

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(EN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
België	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Bulgarije	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Cyprus	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Tsjechië	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Denemarken	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Estland	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Frankrijk	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Duitsland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Duitsland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Griekenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Hongarije	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
IJsland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 mikrógrömm/0 ,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
IJsland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Ierland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Italië	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Italië	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Letland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Litouwen	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Nederland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Nederland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiernaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Noorwegen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Polen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	DAIVOBET	(50 µg + 0.5 mg)/g	Zalf	Cutaan gebruik
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Roemenië	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Slovenië	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenië	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Spanje	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Spanje	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Zweden	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Cutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denemarken	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Daivobet en verwante namen (zie bijlage I)

Daivobet-zalf is een combinatieproduct dat het vitamine D-analoon calcipotriolmonohydraat en betamethasondipropionaat bevat.

Daivobet-gel is een andere formulering die dezelfde werkzame stoffen in dezelfde concentratie als die van Daivobet-zalf bevat.

Het doel van deze verwijzing uit hoofde van artikel 30 is de harmonisatie in alle EU-lidstaten van de samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-zalf die via de procedure van wederzijdse erkenning en nationale procedures is goedgekeurd. Ook voor Daivobet-gel, dat een verdere ontwikkeling van Daivobet-zalf is, waren er enkele verschillen in de samenvattingen van de productkenmerken.

DAIVOBET-ZALF

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De meest gangbare indicatie in de lidstaten was “*behandeling van psoriasis vulgaris*”, terwijl in twee andere lidstaten de indicatie “*gecombineerde behandeling van psoriasis*” luidde.

Als geharmoniseerde tekst voor de zalf stelde de vergunninghouder de volgende formulering voor: “*Topische behandeling van stabiele plaque psoriasis vulgaris die vatbaar is voor topische therapie*”. Dit beschrijft op nauwgezette wijze de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken die ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid van Daivobet-zalf waren ingediend. Deze onderzoeken waren MCB 9802 INT en MCB 9904 INT. Bij deze onderzoeken dienden de patiënten “psoriasis vulgaris die vatbaar is voor behandeling met een topisch geneesmiddel” te hebben en werden patiënten die systemische psoriasisbehandeling of fototherapie behoefden, uitgesloten. Patiënten met instabiele psoriasis (psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis of psoriasis pustulosa) werden uitgesloten.

Het CHMP keurde deze wijzigingen goed, aangezien deze de omschrijving van de doelpopulatie verbeteren en de gegevens ter ondersteuning van de indicaties weerspiegelen. Om te voldoen aan de nieuwste versie van het richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken, werd de indicatie echter gewijzigd om *volwassenen* als doelpopulatie te omvatten.

Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende formulering in deze rubriek goed:

Samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-zalf: “*Topische behandeling van stabiele plaque psoriasis vulgaris die vatbaar is voor topische therapie bij volwassenen*”.

Samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-gel: “*Topische behandeling van psoriasis op de hoofdhuid bij volwassenen. Topische behandeling van lichte tot matige plaque psoriasis vulgaris elders dan op de hoofdhuid bij volwassenen*”.

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

De formulering in de nationale samenvattingen van de productkenmerken kwam grotendeels overeen met die van de procedure van wederzijdse erkenning.

Drie samenvattingen van de productkenmerken van lidstaten vermeldde: “*er is ervaring met herhaalde kuren met Daivobet tot 52 weken*”, wat werd ondersteund door onderzoek MCB 0102 INT. De vergunninghouder stelde voor om deze zin te schrappen, maar het CHMP vond het nuttig om de informatie in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken op te nemen.

In een samenvatting van de productkenmerken van één lidstaat was de informatie dat na een periode van vier weken een herhaalde behandeling met Daivobet-zalf onder medische begeleiding kan worden gestart, niet opgenomen. De werkzaamheid en de veiligheid van Daivobet-zalf zijn gedurende perioden van langer dan vier weken onderzocht in onderzoek MCB 0102 INT.

Veel patiënten die tijdens de aanbevolen behandelingsperiode van vier weken goed op Daivobet-zalf reageren, hebben toch nog herhaalde behandeling nodig voor beheersing van de psoriasis op lange termijn. In onderzoek MCB 0102 INT werd een trend gemeld van een grotere werkzaamheid en een lagere incidentie van bijwerkingen bij patiënten die de behandeling met Daivobet-zalf voortzetten, aangebracht wanneer nodig, in vergelijking met patiënten die op andere behandelingen overstapten. De mededeling *“Na deze periode kan er een herhaalde behandeling met Daivobet-zalf onder medische begeleiding worden gestart”* werd door het CHMP als onduidelijk beschouwd, aangezien de behandeling met Daivobet waarschijnlijk door een arts wordt gestart en de behandeling waarschijnlijk wordt gecontroleerd. De vergunninghouder aanvaardde de aanbeveling voor het herformuleren van rubriek 4.2 en het CHMP keurde de voorgestelde formulering goed: *“Indien het nodig is om de behandeling na deze periode voort te zetten of te hervatten, dient de behandeling na medische beoordeling en onder regulier medisch toezicht te worden voortgezet.”*

In een samenvatting van de productkenmerken van één lidstaat waren er geen aanbevelingen aangaande de maximale dagelijkse dosis (15 g) of het te behandelen percentage van het lichaamsoppervlak (30 %). Daarom werd voorgesteld om de formuleringen *“de maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 15 g en de maximale wekelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 100 g”* en *“het lichaamsoppervlak dat met calcipotriol-bevattende producten wordt behandeld, mag niet groter zijn dan 30 %”* toe te voegen. Deze beperkingen werden opgenomen om overmatige blootstelling aan calcipotriol en de mogelijkheid van door vitamine D veroorzaakte bijwerkingen (bv. hypercalcemie) te vermijden. Er zijn enkele gevallen van door vitamine D veroorzaakte bijwerkingen als gevolg van overmatige blootstelling aan calcipotriol in de literatuur beschreven.

Het CHMP merkte op dat als een patiënt de maximale dagelijkse dosis van 15 g gebruikt, zoals de formulering van de vergunninghouder voorstelt, hij of zij de maximale wekelijkse dosis van 100 g overschrijdt (dit komt neer op 105 g). De vergunninghouder antwoordde op deze opmerking dat sommige patiënten tijdens de eerste paar dagen van de behandeling mogelijk een dagelijkse dosis van 15 g nodig hebben, maar dat gezien de hoge werkzaamheid tijdens de eerste week van behandeling het redelijkerwijs kan worden verwacht dat patiënten tegen het eind van de week minder geneesmiddel zullen aanbrengen, aangezien de psoriasislaesies in omvang en ernst afnemen. Het CHMP stelde voor dat de vergunninghouder een wekelijkse dosis schrapt en keurde het volgende goed: *“Bij het gebruik van calcipotriol-bevattende geneesmiddelen mag de maximale dagelijkse dosis niet hoger dan 15 g zijn.”*

Met betrekking tot het risico op reboundeffecten, zoals vermeld in rubriek 4.4, betwijfelde het CHMP of er enig bewijs was dat het afbouwen van de dosis de kans hierop verkleint. Het risico op een reboundeffect is op basis van postmarketinggegevens in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen. Deze gegevens leveren geen bewijs dat het afbouwen van de dosis van Daivobet-zalf het risico op reboundeffecten verkleint. Het was daarom niet mogelijk om een aanvullende formulering aan de mededeling in rubriek 4.4 toe te voegen.

Het CHMP concludeerde dat de vergunninghouder het niet toevoegen van een specifieke formulering aangaande reboundeffect of atrofie heeft verantwoord en alle gevraagde informatie heeft verschaft.

Informatie aangaande het gebruik bij kinderen is door de vergunninghouder bijgewerkt overeenkomstig het richtsnoer van de ‘Quality Review of Documents’. De zinsnede *“kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar”* is vereenvoudigd tot *“kinderen jonger dan 18 jaar”*.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

De vergunninghouder heeft een formulering voorgesteld die in de lijn ligt van de samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning, die reeds een weerspiegeling was van de formulering van de nationale samenvattingen van de productkenmerken van diverse lidstaten.

In drie lidstaten was de formulering aangaande contra-indicaties van corticosteroiden algemener dan in de samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning. Daarom stelde de vergunninghouder een tekst voor die specifiek is over de bekende huideffecten van betamethasondipropionaat. Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder en met de toevoeging van meer details aangaande gevallen waarbij steroïden niet gebruikt mogen worden, en keurde het volgende goed: *“Omdat Daivobet-zalf corticosteroïde bevat, is deze in de volgende gevallen gecontra-indiceerd: virale huidlaesies (bv. herpes of waterpokken), schimmel- of bacteriële infecties van de huid, parasitaire infecties, huidmanifestaties in verband met tuberculose of syfilis, periorale dermatitis, atrofische huid, striae atrophicae, kwetsbaarheid van bloedvaten in de huid, ichthyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, zweren, wonden, perianale en genitale pruritus.”*

Aangezien er geen gedocumenteerde informatie is aangaande de veiligheid en de werkzaamheid van Daivobet-zalf bij psoriasis guttata, psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa, noch over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis of ernstige leveraandoeningen, stelde de vergunninghouder voor om Daivobet in deze gevallen te contra-indiceren op basis van de uitsluiting hiervan uit het klinisch onderzoeksprogramma.

