit dem in der SPC des MRP verwendeten Wortlaut überein.

Der CHMP bestätigte den harmonisierten Text für diesen Abschnitt.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Der MAH schlug einen harmonisierten Text vor, der dem im MRP-Verfahren verwendeten – mit einigen Abänderungen – entsprach.

Der CHMP stimmte dem Vorschlag des MAH zu, den *Rebound-Effekt* wie in Abschnitt 4.4 aufgeführt zu ergänzen, und befürwortete folgenden Wortlaut: *„Ein Rebound-Effekt nach Beendigung der Behandlung wurde beobachtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt“.*

Der CHMP stimmte auch der Angabe *„Beeinflussung der Stoffwechselwerte bei Diabetes mellitus“* als Nebenwirkung von Betamethasondipropionat entsprechend dem Querverweis aus Abschnitt 4.4 zu.

In einer SPC waren die Nebenwirkungen nicht, wie in der SPC-Leitlinie der EU empfohlen, tabellarisch nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Schließlich wurde auch die Möglichkeit gehäufte systemischer Wirkungen *„unter Okklusivbedingungen“* nicht erwähnt. *„Die Penetration durch das Stratum corneum ist unter Okklusivverbänden verstärkt“* wurde hinzugefügt, um dem Arzt dieses Risiko bewusst zu machen.

In einer SPC fehlten die folgenden Angaben: *„Unter Berücksichtigung der Daten aus klinischen Studien und der Nachzulassungsbeobachtungen treten folgende Nebenwirkungen häufig auf: Pruritus, Hautausschlag und Brennen. Gelegentlich beobachtete unerwünschte Wirkungen sind Schmerzen oder Hautirritation, Dermatitis, Erythem, Verschlechterung der Psoriasis, Follikulitis und Veränderungen der Hautpigmentierung an den behandelten Stellen. Selten wird eine pustulöse Psoriasis beobachtet“.* Nach Auffassung des MAH erhält der Kliniker durch Einfügung dieser Informationen eine nützliche Kurzübersicht über die Grundlagen der in diesem Abschnitt aufgeführten Daten und über die weniger häufigen Nebenwirkungen von Daivobet Salbe.

Der CHMP stellte fest, dass die vom MAH vorgeschlagenen Änderungen mit der aktuellen Datenlage zur Sicherheit im Einklang stehen.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Der Wortlaut in den nationalen SPCs vieler MS stimmte weitgehend mit dem in der SPC des MRP verwendeten Wortlaut überein.

Bei zwei MS fehlten in der SPC die Informationen zu Spontanmeldungen einer Überdosierung mit Daivobet Salbe. Der MAH hielt die Einfügung des folgenden Textes für sinnvoll: *„Bei einem Patienten mit ausgeprägter Psoriasis erythrodermatica, der missbräuchlich 240 g Daivobet Salbe wöchentlich (entsprechend einer Tagesdosis von ca. 34 g – maximal empfohlene Tagesdosis 15 g)*

über 5 Monate anwendete, wurden die Entwicklung eines Cushing-Syndroms sowie, nach abruptem Absetzen der Behandlung, das Auftreten einer pustulösen Psoriasis beschrieben“.

Der CHMP erachtete die Ergänzung der Angaben zum Missbrauch für sinnvoll und angemessen. Auch andere Änderungen wurden als akzeptabel betrachtet.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon. *In-Vitro*-Daten zeigen, dass es bei Keratinozyten die Differenzierung fördert und die Proliferation hemmt. Dies ist die angenommene Grundlage für die Wirkung von Calcipotriol bei Psoriasis.

Der Wortlaut in den nationalen SPCs vieler MS stimmte weitgehend mit dem in der SPC des MRP verwendeten Wortlaut überein.

In den SPCs einiger MS wurde Betamethasondipropionat charakterisiert als ein „*Glukokortikoid mit den allgemeinen Eigenschaften der Kortikosteroide*“. Diese Beschreibung ist allgemeiner als das in der SPC des MRP verwendete: „*Betamethasondipropionat hat, wie andere Glukokortikoide zur lokalen Anwendung, antiinflammatorische, antipruritische, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen.*“ Die Übernahme des vorgeschlagenen Textes würde dem Kliniker sinnvolle Zusatzinformationen über die konkreten Wirkungen des Kortikosteroidanteils von Daivobet Salbe liefern. Die pharmakotherapeutische Gruppe wurde mit der Formulierung „*wie andere topische Kortikosteroide*“ ebenfalls aufgenommen. Dies entspricht der durch das Dezentrale Verfahren (DCP) zugelassenen SPC für Daivobet Gel.

Der CHMP bat den MAH um Klärung bezüglich möglicher relevanter Nebenwirkungen durch die Langzeitanwendung von Kortikoiden. Der MAH schlug dazu die folgende Änderung in Abschnitt 5.1 vor: „*In einer Sicherheitsstudie mit 634 Psoriasispatienten wurden wiederholte Behandlungszyklen mit Daivobet Salbe (einmal täglich nach Bedarf anzuwenden), als Monotherapie oder im Wechsel mit Daivonex über bis zu 52 Wochen angewendet, verglichen mit einer 48-wöchigen Daivonex-Monotherapie nach Initialbehandlung mit Daivobet Salbe. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen wurden von 21,7 % der nur mit Daivobet Salbe behandelten Patienten, 29,6 % der abwechselnd mit Daivobet Salbe und Daivonex behandelten Patienten und 37,9 % der mit Daivonex behandelten Patienten angegeben. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die von mehr als 2 % der Patienten unter Behandlung mit Daivobet Salbe angegeben wurden, waren Pruritus (5,8 %) und Psoriasis (5,3 %). Relevante Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden zusammenhängen (z. B. Hautatrophie, Follikulitis, Depigmentierung, Furunkel und Purpura), wurden von 4,8 % der nur mit Daivobet Salbe behandelten Patienten, 2,8 % der abwechselnd mit Daivobet Salbe und Daivonex behandelten Patienten und 2,9 % der mit Daivonex behandelten Patienten angegeben.*“

Wie bei Abschnitt 4.4 erwähnt, wurden Ergebnisse der klinischen Studie MBL 0404 FR ergänzt, in der die adrenale Reaktion auf das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) bestimmt worden war. Der CHMP befürwortete zur Verdeutlichung folgenden Text: „*Die adrenale Reaktion auf ACTH wurde durch Messung der Serumcortisolspiegel bei Patienten bestimmt, die unter einer Psoriasis mit ausgedehntem Befall der Kopf- und Körperhaut litten und mit insgesamt bis zu 106 g pro Woche Daivobet Gel und Daivobet Salbe behandelt wurden. Ein grenzwertig verminderter Cortisolanstieg 30 Minuten nach ACTH-Stimulus wurde bei 5 von 32 Patienten (15,5 %) nach 4-wöchiger Behandlung sowie bei 2 von 11 Patienten (18,2 %) unter Fortsetzung der Behandlung bis zu 8 Wochen beobachtet. In allen Fällen wurden 60 Minuten nach dem ACTH-Stimulus normale Serumcortisolspiegel gemessen. Es gab bei diesen Patienten keine Anzeichen für eine Beeinflussung des Calciumstoffwechsels. Bezüglich einer hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Suppression ergeben sich aus dieser Studie also Hinweise darauf, dass Daivobet Gel und Salbe in sehr hoher Dosierung einen schwachen Einfluss auf die HHA-Achse haben können.*“

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Vorgeschlagener Text: „In klinischen Studien mit radioaktiv markierter Salbe lag die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethason nach Applikation der Daivobet-Salbenformulierung auf gesunder Haut (625 cm²) bei einer Anwendungsdauer von 12 Stunden unter 1 % der Dosis (2,5 g). Die Applikation auf Psoriasisplaques und unter Okklusivverbänden kann die Resorption topischer Kortikosteroide erhöhen.

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethasondipropionat – rasch und weitgehend metabolisiert. Der Hauptausscheidungsweg von Calcipotriol verläuft über den Darm (Ratten und Miniaturschweine), der von Betamethason über die Nieren (Ratten und Mäuse). Bei Ratten fand sich in Studien zur Gewebeverteilung mit radioaktiv markiertem Calcipotriol bzw. Betamethasondipropionat die stärkste Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.“

Dieser Textvorschlag ist mit dem Text der derzeitigen SPC des MRP identisch bis auf eine Abweichung:

Wie in Abschnitt 4.4 erwähnt, wurden pharmakokinetische Ergebnisse aus der klinischen Studie MBL 0404 FR in folgender Form eingefügt: „In allen Blutproben der 34 Patienten, die 4 oder 8 Wochen lang aufgrund einer Psoriasis mit ausgedehntem Befall der Kopf- und Körperhaut sowohl mit Daivobet Gel als auch mit Daivobet Salbe behandelt wurden, lagen die Spiegel von Calcipotriol und Betamethasondipropionat unterhalb der Bestimmungsgrenze. Bei einigen der Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und von Betamethasondipropionat quantitativ bestimmbar.“

Der Wortlaut in den nationalen SPCs vieler MS stimmte weitgehend mit dem in der SPC des MRP verwendeten Wortlaut überein.