Het CHMP merkte op dat de contra-indicaties bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa zijn gebaseerd op medisch risico van het gebruik in deze gevallen en daarom worden beschouwd als absolute contra-indicaties.

De contra-indicatie voor psoriasis guttata is ook in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen op basis van de uitsluiting hiervan uit het klinisch onderzoeksprogramma. De vergunninghouder was het er echter mee eens dat dit geen absolute contra-indicatie is en stelde voor om deze naar rubriek 4.4 te verplaatsen. Het CHMP stemde hiermee in.

Met betrekking tot de contra-indicatie bij patiënten met ernstige nier- en leveraandoeningen lichtte de vergunninghouder toe dat de contra-indicatie in de samenvatting van de productkenmerken is opgenomen op basis van de uitsluiting hiervan uit het klinisch onderzoeksprogramma. Omdat dit geen absolute contra-indicatie is, werd de informatie uit rubriek 4.3 geschrapt en werd het volgende aan rubriek 4.2 toegevoegd: *“De veiligheid en de werkzaamheid van Daivobet-zalf zijn nog niet beoordeeld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leveraandoeningen.”* Het CHMP keurde het voorstel van de vergunninghouder voor de geharmoniseerde formulering goed.

In de samenvatting van de productkenmerken van één lidstaat was er een contra-indicatie bij patiënten met stoornissen van het calciummetabolisme. De contra-indicatie bij patiënten met een bekende stoornis van het calciummetabolisme was volgens het CHMP gepast en het CHMP keurde het volgende goed: *“Omdat Daivobet-zalf calcipotriol bevat, wordt deze gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme.”*

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De vergunninghouder stelde een geharmoniseerde tekst voor, die opgesteld is overeenkomstig de tekst die ook is gebruikt bij de procedure van wederzijdse erkenning, zij het met enkele wijzigingen. De volgorde van de informatie is gewijzigd en geherformuleerd zodat deze overeenkomt met de informatie in de samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-gel: het woord “sterk” is verwijderd uit de omschrijving van betamethasondipropionaat dat wordt ingedeeld als een krachtig steroïde van groep III.

Wat betreft de voorzorgsmaatregelen voor het gezicht en de geslachtsdelen is de informatie *“Langetermijnbehandeling van deze lichaamsdelen dient te worden vermeden”* verwijderd vanwege het hoge risico op plaatselijke en systemische bijwerkingen.

Plaatselijke bijwerkingen

In de samenvatting van de productkenmerken van diverse lidstaten was de waarschuwing voor gebruik op het gezicht *“de zalf mag/dient niet op het gezicht (te) worden gebruikt”* in plaats van *“aanbrengen vermijden”*. Bovendien was in vier lidstaten de tekst *“De huid van het gezicht en de geslachtsdelen is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Deze gebieden mogen alleen met zwakkere corticosteroiden*

worden behandeld” ofwel gedeeltelijk ofwel niet in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen.

Vanwege het dunne stratum corneum op het gezicht en de geslachtsdelen zijn deze gebieden in het bijzonder gevoelig voor plaatselijke en systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Het CHMP vond dat er niet duidelijk werd vermeld dat dit product daar niet mag worden gebruikt en keurde de volgende geharmoniseerde formulering goed: *“De huid van het gezicht en de geslachtsdelen is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Het geneesmiddel mag niet op deze gebieden worden gebruikt.”*

Effecten op het calciummetabolisme

In diverse lidstaten was de mededeling *“behandeling van meer dan 30 % van het lichaamsoppervlak dient te worden vermeden”* niet in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen en de vergunninghouder stelde voor om deze formulering in rubriek 4.4 op te nemen.

Gezien het feit dat er enkele gevallen van hypercalcemie als gevolg van hoge blootstelling aan calcipotriol in de literatuur zijn beschreven, keurde het CHMP het voorstel van de vergunninghouder goed en werd er een verwijzing naar rubriek 4.2 toegevoegd.

Gelijktijdige huidinfecties

In twee lidstaten was de tekst *“Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten deze met antimicrobiële therapie worden behandeld. Als de infectie echter verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden gestaakt”* niet in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen. Secundaire infectie is een bekende plaatselijke bijwerking van de behandeling met topische corticosteroiden. Het CHMP aanvaardde het opnemen van het bovenstaande in de geharmoniseerde tekst.

Stopzetting van de behandeling en langetermijngebruik

In één lidstaat was er geen vermelding van reboundeffecten na stopzetting van de behandeling met corticosteroiden.

Het risico op rebound is bekend en in de EU-richtsnoeren aangaande het onderzoek naar geneesmiddelen voor gebruik bij psoriasis wordt onderzoek naar rebound aanbevolen.

In de samenvatting van de productkenmerken van dezelfde lidstaat werd ook geen melding gemaakt van het verhoogde risico op plaatselijke en systemische bijwerkingen van corticosteroiden bij langetermijngebruik, waardoor tevens bekende systemische bijwerkingen zouden kunnen optreden. Het CHMP keurde het vermelden van dergelijke waarschuwingen goed.

Niet-beoordeeld gebruik

In drie lidstaten was er een waarschuwing dat *“vanwege gebrek aan ervaring meer voorzichtigheid is geboden bij ernstige lever- of nieraandoeningen”*. De verwijzing naar patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leveraandoeningen werd uit deze rubriek geschrapt en in rubriek 4.2 opgenomen.

Gelijktijdige behandeling en blootstelling aan UV

De vergunninghouder stelde voor om *plaatselijk* uit het volgende te schrappen: *“Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van andere plaatselijk of systemisch toegediende psoriasisgeneesmiddelen of met fotherapie”*.

In het onderzoek MBL 0404 FR, dat voor de ontwikkeling van Daivobet-gel is uitgevoerd, werd gekeken naar de respons van de bijniere op adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en de resultaten ervan werden in de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-gel opgenomen. In het onderzoek MBL 0404 FR werd ook gekeken naar de systemische effecten van het gecombineerde gebruik van Daivobet-gel (gebruikt op de hoofdhuid) en Daivobet-zalf (gebruikt op het lichaam) bij patiënten met psoriasis vulgaris in deze gebieden. Patiënten met psoriasis vulgaris hebben vaak laesies op zowel de hoofdhuid als het lichaam. Er werden ook andere onderzoeksresultaten ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid van Daivobet-zalf op het lichaam (MCB 9802 INT en MCB 9904 INT). De patiënten in deze onderzoeken mochten ook andere topische geneesmiddelen voor psoriasis op de hoofdhuid gebruiken. De vergunninghouder stelde voor om gedetailleerde informatie van de genoemde onderzoeken aan de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken toe te voegen.

Het CHMP achtte het aanvaardbaar dat er bij de onderzoeken ter ondersteuning van de gel- en de zalfformuleringen gelijktijdige geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis op respectievelijk het lichaam en de hoofdhuid werden toegestaan. Bij de beoordeling van de gel en psoriasis op de hoofdhuid waren andere behandelingen voor psoriasis op het lichaam toegestaan. Bij de beoordeling van de zalf en psoriasis op het lichaam waren andere behandelingen voor psoriasis op het gezicht en de hoofdhuid toegestaan.

Het bleek inderdaad dat er geen ervaring was met het gecombineerde gebruik van Daivobet en andere topische behandelingen op hetzelfde gebied en daarom keurde het CHMP de volgende zin goed: *“Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel op de hoofdhuid. Daivobet-zalf voor psoriasislaesies op het lichaam is gebruikt in combinatie met Daivobet-gel voor psoriasislaesies op de hoofdhuid, maar er is geen ervaring met de combinatie van Daivobet met andere topische psoriasisgeneesmiddelen op hetzelfde behandelingsgebied of andere, systemisch toegediende psoriasisgeneesmiddelen of met fotherapie.”*

In één lidstaat was de tekst *“Tijdens de behandeling met Daivobet-zalf wordt artsen aanbevolen om patiënten te adviseren overmatige blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht te beperken of te vermijden. Topisch calcipotriol mag uitsluitend met UV-straling worden gebruikt als de arts en de patiënt vinden dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.3)”* niet in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen. Deze aanbeveling is gebaseerd op niet-klinische gegevens omtrent foto(co)carcinogeniteit. Op basis van postmarketinggegevens lijkt het standaardgebruik van calcipotriol gevolgd door gemiddelde of standaardblootstelling aan UV niet te leiden tot een bijzonder risico voor patiënten die calcipotriol gebruiken. Het CHMP vond deze aanbeveling relevant en afdoende voor de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken.

Rubriek 4.6 - Zwangerschap en borstvoeding

De formulering in de nationale samenvattingen van de productkenmerken van een aantal lidstaten kwam grotendeels overeen met die van de procedure van wederzijdse erkenning. Het CHMP keurde de geharmoniseerde tekst in deze rubriek goed.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De vergunninghouder stelde een geharmoniseerde tekst voor, die opgesteld is overeenkomstig de tekst die ook is gebruikt bij de procedure van wederzijdse erkenning, zij het met enkele wijzigingen. Het CHMP was het eens met het voorstel van de vergunninghouder aangaande de toevoeging van *Reboundeffect* zoals vermeld in rubriek 4.4 en keurde het volgende goed: *“Na beëindiging van de behandeling is er reboundeffect gemeld, maar de frequentie hiervan is niet bekend.”*

De tekst *“invloed op de beheersing van het metabolisme bij diabetes mellitus”* is ook door het CHMP goedgekeurd als bijwerking van betamethasondipropionaat overeenkomstig de verwijzing uit rubriek 4.4.

In één samenvatting van de productkenmerken werden de bijwerkingen niet naar SOC (systeem/orgaanklasse) volgens het MedDRA ingedeeld, zoals aanbevolen in het EU-richtsnoer voor samenvattingen van de productkenmerken. Ten slotte werd de mogelijkheid van meer frequente systemische effecten *“bij occlusie”* niet vermeld. *“Penetratie door het stratum corneum wordt bij occlusie verhoogd”* werd ook toegevoegd om de clinicus van deze mogelijkheid bewust te maken. Eén samenvatting van de productkenmerken bevatte niet: *“Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek en postmarketinggebruik zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen pruritus, huiduitslag en brandend gevoel van de huid. Soms voorkomende bijwerkingen zijn pijn of irritatie van de huid, dermatitis, erytheem, exacerbatie van psoriasis, folliculitis en pigmentveranderingen op de plaats van aanbrenging. Psoriasis pustulosa is een zeldzame bijwerking.”* De vergunninghouder vond dat de

toevoeging van deze informatie de clinicus een nuttige, korte samenvatting van de herkomst van de gegevens in deze rubriek en de minder vaak voorkomende bijwerkingen van Daivobet-zalf zou geven. Het CHMP merkte op dat de door de vergunninghouder voorgestelde veranderingen de huidige veiligheidservaring weerspiegelen.

Rubriek 4.9 – Overdosering

De formulering in de nationale samenvattingen van de productkenmerken van een aantal lidstaten kwam grotendeels overeen met die van de procedure van wederzijdse erkenning.

In twee lidstaten bevatte de samenvatting van de productkenmerken niet de informatie over spontane meldingen van overdosering met Daivobet-zalf. De vergunninghouder vond het nuttig om het volgende toe te voegen: *“Er is gemeld dat door onjuist gebruik één patiënt met hevige erythroderme psoriasis die gedurende 5 maanden met 240 g Daivobet-zalf per week was behandeld (wat overeenkomt met een dagelijkse dosis van ongeveer 34 g – de aanbevolen maximale dosis is 15 g per dag) na abrupt stoppen met de behandeling het syndroom van Cushing en psoriasis pustulosa ontwikkelde.”*

Het CHMP vond de toevoeging van de informatie over onjuist gebruik van Daivobet nuttig en gepast en achtte overige wijzigingen aanvaardbaar.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Calcipotriol is een analogon van vitamine D. In-vitrogegevens geven aan dat calcipotriol de differentiatie van keratinocyten opwekt en de proliferatie ervan onderdrukt. Dit is de voorgestelde basis voor de werking ervan bij psoriasis.

De formulering in de nationale samenvattingen van de productkenmerken van een aantal lidstaten kwam grotendeels overeen met die van de procedure van wederzijdse erkenning.

In sommige lidstaten werd betamethasondipropionaat beschreven als een *“glucocorticoïde dat de algemene kenmerken van corticosteroiden vertoont”*. Deze beschrijving is algemener dan in de samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning: *“Net als andere topische corticosteroiden heeft betamethasondipropionaat ontstekingsremmende, antipruritische, vasoconstrictieve en immunosuppressieve eigenschappen, zonder echter de onderliggende aandoening te genezen.”* Goedkeuring van de voorgestelde tekst zou klinici extra nuttige informatie verschaffen omtrent de specifieke werking van het corticosteroïdebestanddeel van Daivobet-zalf. De farmacotherapeutische groep *“Net als andere topische corticosteroiden”* is ook toegevoegd. Dit is in overeenstemming met de bij de gedecentraliseerde procedure goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-gel.

Het CHMP heeft de vergunninghouder om opheldering gevraagd omtrent de bijwerkingen die mogelijk door langetermijngebruik van corticosteroiden wordt veroorzaakt. De vergunninghouder stelde de volgende wijziging in rubriek 5.1 voor: *“Bij een veiligheidsonderzoek onder 634 psoriasispatiënten werd gekeken naar herhaalde kuren met Daivobet-zalf die zo nodig eenmaal daags werd gebruikt, ofwel op zichzelf ofwel afgewisseld met Daivonex gedurende maximaal 52 weken, in vergelijking met alleen Daivonex gedurende 48 weken na een aanvankelijke kuur met Daivobet-zalf. Bijwerkingen werden gemeld bij 21,7 % van de patiënten in de Daivobet-zalfgroep, 29,6 % in de groep met afwisselend Daivobet-zalf en Daivonex, en 37,9 % in de Daivonex-groep. De bijwerkingen die bij meer dan 2 % van de patiënten in de Daivobet-zalfgroep werden gemeld, waren pruritus (5,8 %) en psoriasis (5,3 %). Mogelijk door langetermijngebruik van corticosteroiden veroorzaakte bijwerkingen (bv. huidatrofie, folliculitis, depigmentatie, furunkel en purpura) werden bij 4,8 % van de patiënten in de Daivobet-zalfgroep, 2,8 % in de groep met afwisselend Daivobet-zalf en Daivonex en 2,9 % in de Daivonex-groep gemeld.”*

Zoals beschreven in rubriek 4.4 is er informatie opgenomen omtrent de resultaten uit een klinisch onderzoek, MBL 0404 FR, waarbij de respons van de bijniere op adrenocorticotroop hormoon (ACTH) werd bepaald.

Ter verduidelijking keurde het CHMP het volgende goed: *“De respons van de bijniere op ACTH werd bepaald door het meten van de cortisolspiegels in het serum van patiënten met hevige psoriasis op zowel de hoofdhuid als het lichaam die maximaal 106 g per week van een combinatie van Daivobet-gel en Daivobet-zalf gebruikten. Er werd een onduidelijke afname van cortisolrespons 30 minuten na provocatie met ACTH waargenomen bij 5 op de 32 patiënten (15,6 %) na vier weken behandeling en bij 2 van de 11 patiënten (18,2 %) die de behandeling acht weken volgden. In alle gevallen waren de cortisolspiegels in het serum 60 minuten na provocatie met ACTH normaal. Bij deze patiënten werden geen aanwijzingen gevonden voor een verandering in het calciummetabolisme. Met betrekking tot HPA-suppressie levert dit onderzoek dus bewijs dat zeer hoge doses van Daivobet-gel en -zalf een zwak effect op de HPA-as kunnen hebben.”*

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

Voorgestelde tekst: *“Klinische onderzoeken met radioactief gelabelde zalf geven aan dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit Daivobet-zalfformulering minder dan 1 % van de dosis (2,5 g) is wanneer deze gedurende 12 uur op normale huid (625 cm²) is aangebracht. Toepassing op psoriasisplaques en onder occlusief verband kan de absorptie van topische corticosteroiden verhogen.*

Na systemische blootstelling worden beide werkzame bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – snel en in hoge mate gemetaboliseerd. De belangrijkste uitscheidingsweg voor calcipotriol is via de ontlasting (ratten en minivarkens) en voor betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Onderzoeken naar weefseldistributie met radioactief gelabeld calcipotriol en betamethasondipropionaat bij ratten toonden aan dat respectievelijk de nieren en de lever het hoogste radioactiviteitsniveau hadden.”

Deze voorgestelde tekst is identiek aan de huidige samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning, behalve het volgende:

Zoals beschreven in rubriek 4.4 is de informatie omtrent de farmacokinetische resultaten uit een klinisch onderzoek, MBL 0404 FR, als volgt opgenomen: “De gehalten aan calcipotriol en betamethasondipropionaat waren lager dan de ondergrens voor kwantificering in alle bloedmonsters van de 34 patiënten die gedurende vier of acht weken met zowel Daivobet-gel als Daivobet-zalf werden behandeld voor hevige psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam. Eén metaboliet van calcipotriol en één metaboliet van betamethasondipropionaat waren in enkele patiënten kwantificeerbaar.”

De formulering in de nationale samenvattingen van de productkenmerken van diverse lidstaten kwam grotendeels overeen met die van de procedure van wederzijdse erkenning.

In drie lidstaten was de samenvatting van de productkenmerken algemener en bevatte deze geen onderzoeksresultaten. De door de vergunninghouder voorgestelde tekst gaf de clinicus meer specifieke informatie omtrent de beschikbare farmacokinetische gegevens.

Eén samenvatting van de productkenmerken bevatte geen informatie omtrent de mogelijkheid van verhoogde absorptie van topische steroïden onder occlusieveverbanden. Penetratie door het stratum corneum wordt bij occlusie verhoogd en daarom zou de toevoeging van deze informatie de clinicus van deze mogelijkheid bewust maken.