Bei drei MS war die SPC allgemeiner und enthielt keinerlei Studienergebnisse. Der vom MAH vorgeschlagene Text bietet dem Kliniker spezifischere Informationen über die vorliegenden pharmakokinetischen Daten.

Eine SPC enthielt keine Angaben zur Möglichkeit einer verstärkten Resorption topischer Steroide unter Okklusivverbänden. Die Penetration durch das Stratum corneum ist unter Okklusivbedingungen erhöht und das Hinzufügen dieser Information macht dem Arzt dieses Risiko bewusst.

Der CHMP erachtete den Vorschlag des MAH für angemessen und vertretbar und befürwortete den harmonisierten Wortlaut für diesen Abschnitt.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der vom MAH vorgeschlagene harmonisierte Text entsprach dem der SPC des MRP. In einer Reihe von Mitgliedstaaten war jedoch nach den Ergebnissen der nationalen Verfahren ein alternativer Text aufgenommen worden, den der MAH ursprünglich im Rahmen einer Typ-II-Änderung vorgeschlagen hatte, um die SPC entsprechend den Ergebnissen zweier nichtklinischer Studien, einer Kanzerogenitätsstudie und einer Photo-(Ko-)Kanzerogenitätsstudie zu aktualisieren.

Der CHMP merkte an, dass die Erkenntnisse aus der nichtklinischen Prüfung, der Kanzerogenitätsstudie und der Photo-(Ko-)Kanzerogenitätsstudie gemäß der Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in kurzen, qualitativen Aussagen beschrieben werden sollten.

Der MAH erwiderte darauf, dass er eine Beibehaltung der detaillierten Beschreibung der Untersuchungen vorziehen würde, denn deren Ergebnis – eine verkürzte Zeitdauer bis zu einer durch UV-Strahlung induzierten Bildung von Hauttumoren bei männlichen Mäusen – wurde in vergleichbarer Form in den klinischen Studien nicht beobachtet.

Die Angaben wurden daher als relevante Information angesehen, die dem verordnenden Arzt das Sicherheitsprofil von Daivobet Salbe verdeutlichen und die Vorsichtsmaßnahmen stützen, die in den entsprechenden Abschnitten der SPC (z. B. Abschnitt 4.4) enthalten sind.

Der CHMP erachtete eine detaillierte Darstellung der Photokanzerogenitätsstudie dagegen nicht für notwendig und befürwortete den folgenden Text: „Photo-(Ko-)Kanzerogenitätsstudien an Mäusen

lassen vermuten, dass Calcipotriol die Hauttumoren induzierende Wirkung von UV-Strahlen verstärkt“.

DAIVOBET GEL

Gegenüber der angenommenen SPC für Daivobet Salbe (MRP) waren keine wesentlichen Aktualisierungen in der SPC für Daivobet Gel erforderlich.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Der MAH schlug einen harmonisierten Text entsprechend der SPC des DCP mit Änderungen vor. Der Text „*Beeinflussung der Stoffwechselwerte bei Diabetes mellitus*“ wurde, wie bereits in Abschnitt 4.4 der SPC des DCP aufgeführt, zu den Nebenwirkungen von Betamethasondipropionat hinzugefügt.

Der CHMP sah die vorgeschlagenen Änderungen als angemessen und vertretbar an.

Qualitätsmodul

Das Qualitätsmodul für Daivobet Salbe wurde ebenfalls bewertet und der CHMP stimmte seiner Harmonisierung zu. Die Harmonisierung des Qualitätsmoduls war vom MAH zu Beginn dieses Befassungsverfahrens beantragt worden.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- (2) Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Texte für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Daivobet und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist die gültige Version zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.

Nach der Kommissionsentscheidung wird die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates in Verbindung mit dem Referenzmitgliedsstaat die Produktinformation je nach Anforderung aktualisieren. Deshalb kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daivobet® und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe [siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe
Weiß-gelbliche Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung einer chronisch-stationären Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ bei Erwachsenen, wenn eine topische Therapie angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Daivobet® Salbe sollte 1-mal täglich auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden. Die empfohlene Anwendungsdauer beträgt 4 Wochen. Es gibt Erfahrungen mit wiederholten Anwendungen von Daivobet® Salbe bis zu 52 Wochen. Sollte es erforderlich sein, die Behandlung nach 4 Wochen fortzusetzen oder wieder aufzunehmen, kann dies nach ärztlicher Untersuchung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die Calcipotriol enthalten, sollte die maximale Tagesdosis 15 g nicht überschreiten. Die mit Calcipotriol-haltigen Arzneimitteln behandelte Hautfläche sollte 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daivobet® Salbe bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daivobet® Salbe bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Daivobet® Salbe wird auf die betroffenen Bereiche aufgetragen. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Daivobet® Salbe zu duschen oder zu baden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe.

Daivobet® Salbe ist kontraindiziert bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis.

Daivobet® Salbe enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert.

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Daivobet® Salbe kontraindiziert bei: Virusbedingten Hautläsionen (z.B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hauterkrankungen als Folge von Tuberkulose oder Syphilis, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae erhöhter Fragilität der Hautgefäße, Ichthyose, Akne vulgaris, Akne Rosacea, Rosacea, Ulzera, Wunden, Pruritus im Anal- und Genitalbereich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem

Daivobet® Salbe enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, wie z.B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus, können auch, bedingt durch systemische Resorption, nach topischer Anwendung auftreten. Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie mit Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper wurden diese mit einer Kombination aus hoch dosiertem Daivobet® Gel (Anwendung auf der Kopfhaut) und hoch dosierter Daivobet® Salbe (Anwendung auf dem Körper) behandelt. Hierbei kam es bei 5 von 32 Patienten nach 4-wöchiger Behandlung zu einer grenzwertigen Abnahme der Kortisolantwort im ACTH (adrenokortikotropes Hormon)-Belastungstest (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus

Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol kann eine Hyperkalzämie auftreten, wenn die maximale Tagesdosis (15 g) überschritten wird. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel jedoch rasch. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die Empfehlungen zur Anwendung von Calcipotriol eingehalten werden. Die Behandlung von mehr als 30 % der Körperoberfläche sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel sollte nicht auf diesen Stellen angewendet werden. Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen.

Absetzen der Behandlung

Während der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis oder eines "Rebound-Effekts" nach Beendigung der Behandlung. Daher sollte die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Bei Nebenwirkungen, die aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen bei der Anwendung von Daivobet® Salbe bei Psoriasis guttata vor.

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Produktes auf der Kopfhaut vor. Daivobet Salbe zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf dem Körper wurde kombiniert mit Daivobet Gel zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf der Kopfhaut angewendet. Es liegen keine Erfahrungen mit der Kombination von Daivobet und anderen topischen Antipsoriatika auf denselben Körperbereichen, systemisch angewendeten Antipsoriatika oder Phototherapie vor.

Während der Behandlung mit Daivobet® Salbe sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden. Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Daivobet® Salbe bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. In Tierstudien zeigten Glukokortikoide eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3), eine Anzahl epidemiologischer Studien ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Über das potenzielle Risiko beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Daher sollte Daivobet® Salbe während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Betamethasondipropionat geht in die Muttermilch über. In therapeutischen Dosen erscheinen Nebenwirkungen beim Säugling allerdings unwahrscheinlich. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Daivobet® Salbe sollte stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, während der Stillperiode Daivobet® Salbe nicht auf die Brust aufzutragen.

Fertilität

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondispropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daivobet® hat keinen bzw. nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bisher mit Daivobet® Salbe durchgeführten Studien an mehr als 2.500 Patienten haben gezeigt, dass bei ca. 10 % der Patienten eine nicht schwerwiegende Nebenwirkung auftreten kann.

Bei diesen Nebenwirkungen handelte es sich vor allem um verschiedene nicht schwerwiegende Hautreaktionen. Am häufigsten wurde das Auftreten von Pruritus, Hautausschlag und Brennen der Haut beobachtet. Selten wurde das Auftreten von pustulöser Psoriasis berichtet. Das Auftreten eines „Rebound effects“ wurde nach Beenden der Behandlung beobachtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Unter Berücksichtigung der klinischen Daten und Beobachtungen aus der bisherigen Anwendung treten folgende Nebenwirkungen für Daivobet® Salbe auf.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Organklassensystem, beginnend mit den am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen, aufgelistet. Innerhalb der Häufigkeits-Gruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad genannt.