Het CHMP vond het voorstel van de vergunninghouder gepast en aanvaardbaar en keurde de geharmoniseerde formulering in deze rubriek goed.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De door de vergunninghouder voorgestelde geharmoniseerde tekst kwam overeen met de samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning. In een aantal lidstaten is na de uitkomst van de nationale procedures echter een alternatieve tekst opgenomen. Deze tekst was oorspronkelijk door de vergunninghouder voorgesteld als onderdeel van een type II-wijziging voor het bijwerken van de samenvatting van de productkenmerken volgend op de resultaten van twee niet-klinische onderzoeken, een carcinogeniteitsonderzoek en een foto(co)carcinogeniteitsonderzoek.

Het CHMP merkte op dat volgens het richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken de bevindingen van het niet-klinisch onderzoek, het carcinogeniteitsonderzoek en het foto(co)carcinogeniteitsonderzoek in beknopte en kwalitatieve termen dienen te worden beschreven. De vergunninghouder antwoordde dat hij de voorkeur geeft aan de uitgebreide beschrijving van de onderzoeken omdat de resultaten ervan aangeven dat UV-straling in een verkorte tijd de vorming van huidtumoren in mannelijke muizen opwekt. Soortgelijke bijwerkingen werden niet in klinische onderzoeken waargenomen.

De informatie werd daarom beschouwd als relevant voor de voorschrijvend arts bij het herkennen van het veiligheidsprofiel van Daivobet-zalf en bij het ondersteunen van voorzorgsmaatregelen die zijn opgenomen in andere relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, zoals rubriek 4.4.

Het CHMP vond het niet nodig om de details van het fotocarcinogeniteitsonderzoek te verschaffen en keurde het volgende goed: *“Foto(co)carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen geven aan dat calcipotriol het effect van UV-straling bij het opwekken van huidtumoren kan verhogen.”*

DAIVOBET-GEL

Voor de samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-gel waren er geen belangrijke updates nodig overeenkomstig de goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken voor Daivobet-zalf (procedure van wederzijdse erkenning).

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De vergunninghouder stelde een geharmoniseerde tekst voor overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken van de gedecentraliseerde procedure met enkele wijzigingen. De tekst “*invloed op de beheersing van het metabolisme bij diabetes mellitus*” is toegevoegd aan de bijwerkingen van betamethasondipropionaat, zoals reeds in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken van de gedecentraliseerde procedure is vermeld.

Het CHMP vond de voorgestelde wijzigingen gepast en aanvaardbaar.

Kwaliteitsmodule

De kwaliteitsmodule voor Daivobet-zalf is ook beoordeeld en de harmonisatie ervan is door het CHMP goedgekeurd. De harmonisatie van de kwaliteitsmodule was aan het begin van deze verwijzingsprocedure door de vergunninghouder aangevraagd.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- het voorwerp van de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter was;
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Daivobet en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

N.B.: Deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluitertekst is de versie die geldig was ten tijde van de Commissiebeslissing.

Na de Commissiebeslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in overleg met de Reference Member State, de productinformatie aanpassen naar gelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluitertekst niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daivobet en verwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g zalf
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf.
Gebroken wit tot geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Daivobet zalf dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plaatsen. De aanbevolen behandelingsduur is 4 weken. Er is ervaring met herhaalde behandelingen met Daivobet gedurende tot 52 weken. Als het nodig is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na 4 weken, dan kan de behandeling worden voortgezet na medische evaluatie en onder regelmatig medisch toezicht.

Als calcipotriol bevattende medicijnen worden gebruikt, dan mag de maximale dosis per dag niet meer zijn dan 15 g. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol bevattende producten mag niet groter zijn dan 30 % (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en effectiviteit van Daivobet zalf bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Daivobet zalf bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

Daivobet zalf is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa.

Door de aanwezigheid van calcipotriol is Daivobet zalf gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme.

Door de aanwezigheid van een corticosteroïd is Daivobet zalf gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes: virale (b.v. herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose of syfilis, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera, wonden, peri-anale en genitale jeuk.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem

Daivobet zalf bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden moet worden vermeden. Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroïden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroïden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusieve verbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroïden verhoogt. Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken of op slijmvliezen of in huidplooiën moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroïden verhoogt (zie rubriek 4.8).

In een studie met patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op de hoofdhuid als op het lichaam, die een combinatie gebruikten van hoge doses Daivobet gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Daivobet zalf (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) challenge na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Effecten op het calciummetabolisme

Omdat de zalf calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert snel wanneer met de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men het advies met betrekking tot calcipotriol opvolgt. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet vermeden worden (zie rubriek 4.2).

Lokale bijwerkingen

De huid van het gezicht en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroïden. Dit middel moet niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen. De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van dit middel, om toepassing en onbedoelde overbrenging op het gezicht, de mond en de ogen te vermijden. De handen moeten na elke gebruik worden gewassen om onbedoelde overbrenging naar deze lichaamsdelen te voorkomen.

Gelijktijdige huidinfecties

Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Echter, wanneer de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroïden worden stopgezet.

Stoppen met de behandeling

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

Langdurig gebruik

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

Niet onderzocht gebruik

Er is geen ervaring met het gebruik van Daivobet zalf bij de behandeling van psoriasis guttata.

Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling

Er is geen ervaring met het gebruik van dit product op de hoofdhuid. Daivobet zalf voor psoriasisplekken op het lichaam is gebruikt in combinatie met Daivobet gel voor psoriasisplekken op de hoofdhuid, maar er is geen ervaring met het combineren van Daivobet met andere lokale anti-psoriasis middelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fotherapie.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Daivobet zalf bij zwangere vrouwen. In dierproeven met glucocorticoïden werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies waarbij vrouwen met corticosteroïden werden behandeld tijdens de zwangerschap, werden geen congenitale afwijkingen gezien bij de zuigelingen. Het risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Daivobet zalf uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Tot op heden werden meer dan 2500 patiënten in studies met Daivobet zalf geïnccludeerd en er is aangetoond dat ongeveer 10% van de patiënten een niet-ernstige bijwerking zal ondervinden. Deze reacties zijn doorgaans mild en omvatten vooral diverse huidreacties zoals huiduitslag, pruritus en een branderig gevoel van de huid. Psoriasis pustulosa werd zelden gerapporteerd. Een rebound effect na het staken van de behandeling is gerapporteerd, maar de frequentie hiervan is niet bekend.

Gebaseerd op gegevens uit klinische studies en het gebruik na de commercialisering zijn de volgende bijwerkingen gevonden voor Daivobet zalf.

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

De volgende termen worden gebruikt om de frequenties van bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100, < 1/10$

Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

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

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Jeuk Huiduitslag Branderig gevoel van de huid
Soms	Verergering van psoriasis Pijn of irritatie van de huid Dermatitis Erytheem Folliculitis Pigmentatieveranderingen op de toedieningsplaats
Zelden	Psoriasis pustulosa
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Rebound effect – beschreven in rubriek 4.4

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

Calcipotriol:

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

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

Betamethason (als dipropionaat)

Lokale reacties kunnen voorkomen na topisch gebruik, vooral tijdens langdurige behandeling, zoals huidatrofie, telangiëctasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloïd milia. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

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

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoeveelheden groter dan de aanbevolen dosis kan leiden tot verhoogde serum calciumspiegels, die zich snel normaliseren wanneer de behandeling wordt stopgezet.

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Calcipotriol is een vitamine D derivaat. In vitro gegevens wijzen er op dat calcipotriol de celdifferentiatie induceert en de proliferatie van de keratinocyten onderdrukt. Deze effecten vormen waarschijnlijk de basis van de werking bij psoriasis.

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

In een veiligheidsstudie bij 634 psoriasis patiënten werden herhaalde behandelingen met Daivobet zalf eenmaal daags naar behoefte onderzocht, ofwel alleen ofwel afgewisseld met Daivonex, gedurende een periode tot 52 weken, in vergelijking met Daivonex alleen gedurende 48 weken na een initiële behandeling met Daivobet zalf. Bijwerkingen werden gemeld bij 21,7 % van de patiënten in de Daivobet groep, 29,6 % in de Daivobet/Daivonex alternatie groep en 37,9 % in de Daivonex groep. De bijwerkingen die gemeld werden bij meer dan 2 % van de patiënten in de Daivobet groep waren pruritus (5,8 %) en psoriasis (5,3 %). Bijwerkingen van belang die mogelijk gerelateerd zijn met langdurig gebruik van corticosteroiden (bv huidatrofie, folliculitis, depigmentatie, furunkel en purpura) werden gemeld bij 4,8 % van de patiënten in de Daivobet groep, 2,8 % in de Daivobet/Daivonex afwisselingsgroep en 2,9 % in de Daivonex groep.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische studies met radiogemerkt zalf hebben aangetoond dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit Daivobet zalf minder dan 1 % van de dosis (2,5 g) bedraagt, wanneer aangebracht op een normale huid (625 cm²), gedurende 12 uur. Het aanbrengen op psoriasis plaques en

onder occlusieve verbanden kan de absorptie van lokale corticosteroiden verhogen. Absorptie door beschadigde huid is ongeveer 24 %.