Definition der Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis <1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus Hautausschlag Brennen der Haut
Gelegentlich	Exazerbation einer Psoriasis Hautschmerzen oder –irritation Dermatitis Erythem Follikulitis Pigmentveränderungen an der Applikationsstelle
Selten	Pustulöse Psoriasis
Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle	
Nicht bekannt	„Rebound Effect“ – siehe Abschnitt 4.4

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:

Calcipotriol

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzeme, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem. Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat)

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium. Bei der Behandlung von Psoriasis besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis. Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Eine Anwendung von mehr als der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen von Daivobet® Salbe rasch normalisieren sollte.

Extrem lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit der Folge einer sekundären, üblicherweise reversiblen Nebennierenrindeninsuffizienz führen. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.

Bei Auftreten von chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung ausschleichend zu beenden.

Infolge eines massiven Missbrauchs von Daivobet® Salbe bei einem Patienten mit ausgeprägter Psoriasis erythrodermatica kam es unter einer wöchentlichen Dosis von 240 g (entsprechend einer täglichen Dosis von etwa 34 g) über einen Zeitraum von 5 Monaten (die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 15 g) zu einem Cushing-Syndrom. Zusätzlich entwickelte der Patient nach abruptem Absetzen von Daivobet® Salbe eine pustuläre Psoriasis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen.
D05AX52

Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon. Calcipotriol fördert in vitro die Differenzierung und inhibiert die Proliferation von Keratinozyten. Diese beiden Eigenschaften werden maßgeblich für die antipsoriatische Wirkung verantwortlich gemacht.

Betamethasondipropionat hat, wie andere Glukokortikoide zur lokalen Anwendung, antiinflammatorische, antipruritische, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusivbedingungen kann die Wirkung aufgrund einer erhöhten Penetration durch das Stratum corneum verstärkt sein und zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Allgemein ist der antiinflammatorische Wirkmechanismus von topischen Kortikosteroiden unklar.

In einer Studie zur Anwendungssicherheit mit 634 Psoriasis-Patienten wurde die einmal tägliche wiederholte Anwendung von Daivobet® Salbe untersucht. Eine Patientengruppe wurde ausschließlich mit Daivobet® Salbe, eine weitere wurde abwechselnd mit Daivobet® Salbe und Daivonex® behandelt, jeweils bis zu 52 Wochen. Daneben wurde Daivonex® alleine für 48 Wochen nach anfänglicher vierwöchiger Behandlung mit Daivobet® Salbe untersucht. Folgende Nebenwirkungsraten wurden berichtet: Daivobet®-Patientengruppe 21,7 %, Daivobet®/Daivonex®-Patientengruppe 29,6 %, Daivonex®-Patientengruppe 37,9 %. Die bei mehr als 2 % der Patienten aus der Daivobet®-Gruppe aufgetretenen Nebenwirkungen waren Pruritus (5,8 %) und Psoriasis (5,3 %). Nebenwirkungen, die möglicherweise in Verbindung mit der längerfristigen Anwendung von Kortikosteroiden stehen (z. B. Hautatrophie, Follikulitis, Depigmentierung, Furunkel, Purpura), wurden zu 4,8 % in der Daivobet®-Patientengruppe, zu 2,8 % in der Daivobet®/Daivonex®-Patientengruppe und zu 2,9 % in der Daivonex®-Patientengruppe berichtet.

Die Reaktion der Nebenniere auf ACTH wurde bei Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper unter Behandlung mit einer Wochendosis von bis zu 106 g als Kombination aus Daivobet® Gel und Daivobet® Salbe anhand der Messung des Serumkortisol bestimmt. Eine grenzwertige Abnahme der Kortisolantwort 30 Minuten nach einem ACTH-Belastungstest wurde bei 5 von 32 Patienten (15,6 %) nach 4-wöchiger Behandlung beobachtet und bei 2 von 11 Patienten (18,2 %),

welche die Behandlung bis auf insgesamt 8 Wochen fortsetzten. In allen Fällen waren die Serumkortisolspiegel 60 Minuten nach ACTH-Belastungstest normal. Es gab bei diesen Patienten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels. Aus dieser Studie ergeben sich daher Hinweise, dass sehr hohe Dosierungen von Daivobet® Gel bzw. Salbe eine schwache Wirkung bezüglich einer Minderung der Ansprechbarkeit der Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In klinischen Studien mit radioaktiv-markierter Salbe lag die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethasondipropionat unter 1 % der Dosis (2,5 g) nach Applikation auf gesunder Haut (625 cm²) bei einer Anwendungsdauer von 12 Stunden. Die Applikation auf Psoriasis-Plaques und unter Okklusivverbänden kann die Resorption topischer Kortikosteroide erhöhen. Die Resorption bei geschädigter Haut liegt bei ca. 24 %.

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethasondipropionat – rasch und umfassend metabolisiert. Die Protein-Bindung liegt bei ca. 64 %. Die Halbwertszeit zur Eliminierung aus dem Plasma nach intravenöser Anwendung liegt bei 5 – 6 Stunden. Aufgrund von Depotbildung in der Haut erfolgt die Elimination nach topischer Anwendung innerhalb einiger Tage. Betamethason wird vor allem in der Leber aber auch in den Nieren metabolisiert zu Glucuronid und Sulphat-Estern. Calcipotriol wird hauptsächlich über den Stuhl (Ratte und Minischwein) und Betamethasondipropionat mit dem Urin (Ratte und Maus) ausgeschieden. In Studien an Ratten zur Gewebeverteilung von radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethasondipropionat zeigten sich die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.

Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat waren in allen Blutproben von 34 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis der Kopfhaut und des Körpers, die über 4 bzw. 8 Wochen mit Daivobet® Gel und Daivobet® Salbe behandelt worden waren, unter der Nachweisgrenze. Bei einigen Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und Betamethasondipropionat nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zeigten Kortikosteroide eine teratogene Wirkung (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettdeformierung). In Langzeitstudien zur Reproduktionstoxizität nach oraler Kortikosteroidgabe kam es bei Ratten zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwerter Geburt. Weiterhin waren eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Eine Hautstudie zur Karzinogenität von Calcipotriol bei Mäusen ergab keine Hinweise auf ein besonderes Risiko beim Menschen.

Ergebnisse aus Photo(co)kanzerogenitäts-Studien an Mäusen können als Hinweis gewertet werden, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung bezüglich der Entstehung von Hauttumoren verstärken könnte.

Mit Betamethasondipropionat wurden keine Karzinogenitäts- bzw. Photokarzinogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
 α -Hydro- ω -octadecyloxypoly(oxypropylen)-15

all-rac- α -Tocopherol (Ph.Eur)
weißes Vaseline

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Epoxyphenol-Tuben mit Schraubverschluss aus Polyethylen
Packungsgrößen: 3 (Muster), 15, 60, 100 und 120 g
Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daivobet und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil:

1 g Gel enthält 160 Mikrogramm Butylhydroxytoluol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Ein beinahe transparentes, farbloses bis leicht cremefarbenes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der Psoriasis der Kopfhaut bei Erwachsenen. Topische Behandlung einer leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris auf der Haut anderer Körperbereiche bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Daivobet Gel sollte 1-mal täglich auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden, wobei die empfohlene Behandlungsdauer 4 Wochen für die Kopfhaut und 8 Wochen für die übrigen Hautbereiche beträgt. Sollte es erforderlich sein, die Behandlung danach fortzusetzen oder wieder aufzunehmen, kann dies nach ärztlicher Untersuchung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die Calcipotriol enthalten, sollte die maximale Tagesdosis 15 g nicht überschreiten. Die mit Calcipotriol-haltigen Arzneimitteln behandelte Hautfläche sollte 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung auf der Kopfhaut

Es können alle betroffenen Areale der Kopfhaut mit Daivobet Gel behandelt werden.

Üblicherweise reicht eine Menge von 1 g bis 4 g täglich zur Behandlung der Kopfhaut aus (4 g entspricht einem Teelöffel voll).

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daivobet Gel bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daivobet Gel bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Die Flasche sollte vor Gebrauch geschüttelt und Daivobet Gel auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden. Daivobet Gel darf nicht direkt auf dem Gesicht oder an den Augen angewendet werden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Daivobet Gel zu duschen, zu baden oder, im Falle der Anwendung auf dem Kopf, die Haare zu waschen. Daivobet Gel sollte über Nacht oder am Tag auf der Haut verbleiben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Daivobet Gel ist kontraindiziert bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis.

Daivobet Gel enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert.