Beide actieve bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – worden na systemische blootstelling snel en grotendeels gemetaboliseerd. Eiwitbinding is ongeveer 64 %. De plasma eliminatie halfwaardetijd na intraveneuze toediening is 5-6 uur. Vanwege de vorming van een depot in de huid, is de eliminatie na dermale applicatie in de orde van dagen. Betamethason wordt vooral in de lever gemetaboliseerd, maar ook in de nieren tot glucuronide en sulfaat esters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minipigs) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gemerkte calcipotriol en betamethasondipropionaat in ratten, toonden respectievelijk aan dat in de lever en in de nieren het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Een dermale carcinogeniteitsstudie bij muizen toonde geen bijzondere risico's aan voor de mens.

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

Met betamethasondipropionaat werden geen carcinogeniteits- of fotocarcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Polyoxypropyleen-15-stearyl ether
All-rac- α -tocopherol
Witte vaseline

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: 1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/epoxyphenol tubes met polyethyleen schroefdop.

Grootte van de tubes: 3 (monster), 15, 30, 60, 100 en 120 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daivobet en verwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g gel
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof: 160 microgram butylhydroxytolueen/g gel

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een vrijwel transparante, kleurloze tot licht crèmekleurige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Bij gebruik op de hoofdhuid

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

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en effectiviteit van Daivobet gel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Daivobet gel bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het flesje moet worden geschud voor gebruik en Daivobet gel moet worden aangebracht op het aangedane oppervlak. Daivobet gel mag niet rechtstreeks in het gezicht of in de ogen worden aangebracht. De handen moeten gewassen worden na gebruik. Om een optimaal effect te bereiken, is het niet aanbevolen direct na het aanbrengen van Daivobet gel te douchen, te baden of om het haar te wassen in het geval van behandeling van de hoofdhuid. Daivobet gel dient gedurende de nacht of de dag op de huid te blijven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

Daivobet gel is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa.

Door de aanwezigheid van calcipotriol is Daivobet gel gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme.

Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Daivobet gel gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes: virale (b.v. herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose of syfilis, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera, wonden, peri-anale en genitale jeuk.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem

Daivobet gel bevat een sterk werkzaam klasse III steroid en gelijktijdig gebruik met andere steroiden moet worden vermeden. Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusieve verbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken of op slijmvliezen of in huidplooien moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt (zie rubriek 4.8).

In een studie met patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op de hoofdhuid als op het lichaam, die een combinatie gebruikten van hoge doses Daivobet gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Daivobet zalf (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) challenge na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Effecten op het calciummetabolisme

Omdat de gel calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert snel wanneer met de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men het advies met betrekking tot calcipotriol opvolgt. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet vermeden worden (zie rubriek 4.2).

Lokale bijwerkingen

De huid van het gezicht en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit middel moet niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen. Soms voorkomende lokale bijwerkingen (zoals irritatie van het oog of de gezichtshuid) werden bemerkt nadat het middel onbedoeld was aangebracht in het gezicht, in de ogen of op de conjunctiva (zie rubriek 4.8 en 5.1). De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van dit middel, om toepassing en onbedoelde overbrenging op het gezicht, de mond en de ogen te vermijden. De handen moeten na elke gebruik worden gewassen om onbedoelde overbrenging naar deze lichaamsdelen te voorkomen.

Gelijktijdige huidinfecties

Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Echter, wanneer de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroïden worden stopgezet.

Stoppen met de behandeling

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

Langdurig gebruik

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

Niet onderzocht gebruik

Er is geen ervaring met het gebruik van Daivobet gel bij de behandeling van psoriasis guttata.

Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling

Daivobet zalf voor psoriasisplekken op het lichaam is gebruikt in combinatie met Daivobet gel voor psoriasisplekken op de hoofdhuid, maar er is geen ervaring met het combineren van Daivobet met andere lokale anti-psoriasis middelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fotherapie.

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

Bijwerkingen vanwege hulpstoffen

Daivobet gel bevat butylhydroxytolueen (E321). Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Daivobet gel bij zwangere vrouwen. In dierproeven met glucocorticoïden werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies waarbij vrouwen met corticosteroïden werden behandeld tijdens de zwangerschap, werden geen congenitale afwijkingen gezien bij de zuigelingen. Het risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Daivobet gel uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Tot nu toe hebben meer dan 4700 patiënten aan het klinische studieprogramma voor Daivobet gel deelgenomen, van wie er meer dan 2100 zijn behandeld met Daivobet gel. Ongeveer 8% van de patiënten behandeld met Daivobet gel ondervond een niet-ernstige bijwerking.

Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild en omvatten vooral diverse huidreacties waarvan pruritus het vaakst voorkomt.

Gebaseerd op gegevens uit klinische studies en het gebruik na de commercialisering zijn de volgende bijwerkingen gevonden voor Daivobet gel.

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

De volgende termen worden gebruikt om de frequenties van bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100, < 1/10$

Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

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

Oogaandoeningen	
Soms	Irritatie van het oog
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Pruritus
Soms	Verergering van psoriasis Branderig gevoel van de huid Pijn of irritatie van de huid Folliculitis Dermatitis Erytheem Acne Droge huid Huiduitslag Pustulaire huiduitslag

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

Calcipotriol:

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

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

Betamethason (als dipropionaat)

Lokale reacties kunnen voorkomen na topisch gebruik, vooral tijdens langdurige behandeling, zoals huidatrofie, telangiëctasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloïd milia. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

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

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoeveelheden groter dan de aanbevolen dosis kan leiden tot verhoogde serum calciumspiegels, die zich snel normaliseren wanneer de behandeling wordt stopgezet.

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Calcipotriol is een vitamine D derivaat. In vitro gegevens wijzen er op dat calcipotriol de celdifferentiatie induceert en de proliferatie van de keratinocyten onderdrukt. Deze effecten vormen waarschijnlijk de basis van de werking bij psoriasis.

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

De respons van de bijnierschors op ACTH werd bepaald door het serum cortisol gehalte te meten in patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op het lichaam als op de hoofdhuid. Zij gebruikten tot 106 g per week gecombineerd Daivobet gel en Daivobet zalf. Een lichte afname van de cortisol respons 30 minuten na de ACTH test werd gezien in 5 van de 32 patiënten (15,6 %) na een behandeling van 4 weken en in 2 van de 11 patiënten (18,2 %) die hun behandeling gedurende 8 weken hadden voortgezet. In alle gevallen waren de serum cortisol spiegels weer normaal 60 minuten na de ACTH challenge-test. Er is geen bewijs voor een verandering in het calcium metabolisme gevonden in deze patiënten. Wat betreft HPA-suppressie levert deze studie daarom enig bewijs dat zeer hoge doses Daivobet gel en zalf een zwak effect op de HPA-as kunnen hebben.

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

% patiënten met afwezige of zeer milde psoriasis	Daivobet gel (n=1,108)	Betamethason dipropionaat (n=1,118)	Calcipotriol (n=558)	Gel formulering (n=136)
Week 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
Week 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Statistisch significant minder effectief dan Daivobet gel (P<0,001)

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

% patiënten met ziekte onder controle	Daivobet gel (n=126)	Betamethason dipropionaat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gel formulering (n=35)
Week 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
Week 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Statistisch significant minder effectief dan Daivobet gel (P<0,05)

Gemiddelde procentuele daling in PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betamethason dipropionaat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gel formulering (n=35)
Week 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
Week 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistisch significant minder effectief dan Daivobet gel (P<0,05)

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

% patiënten met afwezige of zeer milde psoriasis	Daivobet gel (n=207)	Daivonex lotion (n=105)

milde psoriasis		
week 8	68,6%	31,4% ¹

¹ Statistisch significant minder effectief dan Daivobet gel (P<0,001)

In een gerandomiseerde, dubbelblind lange termijn klinische studie met 873 patiënten met minimaal matig ernstige psoriasis op de hoofdhuid (volgens de IGA) werd het gebruik van Daivobet gel vergeleken met calcipotriol in de gelformulering. Beide behandelingen werden eenmaal daags toegepast, onderbroken indien gewenst, gedurende 52 weken. Bijwerkingen mogelijk gerelateerd aan het langdurig gebruik van corticosteroïden op de hoofdhuid, werden beoordeeld door een onafhankelijk, geblindeerd panel van dermatologen. Er was geen verschil in de percentages patiënten die dergelijke bijwerkingen ondervonden tussen de twee behandelingsgroepen (2,6% in de Daivobet gel groep en 3,0% in de calcipotriol groep; P=0,73). Er werden geen gevallen van huidatrofie gerapporteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling aan calcipotriol en betamethason dipropionaat uit lokaal aangebrachte Daivobet gel is vergelijkbaar met die van Daivobet zalf in ratten en minipigs. Klinische studies met radioactief gemerkte zalf hebben aangetoond dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit Daivobet zalf minder dan 1% van de dosis (2,5 g) bedraagt, wanneer aangebracht op een normale huid (625 cm²), gedurende 12 uur. Het aanbrengen op psoriasis plaques en onder oclusieve verbanden kan de absorptie van lokale corticosteroïden verhogen. Absorptie door beschadigde huid is ongeveer 24 %.

Beide actieve bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – worden na systemische blootstelling snel en grotendeels gemetaboliseerd. Eiwitbinding is ongeveer 64 %. De plasma eliminatie halfwaardetijd na intraveneuze toediening is 5-6 uur. Vanwege de vorming van een depot in de huid, is de eliminatie na dermale applicatie in de orde van dagen. Betamethason wordt vooral in de lever gemetaboliseerd, maar ook in de nieren tot glucuronide en sulfaat esters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minipigs) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gemerkte calcipotriol en betamethasondipropionaat in ratten, toonden respectievelijk aan dat in de lever en in de nieren het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Een dermale carcinogeniteitsstudie bij muizen toonde geen bijzondere risico's aan voor de mens.

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

Met betamethasondipropionaat werden geen carcinogeniteits- of fotocarcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

In studies naar de lokale verdraagbaarheid bij konijnen, veroorzaakte Daivobet gel milde tot matige huidirritatie en een milde, voorbijgaande irritatie van het oog.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Polyoxypropyleen-15-stearyl ether
Gehydrogeneerde ricinus olie
Butylhydroxytolueen (E321)
All-rac- α -tocopherol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen flesjes met een lage dichtheid polyethyleen tuit en een hoge dichtheid polyethyleen schroefdoop. De flesjes zitten in een kartonnen verpakking.
Grootte van de flesjes: 15, 30, 60, en 2 x 60 g.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Daivobet zalf in tubes van 15 g, 30 g en 60 g, 100 g of 120 g

De tekst voor de buitenverpakking (doosje) en de primaire verpakking (tube) is hetzelfde, behalve waar is aangegeven dat het alleen het doosje of de tube betreft.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[Nationaal te implementeren]

Daivobet en verwante namen (zie Bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g zalf

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Calcipotriol/betamethason

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Vloeibare paraffine, all-rac- α -tocopherol, polyoxypropyleen-15-stearyl ether, witte vaseline

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

Verpakkingsgrootten

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Doosje: Houdbaarheid na eerste opening: 1 jaar

Doosje: Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Doosje voor de 15 g, 30 g, 60 g, 100 g of 120 g verpakkingsgrootte

[nationaal te implementeren]

Daivobet 50 microgram/0,5 mg/g, zalf

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Daivobet zalf in tubes van 3 g

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[Nationaal te implementeren]

Daivobet en verwante namen (zie Bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g zalf

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Calcipotriol/betamethason

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Vloeibare paraffine, all-rac- α -tocopherol, polyoxypropyleen-15-stearyl ether, witte vaseline

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

Verpakkingsgrootten

3 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 1 jaar

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Doosje voor de 3 g verpakkingsgrootte

[nationaal te implementeren]

Daivobet zalf

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD, TUBE

Daivobet zalf in tubes van 3 g

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

[Nationaal te implementeren]

Daivobet en verwante namen (zie Bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g zalf

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Calcipotriol/betamethason

Cutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Daivobet gel in flesjes van 15 g, 30 g en 60 g

De tekst voor de buitenverpakking (doosje) en de primaire verpakking (flesje) is hetzelfde, behalve waar is aangegeven dat het alleen het doosje of het flesje betreft.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[Nationaal te implementeren]

Daivobet en verwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g gel

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

calcipotriol/betamethason

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Vloeibare paraffine, polyoxypropyleen-15-stearyl ether, gehydrogeneerde ricinus olie, butylhydroxytolueen (E321), all-rac- α -tocopherol

Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel

Tekst op het flesje:

15 g

30 g

60 g

Tekst op het doosje:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (voor verpakkingen die twee flesjes van 60 g bevatten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het flesje schudden voor gebruik.

Niet op het gezicht of in de ogen aanbrengen.

Handen wassen na gebruik.

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

Cutaan gebruik.

Uitwendig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Flesje: Lot/EXP – zie bodem van het flesje
Na eerste opening: 3 maanden houdbaar

Doosje: Lot/EXP – zie bodem van het doosje
Na eerste opening: 3 maanden houdbaar

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast bewaren. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Tekst op het flesje: Lot/EXP – zie bodem van het flesje

-

Tekst op het karton: Lot/EXP – zie bodem van het doosje

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]
Op het doosje: Daivobet gel

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Daivobet en verwante namen (zie Bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g zalf

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
calcipotriol/betamethason

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Daivobet zalf wordt gebruikt op de huid voor de behandeling van plaque psoriasis (psoriasis vulgaris) bij volwassenen. Psoriasis wordt veroorzaakt doordat uw huidcellen te snel worden geproduceerd. Dit veroorzaakt roodheid, schilfering en verdikking van de huid.

Daivobet zalf bevat calcipotriol en betamethason. Calcipotriol helpt om de groeisnelheid van de huidcellen te normaliseren en betamethason werkt ontstekingsremmend.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor calcipotriol, betamethason of voor één van de andere bestanddelen van Daivobet
- als u problemen heeft met de calciumspiegels in uw lichaam (raadpleeg uw arts)
- als u bepaalde vormen van psoriasis hebt zoals psoriasis erythrodermie, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa (raadpleeg uw arts).

Daivobet bevat een sterk werkzaam steroïd, gebruik het daarom NIET op huid die aangetast is door:

- infecties veroorzaakt door virussen (bv. herpes of waterpokken)
- infecties veroorzaakt door schimmels (bv. voetschimmel of ringworm)
- infecties veroorzaakt door bacteriën
- infecties veroorzaakt door parasieten (bv. schurft)
- tuberculose (TB) of syfilis
- peri-orale dermatitis (rode uitslag rond de mond)
- dunne huid, kwetsbare aders, huidstriemen
- ichthyosis (droge huid met visschubben)
- acne (jeugdpuistjes)
- rosacea (ernstig blozen of roodheid van de gezichtshuid)
- zweren of huidwonden
- jeuk aan de anus of genitaliën (geslachtsorganen)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts/verpleegkundige/apotheker voor u dit product gebruikt wanneer:

- u andere geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden bevatten omdat u hiervan bijwerkingen kunt krijgen
- u dit geneesmiddel langere tijd hebt gebruikt en van plan bent ermee op te houden (omdat het risico bestaat dat de psoriasis verergert of terugkeert wanneer er plotseling met het gebruik van steroïden wordt gestopt)
- u diabetes mellitus hebt (suikerziekte) omdat uw bloedsuiker/glucosepeil kan worden beïnvloed door het steroïd
- er een huidinfectie optreedt, omdat het nodig kan zijn de behandeling te stoppen
- als u een bepaalde vorm van psoriasis hebt genaamd psoriasis guttata
- als u een ernstige nier- of leverziekte heeft.

Speciale waarschuwingen

- Vermijd gebruik op meer dan 30% van uw lichaam en gebruik niet meer dan 15 gram per dag
- Vermijd gebruik onder zwachtels of verband omdat dit de absorptie van het steroïd bevordert
- Vermijd gebruik op grote aangedane plekken of in huidplooiën (liezen, oksels, onder de borsten) omdat dit de absorptie van het steroïd bevordert.
- Vermijd gebruik op het gezicht of de genitaliën (geslachtsorganen) omdat deze zeer gevoelig zijn voor steroïden
- Vermijd overdadige blootstelling aan de zon, overdadig gebruik van het solarium of andere vormen van lichttherapie.

Kinderen

Daivobet wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daivobet nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Daivobet niet indien u zwanger bent (of zwanger zou kunnen zijn) of wanneer u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u hiervoor eerst toestemming heeft gegeven. Als uw dokter ermee ingestemd heeft dat u borstvoeding geeft, wees voorzichtig en breng Daivobet dan niet aan op de borsten.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waar moet Daivobet worden aangebracht: cutaan gebruik.

Instructies voor correct gebruik

- Gebruik alleen op de psoriasisplekken en niet op andere gedeelten van de huid die niet door psoriasis aangetast zijn.
- Verwijder de dop en controleer of de verzegelde afsluiting intact is voordat u de zalf voor de eerste keer gebruikt
- Om de verzegeling te verbreken kunt u het puntige staafje achterin de dop gebruiken
- Druk de zalf op een schone vinger

- Wrijf de zalf zachtjes op uw huid op de psoriasisplekken totdat de meeste zalf in de huid is opgenomen.
- De behandelde huid niet verbinden, niet strak afdekken of omwikkelen.
- Was na het aanbrengen van Daivobet zorgvuldig uw handen (behalve als u de zalf gebruikt om uw handen te behandelen). Daardoor wordt vermeden dat de zalf per ongeluk op andere lichaamsdelen (vooral het gezicht, mond en ogen) terecht komt.
- U hoeft niet bezorgd te zijn als een beetje zalf per ongeluk naast de psoriasisplekken op de onaangetaste huid terecht komt, maar veeg het af als het te ver uitgesmeerd raakt.
- Vermijd na het aanbrengen van de zalf contact met stoffen die gevoelig zijn voor vetvlekken (bv. zijde).

Duur van de behandeling

- Gebruik de zalf eenmaal per dag. Het kan prettiger zijn om de zalf 's avonds te gebruiken
- De gebruikelijke initiële behandelingsperiode bedraagt 4 weken maar uw arts kan beslissen de behandelingsperiode te wijzigen
- Uw arts kan besluiten tot een vervolgbehandeling
- Gebruik niet meer dan 15 g per dag

Indien u ook andere calcipotriol bevattende producten gebruikt mag het totaal gebruik van de calcipotriol bevattende producten niet meer dan 15 gram per dag bedragen. Het gebied dat wordt behandeld mag niet groter zijn dan 30% van het totale lichaamsoppervlak.