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Daivobet Gel kontraindiziert bei: virusbedingten Hautläsionen (z.B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hautmanifestationen von Tuberkulose oder Syphilis, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, erhöhter Fragilität der Hautvenen, Ichthyose, Akne vulgaris, Akne rosacea, Rosacea, Ulzera, Wunden, Pruritus im Anal- und Genitalbereich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem

Daivobet Gel enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, wie z.B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus, können auch, bedingt durch systemische Resorption, nach topischer Anwendung auftreten. Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie mit Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper wurden diese mit einer Kombination aus hoch dosiertem Daivobet Gel (Anwendung auf der Kopfhaut) und hoch dosierter Daivobet Salbe (Anwendung auf dem Körper) behandelt. Hierbei kam es bei 5 von 32 Patienten nach 4-wöchiger Behandlung zu einer grenzwertigen Abnahme der Kortisolantwort im ACTH (adrenokortikotropes Hormon)-Belastungstest (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus

Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol kann eine Hyperkalzämie auftreten, wenn die maximale Tagesdosis (15 g) überschritten wird. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel jedoch rasch. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die Empfehlungen zur Anwendung von Calcipotriol eingehalten werden. Die Behandlung von mehr als 30 % der Körperoberfläche sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel sollte nicht auf diesen Stellen angewendet werden. Beim versehentlichen Auftragen von Daivobet Gel auf das Gesicht oder auf die Augen bzw. auf die Bindehaut des Auges wurden gelegentlich lokale unerwünschte Reaktionen (wie Augenreizung oder Hautirritation im Gesicht) beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Der Patient muss über die korrekte Anwendung des

Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abubrechen.

Absetzen der Behandlung

Während der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis oder eines "Rebound-Effekts" nach Beendigung der Behandlung. Daher sollte die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Bei Nebenwirkungen, die aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen bei der Anwendung von Daivobet Gel bei Psoriasis guttata vor.

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung

Daivobet Salbe zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf dem Körper wurde kombiniert mit Daivobet Gel zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen auf der Kopfhaut angewendet. Es liegen keine Erfahrungen mit der Kombination von Daivobet und anderen topischen Antipsoriatika auf denselben Körperbereichen, systemisch angewendeten Antipsoriatika oder Phototherapie vor.

Während der Behandlung mit Daivobet Gel sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden. Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte Reaktionen: Sonstige Bestandteile

Daivobet Gel enthält Butylhydroxytoluol (E321), das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Daivobet Gel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Glukokortikoiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), eine Anzahl epidemiologischer Studien ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Daivobet Gel während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Betamethason geht in die Muttermilch über. In therapeutischen Dosen erscheinen Nebenwirkungen beim Säugling allerdings unwahrscheinlich. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch

liegen keine Daten vor. Daivobet Gel sollte stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, während der Stillperiode Daivobet nicht auf die Brust aufzutragen.

Fertilität

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondispropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daivobet Gel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

An dem klinischen Studienprogramm für Daivobet Gel haben bisher mehr als 4.700 Patienten teilgenommen, von denen über 2.100 mit Daivobet Gel behandelt wurden. Bei ca. 8 % der mit Daivobet Gel behandelten Patienten kam es zu einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung. Bei diesen Nebenwirkungen handelte es sich um verschiedene nicht schwerwiegende Hautreaktionen. Am häufigsten wurde das Auftreten von Pruritus beobachtet.

Unter Berücksichtigung der klinischen Daten und Beobachtungen aus der bisherigen Anwendung treten folgende Nebenwirkungen für Daivobet Gel auf.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Organklassensystem, beginnend mit den am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen, aufgelistet. Innerhalb der Häufigkeits-Gruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit genannt.

Definition der Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis <1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Augenreizung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus
Gelegentlich	Exazerbation einer Psoriasis Gefühl von Brennen auf der Haut Hautschmerzen oder -irritation Follikulitis Dermatitis Erythem Akne trockene Haut Hautausschlag pustulöser Hautausschlag

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:

Calcipotriol

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzeme, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem. Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat)

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium. Bei der Behandlung von Psoriasis besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis. Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Das Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen der Behandlung rasch normalisieren sollte.

Eine übermäßig lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit der Folge einer sekundären, üblicherweise reversiblen Insuffizienz der Nebennierenrinde führen. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.

Bei Auftreten chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung ausschleichend zu beenden.

Infolge eines massiven Missbrauchs von Daivobet Salbe bei einem Patienten mit ausgeprägter erythrodermischer Psoriasis kam es unter einer wöchentlichen Dosis von 240 g (entsprechend einer täglichen Dosis von etwa 34 g) über einen Zeitraum von 5 Monaten (die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 15 g) zu einem Cushing-Syndrom. Zusätzlich entwickelte der Patient nach abruptem Therapieabbruch von Daivobet eine pustuläre Psoriasis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen.

ATC Code: D05AX52

Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon. *In vitro*-Daten zeigen, dass Calcipotriol die Differenzierung von Keratinozyten induziert und die Proliferation inhibiert. Diese beiden Eigenschaften werden als Grundlage für die antipsoriatische Wirkung angenommen.

Betamethasondipropionat hat, wie andere topische Glukokortikoide, antiinflammatorische, antipruritische, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusion kann die Wirkung aufgrund einer erhöhten Penetration durch das Stratum corneum verstärkt sein und zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Allgemein ist der antiinflammatorische Wirkmechanismus von topischen Kortikosteroiden unklar.

Die Reaktion der Nebenniere auf ACTH wurde bei Patienten mit ausgedehnter Psoriasis auf Kopfhaut und Körper unter Behandlung mit einer Wochendosis von bis zu 106 g als Kombination aus Daivobet Gel und Daivobet Salbe anhand der Messung des Serumkortisols bestimmt. Eine grenzwertige Abnahme der Kortisolantwort 30 Minuten nach einem ACTH-Belastungstest wurde bei 5 von 32 Patienten (15,6 %) nach 4-wöchiger Behandlung beobachtet und bei 2 von 11 Patienten (18,2 %), welche die Behandlung bis auf insgesamt 8 Wochen fortsetzten. In allen Fällen waren die Serumkortisolspiegel 60 Minuten nach ACTH-Belastungstest normal. Es gab bei diesen Patienten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels. Aus dieser Studie ergeben sich daher Hinweise, dass sehr hohe Dosierungen von Daivobet Gel bzw. Salbe eine schwache Wirkung bezüglich einer Minderung der Ansprechbarkeit der Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können.

Die Wirksamkeit von Daivobet Gel bei einmal täglicher Anwendung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen klinischen Studien mit insgesamt mehr als 2.900 Patienten untersucht, die gemäß der globalen Beurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) eine mindestens leicht ausgeprägte Kopfhautpsoriasis aufwiesen. Die Vergleichsmedikationen waren Betamethasondipropionat in der Gelgrundlage, Calcipotriol in der Gelgrundlage und (in einer der Studien) die wirkstofffreie Gelgrundlage allein. Alle Medikationen wurden einmal täglich angewendet. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Daivobet Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkeintritts, die sich auf ähnliche Daten nach 2 Wochen stützen, zeigten, dass Daivobet Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen.

% der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung	Daivobet Gel (n=1.108)	Betamethason-dipropionat (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Gelgrundlage (n=136)
Woche 2	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
Woche 8	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistisch signifikant geringere Wirkung als Daivobet Gel ($p < 0,001$)

Die Wirksamkeit von Daivobet Gel bei einmal täglicher Anwendung auf dem Körper (Kopfhaut ausgenommen) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen klinischen Studie mit 296 eingeschlossenen Patienten untersucht, die gemäß der globalen Beurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Prüfarzt (IGA) eine leicht oder mittelschwer ausgeprägte Psoriasis vulgaris aufwiesen. Die Vergleichsmedikationen waren Betamethasondipropionat in der Gelgrundlage, Calcipotriol in der Gelgrundlage und die wirkstofffreie Gelgrundlage allein, bei jeweils einmal täglicher Anwendung. Als primäres Wirksamkeitskriterium galt die „kontrollierte Erkrankung“ gemäß IGA nach 4 und 8 Wochen. „Kontrollierte Erkrankung“ wurde wie folgt definiert: vollständiges Abklingen der Symptome („clear“) bzw. fast vollständiges Abklingen „minimal disease“) bei Patienten mit zu Beginn der Behandlung moderater Erkrankung oder bei Patienten mit anfänglich leichtem Krankheitsbild „clear“. Zweites Wirksamkeitskriterium war eine prozentuale Änderung des Psoriasis Severity and Area Index (PASI) in Woche 4 und Woche 8 gegenüber der Ausgangssituation.

% der Patienten mit kontrollierter Erkrankung	Daivobet Gel (n=126)	Betamethason-dipropionat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gelgrundlage (n=35)
Woche 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
Woche 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Statistisch signifikant geringere Wirkung als Daivobet Gel ($p < 0,05$)

Durchschnittliche PASI-Reduktion (SD)	Daivobet Gel (n=126)	Betamethason-dipropionat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gelgrundlage (n=35)
Woche 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
Woche 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistisch signifikant geringere Wirkung als Daivobet Gel ($p < 0,05$)

In einer weiteren randomisierten klinischen und für den Prüfarzt verblindeten Studie, an der 312 Patienten mit gemäß IGA zumindest mäßig ausgeprägter Kopfhautpsoriasis teilnahmen, wurde die bis zu 8-wöchige einmal tägliche Anwendung von Daivobet Gel mit der zweimal täglichen Anwendung von Daivonex Lösung für die Kopfhaut verglichen. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Daivobet Gel statistisch signifikant wirksamer war als Daivonex Lösung für die Kopfhaut.

% der Patienten mit fehlender oder sehr leicht ausgeprägter Erkrankung	Daivobet Gel (n=207)	Daivonex Lösung für die Kopfhaut (n=105)
Woche 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistisch signifikant geringere Wirkung als Daivobet Gel ($p < 0,001$)

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Langzeitstudie mit 873 Patienten, die an Kopfhautpsoriasis von zumindest mäßiger (gemäß IGA) Ausprägung litten, wurde die Anwendung von Daivobet Gel im Vergleich zu Calcipotriol in der Gelgrundlage untersucht. Beide Behandlungen wurden einmal täglich, bei Bedarf intermittierend, über bis zu 52 Wochen angewendet. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auf der Kopfhaut verbunden waren, wurden von einem unabhängigen, verblindeten Stab von Dermatologen dokumentiert. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen solche unerwünschten Ereignisse auftraten (2,6 % in der Daivobet Gel Gruppe und 3 % in der Calcipotriol Gruppe; $p = 0,73$). Es wurden keine Fälle von Hautatrophie berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Versuche mit Ratten und Minischweinen haben ergeben, dass die systemische Resorption von topisch angewendetem Daivobet Gel mit der von Daivobet Salbe vergleichbar ist. Klinische Studien mit radioaktiv-markierter Salbe zeigten, dass die systemische Resorption von Calcipotriol und Betamethason nach Applikation auf gesunder Haut (625 cm²) und einer Anwendungsdauer von 12 Stunden unter 1 % der Dosis (2,5 g) liegt. Die Applikation auf Psoriasis-Plaques und unter Okklusivverbänden kann die Resorption topischer Kortikosteroide erhöhen. Die Resorption bei geschädigter Haut liegt bei ca. 24 %.

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethasondipropionat – rasch und umfassend metabolisiert. Die Protein-Bindung liegt bei ca. 64 %. Die Halbwertszeit zur Eliminierung aus dem Plasma nach intravenöser Anwendung liegt bei 5 – 6 Stunden. Aufgrund von Depotbildung in der Haut erfolgt die Elimination nach topischer Anwendung innerhalb einiger Tage. Betamethason wird vor allem in der Leber aber auch in den Nieren metabolisiert zu Glucuronid und Sulphat-Estern. Calcipotriol wird hauptsächlich über den Stuhl (Ratte und Minischwein) und Betamethasondipropionat mit dem Urin (Ratte und Maus) ausgeschieden. In Studien an Ratten zur Gewebeverteilung von radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethasondipropionat zeigten sich die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Nieren bzw. der Leber.

Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat waren in allen Blutproben von 34 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis der Kopfhaut und des Körpers, die über 4 bzw. 8 Wochen mit Daivobet Gel und Daivobet Salbe behandelt worden waren, unter der Nachweisgrenze. Bei einigen Patienten war jeweils ein Metabolit von Calcipotriol und Betamethasondipropionat nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit Kortikosteroiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettmissbildungen). In Reproduktionstoxizitätsstudien kam es bei Ratten nach langzeitiger oraler Kortikosteroidgabe zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwelter Geburt. Weiterhin waren bei den Nachkommen eine erhöhte Sterblichkeitsrate, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie von Calcipotriol bei Mäusen lässt keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ergebnisse aus Photo(co)kanzerogenitäts-Studien an Mäusen können als Hinweis gewertet werden, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung bezüglich der Entstehung von Hauttumoren verstärken könnte.

Mit Betamethasondipropionat wurden keine Karzinogenitäts- bzw. Photokarzinogenitätsstudien durchgeführt.

In Studien zur lokalen Verträglichkeit bei Kaninchen führte Daivobet Gel zu einer leicht bis mäßig ausgeprägten Hautirritation und einer geringfügigen, vorübergehenden Augenreizung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxypropylen)-15
Hydriertes Rizinusöl
Butylhydroxytoluol (E321)
all-rac-alpha-Tocopherol

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.
Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus HD-Polyethylen mit Sprühkopf aus LD-Polyethylen und Schraubdeckel aus HD-Polyethylen. Die Flaschen sind in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen: 15, 30, 60 und 2 x 60 g.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Daivobet Salbe in Tuben mit 15 g, 30 g, 60 g, 100g oder 120 g

Der Text der äußeren Umhüllung (Karton) und dem Behältnis (Tube) ist gleich, außer an den Stellen (Karton oder Tube), an denen es angemerkt ist.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

[ist national auszufüllen]

Daivobet[®] und dazugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Calcipotriol/Betamethason

2. WIRKSTOFF(E)

1 g Salbe enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Dickflüssiges Paraffin, all-rac- α -Tocopherol (Ph. Eur.), α -Hydro- ω -octadecyloxypoly(oxypropylen)-15, weißes Vaseline

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Salbe

Packungsgrößen:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Anwendung auf der Haut

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Karton: Nach Anbruch 1 Jahr haltbar.

Karton: Erstmals geöffnet am: _____

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Karton für 15 g, 30 g, 60 g, 100 g oder 120 g Packungsgrößen

[ist national auszufüllen]

Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Daivobet Salbe in Tuben mit 3 g

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

[ist national auszufüllen]

Daivobet[®] und dazugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Calcipotriol/Betamethason

2. WIRKSTOFF(E)

1 g Salbe enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Dickflüssiges Paraffin, all-rac- α -Tocopherol (Ph. Eur.), α -Hydro- ω -octadecyloxypoly(oxypropylen)-15, weißes Vaseline

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Salbe

Packungsgrößen:

3 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Anwendung auf der Haut

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Anbruch 1 Jahr haltbar.

Erstmals geöffnet am: _____

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Karton 3 g Packungsgröße

[ist national auszufüllen]

Daivobet® Salbe

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN, TUBE

Daivobet Salbe in Tuben mit 3 g

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

[ist national auszufüllen]

Daivobet[®] und dazugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Calcipotriol/Betamethason

Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Daivobet Gel in Flaschen mit 15 g, 30 g und 60 g

Der Text der äußeren Umhüllung (Karton) und dem Behältnis (Flasche) ist gleich, außer an den Stellen (Karton oder Flasche), an denen es angemerkt ist.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

[ist national auszufüllen]

Daivobet und dazugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Calcipotriol/Betamethason

2. WIRKSTOFF(E)

1 g Gel enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Dickflüssiges Paraffin, alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxypropylen)-15, Hydriertes Rizinusöl, Butylhydroxytoluol (E321), all-*rac*-alpha-Tocopherol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel

Text Flasche:

15 g

30 g

60 g

Text Karton:

15 g

30 g

60 g

2x60 g (gilt für Packungsgrößen mit zwei 60 g Flaschen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Flasche vor Gebrauch schütteln.

Nicht direkt im Gesicht oder an den Augen anwenden.

Waschen Sie sich nach der Anwendung die Hände.

Packungsbeilage beachten.

Anwendung auf der Haut.

Nur zur äußerlichen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Text Flasche: Ch.-B.:/verwendbar bis – siehe Flaschenboden
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Text Karton: Ch.-B.:/verw. bis - siehe Unterseite des Kartons.
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht im Kühlschrank lagern.
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Text Flasche: Ch.-B.:/verwendbar bis – siehe Flaschenboden

-
Text Karton: Ch.-B.:/verw. bis - siehe Unterseite.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]
Text Karton: Daivobet Gel

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Daivobet® und zugehörige Bezeichnung (siehe Anhang I)

50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Calcipotriol/Betamethason

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Daivobet® Salbe und wofür wird sie angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Daivobet® Salbe beachten?
3. Wie ist Daivobet® Salbe anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daivobet® Salbe aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DAIVOBET® SALBE UND WOFÜR WIRD SIE ANGEWENDET?

Daivobet® Salbe wird auf die Haut aufgetragen, um Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) bei Erwachsenen zu behandeln. Die Psoriasis wird dadurch verursacht, dass Hautzellen zu schnell gebildet werden. Dies führt zu Rötung, Schuppung und Verdickung der Haut.

Daivobet® Salbe enthält Calcipotriol und Betamethason. Mithilfe von Calcipotriol lässt sich das Wachstum der Hautzellen normalisieren. Betamethason hemmt Entzündungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON DAIVOBET® SALBE BEACHTEN?