Wat kan ik verwachten als ik Daivobet gebruik?

De meeste patiënten hebben duidelijk resultaat na 2 weken, zelfs al is de psoriasis op dat ogenblik nog niet weg.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts indien u meer dan 15 gram per dag hebt gebruikt.

Overdadig langdurig gebruik van Daivobet kan ook problemen veroorzaken met het calcium in uw bloed, wat zich meestal normaliseert wanneer de behandeling wordt gestopt.

Het kan nodig zijn dat uw arts een bloedonderzoek uitvoert om na te gaan of het gebruik van teveel zalf geen problemen heeft veroorzaakt met het calcium in uw bloed.

Overdadig langdurig gebruik kan ook veroorzaken dat uw bijniere niet meer goed werken (de bijniere bevinden zich nabij de niere en ze produceren hormonen).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Met het gebruik van Daivobet moet worden gestopt op aanwijzing van uw arts. Het kan nodig zijn dat u geleidelijk aan ophoudt dit geneesmiddel te gebruiken, vooral als u het gedurende een lange periode hebt gebruikt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Daivobet bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ongeveer 1 op 10 personen kan bijwerkingen krijgen. Meestal zijn dit milde en tijdelijke reacties op de plaats waar de zalf wordt aangebracht.

Ernstige bijwerkingen

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd voor Daivobet
Soms (bij minder dan 1 op 100 personen):

- Het verergeren van de psoriasis. Informeer uw arts onmiddellijk indien de psoriasis verergert.

Zelden (bij minder dan 1 op 1.000 personen)

- Pustulaire psoriasis kan optreden (rode huidoppervlakte met geelachtige puistjes, komt gewoonlijk voor op handen of voeten). Indien u deze bijwerking merkt, stop dan met het gebruik van Daivobet en informeer uw arts zo spoedig mogelijk

Sommige ernstige bijwerkingen worden veroorzaakt door betamethason (een sterk werkzaam steroïd), en één van de bestanddelen van Daivobet. U moet uw arts zo snel mogelijk informeren indien één van deze ernstige bijwerkingen zich voordoet:

- Het niet naar behoren functioneren van de bijnieren. Symptomen zijn vermoeidheid, depressie en angst.
- Grauwe staar (symptomen zijn wazig zien, nachtblindheid en gevoeligheid voor licht) of een verhoogde druk in het oog (symptomen zijn pijn in het oog, rood oog, verminderd of wazig zien).
- Ontstekingen (omdat het immuunsysteem dat infecties bestrijdt onderdrukt wordt of afgezwakt is).
- Invloed op de controle van diabetes mellitus (als u suikerziekte heeft kunt u schommelingen in uw bloedsuikerspiegels krijgen)

Deze bijwerkingen verschijnen voornamelijk na langdurig gebruik, bij gebruik op huidplooien (bv. lies, oksels of onder de borsten), onder afsluitend verband of bij gebruik op grote delen van de huid.

Ernstige bijwerkingen veroorzaakt door calcipotriol

- Allergische reacties met opvallende zwelling van het gezicht of andere delen van het lichaam zoals de handen of de voeten. Zwelling van de mond/keel en ademhalingsmoeilijkheden kunnen zich voordoen. Als u een allergische reactie heeft, stop dan met het gebruik van Daivobet, informeer uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.
- Gedurende de behandeling met deze zalf kan het calciumgehalte in uw bloed of urine stijgen (meestal als er teveel zalf werd gebruikt). Symptomen van een verhoogd calciumgehalte zijn pijn in de botten, verstopping, gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken. Dit kan ernstig zijn en u moet uw arts onmiddellijk informeren. Wanneer de behandeling wordt gestopt normaliseert het calciumgehalte zich.

Minder ernstige bijwerkingen

De volgende minder ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd voor Daivobet. Als één er van lang duurt of als u er last van heeft, vertel het dan aan uw arts of verpleegkundige.

Vaak optredende bijwerkingen (bij minder dan 1 op 10 personen):

- Jeuk
- Huiduitslag
- Branderig gevoel

Soms (bij minder dan 1 op 100 personen):

- Geïrriteerde of pijnlijke huid
- Huiduitslag met huidontsteking (dermatitis)
- Roodheid van de huid veroorzaakt door vaatverwijding (erytheem)
- Ontsteking of zwelling van de haarzakjes (folliculitis)
- Huidverkleuringen op de plek waar u de zalf hebt aangebracht

Niet bekende frequentie:

- Rebound effect: verergering van symptomen/psoriasis na het stoppen van de behandeling.

Minder ernstige bijwerkingen veroorzaakt door langdurig gebruik van betamethason zijn de volgende. Informeer uw arts of verpleegkundige zo snel mogelijk indien deze optreden.

- Dunner worden van de huid
- Verschijnen van uitgezette bloedvaatjes of huidstriemen
- Gewijzigde haargroei

- Rode uitslag rond de mond (peri-orale dermatitis)
- Huiduitslag met ontsteking of zwelling (allergische contactdermatitis)
- Glimmende, bruine talgbultjes (gerstekorrels, colloïd milia)
- Depigmentatie (lichter worden van de huidskleur).

Minder ernstige bijwerkingen veroorzaakt door calcipotriol zijn de volgende

- Droge huid
- Gevoeligheid van de huid voor licht, resulterend in huiduitslag.
- Eczeem.

Als u bovenstaande of andere veranderingen in uw gezondheidstoestand bemerkt, terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, informeer dan uw arts.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C.
- De tube moet 1 jaar na de eerste opening worden weggegooid. Noteer de datum waarop u de tube voor het eerst heeft geopend op het doosje.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Calcipotriol en betamethason.

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

De andere stoffen in dit middel zijn:

- vloeibare paraffine
- all-rac- α -tocopherol
- polyoxypropyleen-15-stearyl ether
- witte zachte vaseline

Hoe ziet Daivobet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daivobet zalf is een gebroken wit- tot geelkleurige zalf in aluminium/epoxyfenol tubes met een polyethyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 15, 30, 60, 100 en 120 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

De vergunninghouder is:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

De fabrikant is:
LEO Laboratories Ltd.
Cashel Road, Dublin 12, Ireland.

Voor meer informatie over dit middel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.
[Nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Daivobet en verwante namen (zie Bijlage I) 50 microgram/0,5 mg/g gel [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren] calcipotriol/betamethason

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Daivobet wordt gebruikt voor de plaatselijke behandeling van psoriasis op de hoofdhuid bij volwassenen en voor de behandeling van milde tot matig ernstige plaque psoriasis (psoriasis vulgaris) op andere plaatsen op het lichaam bij volwassenen. Psoriasis wordt veroorzaakt doordat uw huidcellen te snel worden geproduceerd. Dit veroorzaakt roodheid, schilfering en verdikking van de huid.

Daivobet bevat calcipotriol en betamethason. Calcipotriol helpt om de groeisnelheid van de huidcellen te normaliseren en betamethason werkt ontstekingsremmend.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor calcipotriol, betamethason of voor één van de andere bestanddelen van Daivobet
- als u problemen heeft met de calciumspiegels in uw lichaam (raadpleeg uw arts)
- als u bepaalde vormen van psoriasis hebt zoals psoriasis erythrodermie, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa (raadpleeg uw arts).

Daivobet bevat een sterk werkzaam steroïd, gebruik het daarom NIET op huid die aangetast is door:

- infecties veroorzaakt door virussen (bv. herpes of waterpokken)
- infecties veroorzaakt door schimmels (bv. voetschimmel of ringworm)
- infecties veroorzaakt door bacteriën
- infecties veroorzaakt door parasieten (bv. schurft)
- tuberculose (TB) of syfilis
- peri-orale dermatitis (rode uitslag rond de mond)
- dunne huid, kwetsbare aders, huidstriemen
- ichthyosis (droge huid met visschubben)
- acne (jeugdpuistjes)
- rosacea (ernstig blozen of roodheid van de gezichtshuid)
- zweren of huidwonden

- jeuk aan de anus of genitaliën (geslachtsorganen)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts/verpleegkundige/apotheker voor u dit middel gebruikt wanneer:

- u andere geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden bevatten omdat u hiervan bijwerkingen kunt krijgen
- u dit geneesmiddel langere tijd hebt gebruikt en van plan bent ermee op te houden (omdat het risico bestaat dat de psoriasis verergert of terugkeert wanneer er plotseling met het gebruik van steroïden wordt gestopt)
- u diabetes mellitus hebt (suikerziekte) omdat uw bloedsuiker/glucosepeil kan worden beïnvloed door het steroïd
- er een huidinfectie optreedt, omdat het nodig kan zijn de behandeling te stoppen
- als u een bepaalde vorm van psoriasis hebt genaamd psoriasis guttata
- als u een ernstige nier- of leverziekte heeft.

Speciale waarschuwingen

- Vermijd gebruik op meer dan 30% van uw lichaam en gebruik niet meer dan 15 gram per dag
- Vermijd gebruik onder een badmuts, zwachtels of verband omdat dit de absorptie van het steroïd bevordert
- Vermijd gebruik op grote aangedane plekken of in huidplooiën (liezen, oksels, onder de borsten) omdat dit de absorptie van het steroïd bevordert.
- Vermijd gebruik op het gezicht of de genitaliën (geslachtsorganen) omdat deze zeer gevoelig zijn voor steroïden
- Vermijd overdadige blootstelling aan de zon, overdadig gebruik van het solarium of andere vormen van lichttherapie.

Kinderen

Daivobet wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daivobet nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Daivobet niet indien u zwanger bent (of zwanger zou kunnen zijn) of wanneer u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u hiervoor eerst toestemming heeft gegeven. Als uw dokter ermee ingestemd heeft dat u borstvoeding geeft, wees voorzichtig en breng Daivobet dan niet aan op de borsten.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Daivobet bevat butylhydroxytolueen (E321). Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waar moet Daivobet worden aangebracht: Cutaan gebruik.

Instructies voor correct gebruik

- Gebruik alleen op de psoriasisplekken en niet op andere gedeelten van de huid die niet door psoriasis aangetast zijn.
- Schud het flesje voor gebruik en verwijder het dopje.
- Druk een beetje gel op een schone vinger of direct op de psoriasisplek.
- Breng Daivobet aan op de aangedane huid met de vingertoppen en wrijf het zachtjes uit totdat de psoriasisplek geheel is bedekt met een dun laagje gel.
- Het behandelde gedeelte niet verbinden, niet strak afdekken of omwikkelen.
- Was na het aanbrengen van Daivobet zorgvuldig uw handen. Daardoor wordt vermeden dat de gel per ongeluk op andere lichaamsdelen (vooral het gezicht, mond en ogen) terecht komt.
- U hoeft niet bezorgd te zijn als een beetje gel per ongeluk naast de psoriasisplekken op de onaangetaste huid terecht komt, maar veeg het af als de gel te ver uitgesmeerd raakt.
- Vermijd na het aanbrengen van de gel contact met stoffen die gevoelig zijn voor vetvlekken (bv. zijde).

Als u psoriasis op de hoofdhuid heeft

- Voordat u Daivobet op de hoofdhuid aanbrengt, moet u eerst uw haar kammen om eventuele losse schilfers te verwijderen. Houd uw hoofd schuin om er zeker van te zijn dat Daivobet niet op uw gezicht loopt. Het is makkelijker wanneer u voor het aanbrengen van Daivobet een scheiding aanbrengt in uw haar. Breng Daivobet met uw vingertoppen aan op de aangetaste plaats en wrijf de gel zachtjes in.
- Een hoeveelheid van 1 g tot 4 g per dag is meestal voldoende voor de behandeling van de hoofdhuid (4 g komt overeen met een theelepel).
- Het is niet nodig om eerst uw haar te wassen voordat u Daivobet aanbrengt
- Om een optimaal effect te bereiken is het aanbevolen om het haar niet direct te wassen na het aanbrengen van Daivobet. Laat Daivobet op de hoofdhuid zitten gedurende de nacht of overdag.

Duur van de behandeling

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

Indien u ook andere calcipotriol bevattende producten gebruikt mag het totaal gebruik van de calcipotriol bevattende producten niet meer dan 15 gram per dag bedragen. Het gebied dat wordt behandeld mag niet groter zijn dan 30% van het totale lichaamsoppervlak.

Wat kan ik verwachten als ik Daivobet gebruik?

De meeste patiënten hebben duidelijk resultaat na 2 weken, zelfs al is de psoriasis op dat ogenblik nog niet weg.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts indien u meer dan 15 gram per dag hebt gebruikt.

Overdadig langdurig gebruik van Daivobet kan ook problemen veroorzaken met het calcium in uw bloed, wat zich meestal normaliseert wanneer de behandeling wordt gestopt.

Het kan nodig zijn dat uw arts een bloedonderzoek uitvoert om na te gaan of het gebruik van teveel gel geen problemen heeft veroorzaakt met het calcium in uw bloed.

Overdadig langdurig gebruik kan ook veroorzaken dat uw bijniereen niet meer goed werken (de bijniereen bevinden zich nabij de niereen en ze produceren hormonen).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Met het gebruik van Daivobet moet worden gestopt op aanwijzing van uw arts. Het kan nodig zijn dat u geleidelijk aan ophoudt dit geneesmiddel te gebruiken, vooral als u het gedurende een lange periode hebt gebruikt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Daivobet bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ongeveer 1 op 12 personen kan bijwerkingen krijgen. Meestal zijn dit reacties op de plaats waar de gel wordt aangebracht.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk of zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige indien één van de volgende bijwerkingen zich voordoet. Het kan nodig zijn om de behandeling te stoppen:

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd voor Daivobet

Soms (bij minder dan 1 op 100 personen):

- Het verergeren van de psoriasis. Informeer uw arts onmiddellijk indien de psoriasis verergert.

Sommige ernstige bijwerkingen worden veroorzaakt door betamethason (een sterk werkzaam steroïd), en één van de bestanddelen van Daivobet. U moet uw arts zo snel mogelijk informeren indien één van deze ernstige bijwerkingen zich voordoet. Deze bijwerkingen treden voornamelijk op na langdurig gebruik of bij gebruik onder afsluitend verband.

Het betreft de volgende bijwerkingen:

- Het niet naar behoren functioneren van de bijnieren. Symptomen zijn vermoeidheid, depressie en angst.
- Grauwe staar (symptomen zijn wazig zien, nachtblindheid en gevoeligheid voor licht) of een verhoogde druk in het oog (symptomen zijn pijn in het oog, rood oog, verminderd of wazig zien).
- Ontstekingen (omdat het immuunsysteem dat infecties bestrijdt onderdrukt wordt of afgezwakt is).
- Pustulaire psoriasis (rood huidoppervlak met gelige puistjes, komt gewoonlijk voor op handen of voeten). Indien u deze bijwerking merkt, stop dan met het gebruik van Daivobet en informeer uw arts zo spoedig mogelijk.
- Invloed op de controle van diabetes mellitus (als u suikerziekte heeft kunt u schommelingen in uw bloedsuikerspiegels krijgen)

Ernstige bijwerkingen veroorzaakt door calcipotriol

- Allergische reacties met opvallende zwelling van het gezicht of andere delen van het lichaam zoals de handen of de voeten. Zwelling van de mond/keel en ademhalingsmoeilijkheden kunnen zich voordoen. Als u een allergische reactie heeft, stop dan met het gebruik van Daivobet, informeer uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.
- Gedurende de behandeling met deze gel kan het calciumgehalte in uw bloed of urine stijgen (meestal als er teveel gel werd gebruikt). Symptomen van een verhoogd calciumgehalte zijn pijn in de botten, verstopping, gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken. Dit kan ernstig zijn en u moet uw arts onmiddellijk informeren. Wanneer de behandeling wordt gestopt normaliseert het calciumgehalte zich.

Minder ernstige bijwerkingen

De volgende minder ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd voor Daivobet.

Vaak optredende bijwerkingen (bij minder dan 1 op 10 personen):

- Jeuk

Soms (bij minder dan 1 op 100 personen):

- Irritatie van de ogen
- Branderig gevoel van de huid
- Geïrriteerde of pijnlijke huid
- Ontsteking of zwelling van de haarzakjes (folliculitis)
- Huiduitslag met huidontsteking (dermatitis)
- Roodheid van de huid veroorzaakt door vaatverwijding (erytheem)
- Acne (jeugdpuistjes)
- Droge huid
- Huiduitslag
- Pustulaire huiduitslag

Minder ernstige bijwerkingen veroorzaakt door langdurig gebruik van betamethason zijn de volgende. Informeer uw arts of verpleegkundige zo snel mogelijk indien deze optreden.

- Dunner worden van de huid
- Verschijnen van uitgezette bloedvaatjes of huidstriemen
- Gewijzigde haargroei
- Rode uitslag rond de mond (peri-orale dermatitis)
- Huiduitslag met ontsteking of zwelling (allergische contactdermatitis)
- Kleine witte vlekjes (colloïd milia)
- Depigmentatie (lichter worden van de huidskleur).

Minder ernstige bijwerkingen veroorzaakt door calcipotriol zijn de volgende.

- Gevoeligheid van de huid voor licht, resulterend in huiduitslag.
- Eczeem.

Als u bovenstaande of andere veranderingen in uw gezondheidstoestand bemerkt, terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, informeer dan uw arts.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het flesje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Niet in de koelkast bewaren. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Het flesje moet 3 maanden na de eerste opening worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Calcipotriol en betamethason.

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

De andere stoffen in dit middel zijn:

- vloeibare paraffine

- polyoxypropyleen-15-stearyl ether
- gehydrogeneerde ricinus olie
- butylhydroxytolueen (E321)
- all-rac- α -tocopherol

Hoe ziet Daivobet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daivobet is een vrijwel transparante, kleurloze tot licht crèmekleurige gel in hoge-dichtheid polyethyleen flesjes met een lage-dichtheid polyethyleen tuit en een hoge-dichtheid polyethyleen schroefdop. De flesjes zitten in een kartonnen verpakking.

Verpakkingsgrootten: 15, 30, 60, en 2 x 60 g

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

De vergunninghouder is:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

De fabrikant is:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Denemarken

Voor meer informatie over dit middel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

[Nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}