Daivobet® Salbe darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Calcipotriol, Betamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Daivobet® sind,
- wenn Sie Probleme mit dem Kalziumspiegel in Ihrem Körper haben (sprechen Sie mit Ihrem Arzt),
- wenn Sie an folgenden Formen der Psoriasis leiden: erythrodermische sowie exfoliative und pustulöse Psoriasis (sprechen Sie mit Ihrem Arzt),

Da Daivobet® Salbe ein stark wirksames Steroid enthält, darf es NICHT auf Hautarealen aufgetragen werden, die von folgenden Infektionen oder Erkrankungen betroffen sind:

- Infektionen, die durch Viren verursacht werden (z. B. Lippenherpes oder Windpocken)
- Infektionen, die durch Pilze verursacht werden (z. B. Fußpilz oder Tinea (ekzemartige oberflächliche Hautpilzkrankung))
- Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden
- Infektionen, die durch Parasiten verursacht werden (z. B. Krätze)
- Tuberkulose (TB) oder Syphilis
- periorale Dermatitis (Ausschlag mit Rötung der Haut um den Mund herum)
- dünne Haut, leicht zu verletzende Hautgefäße, Dehnungstreifen

- Ichthyose (trockene Haut mit fischschuppenartiger Schuppung)
- Akne (Pickel)
- Rosacea (starkes Wärmegefühl im Gesicht und starke Rötung der Gesichtshaut)
- Geschwüre oder rissige Haut
- Jucken des Anus (After) oder der Genitalien (Geschlechtsorgane).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Daivobet® Salbe ist erforderlich:

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt/das Pflegepersonal/Ihren Apotheker, wenn:

- Wenn Sie andere Medikamente anwenden, die ein Kortikosteroid enthalten, da es zu Nebenwirkungen kommen kann.
- Wenn Sie dieses Arzneimittel über lange Zeit angewendet haben und die Anwendung beenden möchten (wenn Steroide abrupt abgesetzt werden, besteht die Gefahr, dass sich die Psoriasis verschlechtert oder erneut 'aufflammt').
- Wenn Sie an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden, da das Steroid Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen kann.
- Wenn sich Ihre Haut entzündet, da die Behandlung unter Umständen abgesetzt werden muss.
- Wenn Sie an einer bestimmten Form der Psoriasis leiden, die Psoriasis guttata genannt wird.
- Wenn Sie eine ernste Leber- oder Nierenerkrankung haben.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

- Vermeiden Sie eine Behandlung von mehr als 30 % Ihrer Körperoberfläche und verwenden Sie nicht mehr als 15 Gramm pro Tag.
- Verwenden Sie die Salbe nicht unter Bandagen oder Verbänden, da dies die Aufnahme des Steroids in den Körper erhöht.
- Vermeiden Sie die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut oder in Hautfalten (Leiste, Achseln oder unterhalb der Brust), da dies die Aufnahme des Steroids in den Körper erhöht.
- Vermeiden Sie die Anwendung auf dem Gesicht oder an den Genitalien (Geschlechtsorgane), da diese sehr empfindlich gegenüber Steroiden sind.
- Vermeiden Sie übermäßiges Sonnenbaden, übermäßige Nutzung von Solarien und andere Formen der Lichtbehandlung.

Kinder und Jugendliche

Daivobet® wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren.

Bei Anwendung von Daivobet® Salbe mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Daivobet® Salbe nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind (oder schwanger sein könnten) oder stillen, es sei denn, Sie haben sich vorher mit Ihrem Arzt auf eine Behandlung verständigt. Wenn Ihr Arzt Ihnen erlaubt hat zu stillen, seien Sie bei der Anwendung von Daivobet® Salbe vorsichtig und tragen Sie diese nicht im Brustbereich auf.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel sollte keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

3. WIE IST DAIVOBET® SALBE ANZUWENDEN?

Wenden Sie Daivobet® Salbe immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie ist Daivobet® aufzutragen? Daivobet® wird auf der Haut angewendet.

Gebrauchsanleitung für die ordnungsgemäße Anwendung

- Wenden Sie die Salbe nur auf betroffenen Hautpartien und nicht auf anderen Hautpartien an, die nicht von der Psoriasis betroffen sind.
- Entfernen Sie den Verschluss und stellen Sie vor der ersten Anwendung der Salbe sicher, dass die Versiegelung der Tube nicht aufgebrochen ist.
- Verwenden Sie zum Durchbrechen der Versiegelung den Dorn auf der Rückseite des Verschlusses.
- Drücken Sie die Salbe aus der Tube auf einen sauberen Finger.
- Massieren Sie die Salbe vorsichtig in die Haut ein, so dass die betroffene Hautpartie bedeckt ist, bis die Salbe fast vollständig in die Haut eingezogen ist.
- Den behandelten Bereich nicht verbinden, fest abdecken oder umwickeln.
- Waschen Sie sich nach der Anwendung von Daivobet® sorgfältig die Hände (außer wenn Sie die Salbe zur Behandlung Ihrer Hände anwenden). Dadurch lässt sich vermeiden, dass Salbe versehentlich auf andere Körperpartien (vor allem Gesicht, Mund und Augen) gerät.
- Es ist unbedenklich, wenn etwas Salbe versehentlich auf die nicht erkrankte Haut um betroffene Hautpartien herum gerät. Sie sollten die Salbe aber abwischen, wenn sie auf einer zu großen Fläche nicht erkrankter Haut verteilt ist.
- Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Daivobet® zu duschen oder zu baden.
- Vermeiden Sie nach Anwendung der Salbe den Kontakt mit Stoffen, auf denen es leicht zu Fettflecken kommt (z. B. Seide).

Dauer der Anwendung

- Wenden Sie die Salbe einmal täglich an. Es kann angenehmer sein, die Salbe am Abend anzuwenden.
- Die anfängliche Behandlungsdauer beträgt normalerweise 4 Wochen. Ihr Arzt kann jedoch eine andere Behandlungsdauer festlegen.
- Ihr Arzt kann eine erneute Behandlung festlegen.
- Wenden Sie nicht mehr als 15 Gramm an einem Tag an

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Calcipotriol enthalten, darf die Gesamtmenge aus Calcipotriol-haltigen Arzneimitteln nicht mehr als 15 Gramm pro Tag betragen. Insgesamt sollte nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche behandelt werden.

Was kann ich erwarten, wenn ich Daivobet® Salbe anwende?

Die meisten Patienten erfahren einen sichtbaren Behandlungserfolg nach 2 Wochen, auch wenn die Psoriasis dann noch nicht abgeheilt ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Daivobet® Salbe angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie mehr als 15 Gramm an einem Tag angewendet haben. Die Anwendung übermäßig großer Mengen von Daivobet® Salbe über einen längeren Zeitraum kann zu einem erhöhten Kalziumspiegel im Blut führen, der sich gewöhnlich bei Absetzen der Behandlung wieder normalisiert.

Ihr Arzt muss möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass die Anwendung größerer Mengen der Salbe nicht zu einem solchen Problem geführt hat.

Die Anwendung übermäßig großer Mengen von Daivobet® Salbe über einen längeren Zeitraum kann auch dazu führen, dass Ihre Nebennieren (diese befinden sich neben der Niere und bilden Hormone) nicht mehr richtig arbeiten.

Wenn Sie die Anwendung von Daivobet® Salbe vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Daivobet® Salbe abbrechen

Die Anwendung von Daivobet® Salbe sollte in Absprache mit Ihrem Arzt beendet werden. Sie müssen die Salbe vor allem nach längerer Anwendung unter Umständen schrittweise absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Daivobet® Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei etwa 1 von 10 Behandelten kommt es zu Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Stelle, an der die Salbe aufgetragen wurde, und sind für gewöhnlich leicht und vorübergehend.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden für Daivobet® berichtet:

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Verschlechterung Ihrer Psoriasis. Wenn sich Ihre Psoriasis verschlechtert, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000 Behandelten):

- Eine pustulöse Psoriasis (geröteter Hautbereich mit gelblichen Pusteln, gewöhnlich an Händen und Füßen) kann auftreten. Wenn Sie dies bemerken, beenden Sie die Behandlung mit Daivobet® und sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Von manchen schwerwiegenden Nebenwirkungen weiß man, dass sie durch Betamethason (ein stark wirksames Steroid), einem der Bestandteile von Daivobet®, verursacht werden. Sie müssen Ihren Arzt sobald wie möglich informieren, wenn eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

- Die Nebennieren arbeiten nicht mehr richtig. Anzeichen sind Müdigkeit, Depression und Angstgefühle.
- Grauer Star (Zeichen sind Verschwommensehen und Schleiersehen, Sehstörung in der Nacht und Lichtempfindlichkeit) oder erhöhter Augeninnendruck (Zeichen sind Augenschmerzen, Augenrötung, eingeschränktes Sehvermögen oder Verschwommensehen).
- Infektionen (weil Ihr Immunsystem, das Infektionen bekämpft, unterdrückt oder geschwächt ist).
- Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage (wenn Sie an Diabetes mellitus [Zuckerkrankheit] leiden, können Schwankungen Ihres Blutzuckerspiegels auftreten).

Diese Nebenwirkungen treten verstärkt unter Langzeitanwendung auf, bei Anwendung in Hautfalten (z. B. Leiste, Achseln oder unterhalb der Brust), bei Anwendung unter Bandagen und Verbänden oder auf großen Hautarealen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen ausgelöst durch Calcipotriol

- Allergische Reaktionen wie Gesichtsschwellung oder Schwellungen an anderen Körperteilen wie Händen oder Füßen. Es kann zu Schwellungen von Mund/Rachen und Atemproblemen kommen. Wenn es bei Ihnen zu einer allergischen Reaktion kommt, beenden Sie die Behandlung mit Daivobet® und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf.
- Die Behandlung mit dieser Salbe kann die Kalziumwerte im Blut oder Urin erhöhen (gewöhnlich, wenn zu viel Salbe angewendet wurde). Zeichen erhöhter Kalziumwerte im Blut sind Knochenschmerzen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese Erhöhung der Werte kann ernst sein, und Sie sollten umgehend Ihren Arzt aufsuchen. Die Werte normalisieren sich jedoch, sobald die Behandlung abgesetzt wird.

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls unter Behandlung mit Daivobet® beschrieben. Sollte eine Nebenwirkung länger anhalten oder Probleme verursachen, informieren Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal.

Häufige Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Juckreiz
- Ausschlag
- Gefühl von Brennen

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Hautschmerzen oder Hautreizung
- Hautausschlag mit Entzündung der Haut (Dermatitis)
- Hautrötung infolge einer Erweiterung der kleinen Blutgefäße (Erythem)
- Entzündung und Schwellung der Haarwurzel (Follikulitis)
- Veränderung der Hautfarbe an den Stellen, an denen Sie die Salbe angewendet haben

Häufigkeit unbekannt:

- „Rebound-Effekt“ (erneutes Aufflammen der Psoriasis): Verschlechterung der Symptome/Psoriasis nach dem Beenden der Behandlung.

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Betamethason auftreten können und über deren Auftreten Sie Ihren Arzt sobald wie möglich informieren sollten, sind:

- Dünnerwerden der Haut
- Auftreten von oberflächlichen Venen oder Dehnungsstreifen
- Veränderungen des Haarwachstums
- Ausschlag mit Rötung der Haut um den Mund herum (periorale Dermatitis)
- Hautausschlag mit Entzündung oder Schwellung (allergische Kontaktdermatitis)
- Glänzend braune, mit Flüssigkeit gefüllte Knötchen (Kolloidmilien)
- Hellerwerden der Haut (Depigmentierung)

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, die von Calcipotriol verursacht werden:

- Trockene Haut
- Lichtempfindlichkeitsreaktionen der Haut, die zu Ausschlag führen
- Ekzem

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST DAIVOBET® SALBE AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Tube/dem Karton nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Arzneimittel nicht über 25 °C lagern.
- Die Tube ist 1 Jahr nach dem Öffnen zu entsorgen. Tragen Sie das Datum, an dem Sie die Tube geöffnet haben, in das dafür vorgesehene Feld auf der Verpackung ein.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Daivobet® Salbe enthält

Die Wirkstoffe sind:

Calcipotriol und Betamethason.

1 Gramm Salbe enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- dickflüssiges Paraffin
- all-rac- α -Tocopherol (Ph. Eur.)
- α -Hydro- ω -octadecyloxypoly(oxypropylen)-15
- weißes Vaseline

Wie Daivobet® Salbe aussieht und Inhalt der Packung

Daivobet® Salbe ist eine cremefarbene bis gelbliche Salbe, abgefüllt in Aluminium/Epoxyphenol Tuben mit Polyethylen Schraubverschluss.

Packungsgrößen: 15, 30, 60, 100 und 120 g.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutische Unternehmer ist:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Der Hersteller ist:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12

Irland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Daivobet und dazugehörige Bezeichnung (siehe Anhang I) **50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel**
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Calcipotriol/Betamethason

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Daivobet Gel und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Daivobet Gel beachten?
3. Wie ist Daivobet Gel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daivobet Gel aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DAIVOBET GEL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Daivobet wird zur äußerlichen Behandlung der Psoriasis (Schuppenflechte) der Kopfhaut sowie auf der Haut anderer Körperbereiche zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Plaquesoriasis (Psoriasis vulgaris) bei Erwachsenen angewendet. Die Psoriasis wird dadurch verursacht, dass Hautzellen zu schnell gebildet werden. Dies führt zu Rötung, Schuppung und Verdickung der Haut.

Daivobet enthält Calcipotriol und Betamethason. Mithilfe von Calcipotriol lässt sich das Wachstum der Hautzellen normalisieren. Betamethason hemmt Entzündungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON DAIVOBET GEL BEACHTEN?

Daivobet Gel darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Calcipotriol, Betamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Daivobet sind,
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Kalziumspiegel haben (sprechen Sie mit Ihrem Arzt),
- wenn Sie an folgenden Formen der Psoriasis leiden: erythrodermische sowie exfoliative und pustulöse Psoriasis (sprechen Sie mit Ihrem Arzt),

Da Daivobet ein stark wirksames Steroid enthält, darf es NICHT auf Hautbereichen aufgetragen werden, die von folgenden Infektionen oder Erkrankungen betroffen sind:

- Infektionen, die durch Viren verursacht werden (z. B. Lippenherpes oder Windpocken)
- Infektionen, die durch Pilze verursacht werden (z. B. Fußpilz oder Flechtengrind)
- Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden
- Infektionen, die durch Parasiten verursacht werden (z. B. Krätze)
- Tuberkulose (TB) oder Syphilis
- periorale Dermatitis (Ausschlag mit Rötung der Haut um den Mund)
- dünne Haut, leicht zu verletzende Hautgefäße, Dehnungstreifen
- Ichthyose (trockene Haut mit Fischeschuppen)
- Akne (Pickel)
- Rosacea (starkes Wärmegefühl im Gesicht und starke Rötung der Gesichtshaut)

- Geschwüre oder rissige Haut
- Jucken des Anus (After) oder der Genitalien (Geschlechtsorgane).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Daivobet Gel ist erforderlich:

- Wenn Sie andere Medikamente anwenden, die ein Kortikosteroid enthalten, da es zu Nebenwirkungen kommen kann.
- Wenn Sie dieses Arzneimittel über lange Zeit angewendet haben und die Anwendung beenden möchten (wenn Steroide abrupt abgesetzt werden, besteht die Gefahr, dass sich die Psoriasis verschlechtert oder erneut ‘aufflammt’).
- Wenn Sie an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden, da das Steroid Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen kann.
- Wenn sich Ihre Haut entzündet, da die Behandlung unter Umständen abgesetzt werden muss.
- Wenn Sie an einer bestimmten Form der Psoriasis leiden, die Psoriasis guttata genannt wird.
- Wenn Sie eine ernste Leber- oder Nierenerkrankung haben.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

- Vermeiden Sie eine Behandlung von mehr als 30 % Ihrer Körperoberfläche und verwenden Sie nicht mehr als 15 Gramm pro Tag.
- Verwenden Sie das Gel nicht unter einer Badekappe, unter Bandagen oder Verbänden, da dies die Aufnahme des Steroids in den Körper erhöht.
- Vermeiden Sie die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut oder in Hautfalten (Leiste, Achseln oder unterhalb der Brust), da dies die Aufnahme des Steroids in den Körper erhöht.
- Vermeiden Sie die Anwendung auf dem Gesicht oder an den Genitalien (Geschlechtsorgane), da diese sehr empfindlich gegenüber Steroiden sind.
- Vermeiden Sie übermäßiges Sonnenbaden, übermäßige Nutzung von Solarien und andere Formen der Lichtbehandlung.

Kinder und Jugendliche

Daivobet wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren.

Bei Anwendung von Daivobet Gel mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Daivobet, wenn Sie schwanger sind (oder schwanger sein könnten) oder stillen, nur anwenden, wenn Ihr behandelnder Arzt dies für angebracht hält. Wenn Ihr Arzt Ihnen erlaubt hat zu stillen, seien Sie bei der Anwendung von Daivobet vorsichtig und tragen Sie es nicht im Brustbereich auf.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel sollte keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Daivobet Gel

Daivobet enthält Butylhydroxytoluol (E321), das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

3. WIE IST DAIVOBET GEL ANZUWENDEN?

Wenden Sie Daivobet immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie ist Daivobet aufzutragen? Daivobet® wird auf der Haut angewendet.

Gebrauchsanleitung für die ordnungsgemäße Anwendung

- Wenden Sie das Gel nur auf den betroffenen Hautpartien an und nicht auf anderen Hautpartien, die nicht von der Psoriasis betroffen sind.
- Schütteln Sie die Flasche vor Gebrauch und entfernen Sie den Deckel.
- Geben Sie Daivobet auf einen sauberen Finger oder direkt auf die von Psoriasis betroffene Hautstelle.
- Tragen Sie Daivobet mit den Fingerspitzen auf die betroffenen Bereiche auf und massieren Sie das Gel solange sanft ein, bis die von Psoriasis betroffenen Stellen von einer dünnen Schicht Gel bedeckt sind.
- Den behandelten Bereich nicht verbinden, fest abdecken oder umwickeln.
- Waschen Sie sich nach der Anwendung von Daivobet sorgfältig die Hände. Dadurch lässt sich vermeiden, dass Gel versehentlich auf andere Körperpartien (vor allem Gesicht, Mund und Augen) gerät.
- Es ist unbedenklich, wenn etwas Gel versehentlich auf die nicht erkrankte Haut um betroffene Hautpartien herum gerät. Sie sollten das Gel aber abwischen, wenn es auf einer zu großen Fläche nicht erkrankter Haut verteilt ist.
- Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Daivobet zu duschen oder zu baden.
- Vermeiden Sie nach Anwendung des Gels den Kontakt mit Stoffen, auf denen es leicht zu Fettflecken kommt (z. B. Seide).

Wenn Sie unter Kopfhaut-Psoriasis leiden:

- Kämmen Sie sich zuerst das Haar, um lose Hautschuppen zu entfernen. Halten Sie Ihren Kopf schräg, damit Ihnen das Gel nicht in das Gesicht läuft. Es erleichtert die Behandlung, wenn Sie das Haar vor der Anwendung von Daivobet scheiteln. Tragen Sie Daivobet mit den Fingerspitzen auf die betroffenen Bereiche auf und massieren Sie das Gel sanft ein.
- Üblicherweise reicht eine Menge von 1 g bis 4 g täglich zur Behandlung der Kopfhaut aus (4 g entspricht einem Teelöffel voll).
- Es ist nicht notwendig, vor der Anwendung von Daivobet die Haare zu waschen.
- Um die optimale Wirkung zu erzielen, sollten Sie sich nach der Anwendung von Daivobet nicht sofort die Haare waschen. Lassen Sie das Gel über Nacht oder am Tag auf der Kopfhaut.

Dauer der Anwendung

- Wenden Sie das Gel einmal täglich an. Es ist bequemer, das Gel am Abend anzuwenden.
- Die anfängliche Behandlungsdauer beträgt normalerweise 4 Wochen auf der Kopfhaut und 8 Wochen auf den übrigen Hautbereichen.
- Ihr Arzt kann eine andere Behandlungsdauer festlegen.
- Ihr Arzt kann eine erneute Behandlung festlegen.
- Wenden Sie nicht mehr als 15 Gramm an einem Tag an

Wenn Sie andere Präparate anwenden, die Calcipotriol enthalten, darf die Gesamtmenge aus Calcipotriol-haltigen Präparaten nicht mehr als 15 Gramm pro Tag betragen. Insgesamt sollte nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche behandelt werden.

Was kann ich erwarten, wenn ich Daivobet Gel anwende?

Die meisten Patienten erfahren einen sichtbaren Behandlungserfolg nach 2 Wochen, auch wenn die Psoriasis dann noch nicht abgeheilt ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Daivobet Gel angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie mehr als 15 Gramm an einem Tag angewendet haben.

Die Anwendung übermäßig großer Mengen von Daivobet über einen längeren Zeitraum kann zu einem erhöhten Kalziumspiegel im Blut führen, der sich gewöhnlich bei Absetzen der Behandlung wieder normalisiert.

Ihr Arzt muss möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass die Anwendung größerer Mengen des Gels nicht zu einem solchen Problem geführt hat. Die Anwendung übermäßig großer Mengen von Daivobet über einen längeren Zeitraum kann auch dazu führen, dass Ihre Nebennieren (die sich in der Nähe der Nieren befinden und Hormone bilden) nicht mehr richtig arbeiten.

Wenn Sie die Anwendung von Daivobet Gel vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Daivobet Gel abbrechen

Die Anwendung von Daivobet sollte entsprechend der ärztlichen Verordnung beendet werden. Sie müssen das Gel vor allem nach längerer Anwendung unter Umständen schrittweise absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Daivobet Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei etwa 1 von 12 Behandelten kommt es zu Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Stelle, an der das Gel aufgetragen wurde.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Informieren Sie umgehend oder sobald wie möglich Ihren Arzt/das Pflegepersonal, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt. Die Behandlung muss unter Umständen abgesetzt werden:

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden für Daivobet berichtet:

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Verschlechterung Ihrer Psoriasis. Wenn sich Ihre Psoriasis verschlechtert, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.

Von manchen schwerwiegenden Nebenwirkungen weiß man, dass sie von Betamethason (ein stark wirksames Steroid), einem der Bestandteile von Daivobet, verursacht werden. Sie müssen Ihren Arzt sobald wie möglich informieren, wenn eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt. Diese Nebenwirkungen treten verstärkt unter Langzeitanwendung oder bei Anwendung unter dicht abschließenden Verbänden auf.

Zu diesen Nebenwirkungen zählen:

- Die Nebennieren arbeiten nicht mehr richtig. Zeichen dafür sind Müdigkeit, Niedergeschlagenheit (Depression) und Ängstlichkeit.
- Grauer Star (Zeichen dafür sind Schleier- und Verschwommensehen, verschlechtertes Sehen im Dunkeln und Lichtempfindlichkeit) oder erhöhter Augeninnendruck (Zeichen sind Augenschmerzen, Augenrötung, eingeschränkte Sehfähigkeit oder Schleiersehen).
- Infektionen (weil Ihr Immunsystem, das Infektionen bekämpft, unterdrückt oder geschwächt ist).
- Pustulöse Psoriasis (geröteter Hautbereich mit gelblichen Pusteln, gewöhnlich an Händen und Füßen). Wenn Sie dies bemerken, beenden Sie die Behandlung mit Daivobet und sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.
- Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage (wenn Sie an Diabetes mellitus [Zuckerkrankheit] leiden, können Schwankungen Ihres Blutzuckerspiegels auftreten).

Schwerwiegende Nebenwirkungen ausgelöst durch Calcipotriol

- Allergische Reaktionen wie Gesichtsschwellung oder Schwellungen an anderen Körperteilen wie Händen oder Füßen. Es kann zu Schwellungen von Mund/Rachen und Atemproblemen kommen. Wenn es bei Ihnen zu einer allergischen Reaktion kommt, beenden Sie die Behandlung mit Daivobet und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf.
- Die Behandlung mit dem Gel kann die Kalziumwerte im Blut oder Urin erhöhen (gewöhnlich, wenn zu viel Gel angewendet wurde). Zeichen erhöhter Kalziumwerte im Blut sind Knochenschmerzen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese Erhöhung der Werte kann ernst sein, und Sie sollten umgehend Ihren Arzt aufsuchen. Die Werte normalisieren sich jedoch, sobald die Behandlung abgesetzt wird.

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls unter Behandlung mit Daivobet beschrieben:

Häufige Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Juckreiz

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Augenreizung
- Gefühl von Brennen auf der Haut
- Hautschmerzen und Hautreizung
- Entzündung und Schwellung der Haarwurzel (Follikulitis)
- Hautausschlag mit Entzündung der Haut (Dermatitis)
- Hautrötung infolge einer Erweiterung der kleinen Blutgefäße (Erythem)
- Akne (Pickel)
- trockene Haut
- Hautausschlag
- pustulöser Hautausschlag

Weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter Langzeitanwendung von Betamethason auftreten können und über deren Auftreten Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal sobald wie möglich informieren sollten, sind:

- Dünnerwerden der Haut
- Auftreten von oberflächlichen Venen oder Dehnungsstreifen
- Veränderungen des Haarwachstums
- Ausschlag mit Rötung der Haut um den Mund (periorale Dermatitis)
- Hautausschlag mit Entzündung oder Schwellung (allergische Kontaktdermatitis)
- Kleine weiße Flecken (Kolloidmilium)
- Depigmentierung (Hellerwerden der Haut)

Andere weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Calcipotriol auftreten können:

- Lichtempfindlichkeit der Haut, die zu Hautausschlag führt
- Ekzeme

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST DAIVOBET GEL AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Flasche/Faltschachtel nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht im Kühlschrank lagern. Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Flasche und darin verbliebenes Gel ist 3 Monate nach dem ersten Öffnen zu entsorgen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Daivobet Gel enthält

Die Wirkstoffe sind:

Calcipotriol und Betamethason.

1 Gramm Gel enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Dickflüssiges Paraffin
- alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxypropylen)-15
- Hydriertes Rizinusöl
- Butylhydroxytoluol (E321)
- all-*rac*-alpha-Tocopherol

Wie Daivobet Gel aussieht und Inhalt der Packung

Daivobet ist ein beinahe transparentes, farbloses bis leicht cremefarbenes Gel und abgefüllt in Flaschen aus HD-Polyethylen mit Sprühkopf aus LD-Polyethylen und Schraubdeckel aus HD-Polyethylen.

Die Flaschen sind in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen: 15, 30, 60 und 2 x 60 g

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der Pharmazeutischer Unternehmer ist:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Der Hersteller ist:

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Dänemark

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar