

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Daivonex® 50 µg/g Salbe

Wirkstoff: Calcipotriol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Salbe enthält: Calcipotriol 50 µg

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Salbe

Weißliche W/O-Emulsion

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Daivonex® Salbe ist für die kleinflächige äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ bestimmt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Erwachsene**

Daivonex® Salbe sollte 1- bis 2-mal täglich auf erkrankte Hautpartien aufgetragen werden. Eine 2-mal tägliche Anwendung der Salbe wird häufig zu Beginn der Behandlung bevorzugt. Die Anwendung der Salbe kann, falls erforderlich, auf 1-mal täglich reduziert werden.

Die erkrankten Hautbezirke sollten nicht größer als 30 % der Gesamthautfläche (etwa der Oberfläche eines Armes und eines Beines entsprechend) sein. Die täglich verbrauchte Menge Daivonex® Salbe sollte 15 g und die wöchentlich verbrauchte Menge 100 g nicht überschreiten.

Die Behandlung soll solange wie erforderlich fortgesetzt werden, jedoch sollte bei Erwachsenen eine Behandlungsdauer von 1 Jahr nicht überschritten werden. Dabei ist eine intermittierende Therapie zu bevorzugen.

Aufgrund fehlender Daten von Langzeitstudien am Tier ist spätestens nach einjähriger Anwendung grundsätzlich ein anderes Arzneimittel bzw. ein anderer Wirkstoff zu verwenden.

Bei Behandlung mit den vorgesehenen Dosierungen bis zu 100 g Salbe pro Woche treten innerhalb von 6–8 Wochen Therapiezeit in der Regel keine Serumkalziumspiegelerhöhungen auf. Bei kontinuierlicher Anwendung hoher Dosierungen über längere Zeit kann es zur Hyperkalzämie und Hyperkalzurie kommen. In solchen Fällen ist die Therapie abzubrechen. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel im Allgemeinen rasch.

Kinder und Jugendliche:

Daivonex® Salbe sollte 2-mal täglich auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen werden. Die wöchentlich verbrauchte Menge Daivonex® Salbe sollte bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren (mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 50 g nicht und bei Kindern über 12 Jahren (mit einem

Körpergewicht von mindestens 50 kg) 75 g nicht überschreiten.

Bei Kindern in diesen Altersgruppen mit einem geringeren Körpergewicht sollte maximal 1,4 g Salbe pro kg Körpergewicht angewendet werden.

Diese Dosierungsempfehlungen für Kinder stützen sich auf umfangreiche Erfahrungen bei Erwachsenen. Bei Kindern zeigen klinische Untersuchungen über 8 Wochen, dass Daivonex® Salbe bei einer mittleren Dosierung von 15 g pro Woche sicher und wirksam ist. Die notwendige individuelle Dosierung ist abhängig vom Ausmaß der Psoriasis, sollte aber die oben genannten Empfehlungen nicht überschreiten.

Die Dauer der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beträgt bis zu 8 Wochen.

4.3 Gegenanzeigen

Daivonex® Salbe darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe der Salbe.
- auf größeren Hautflächen als maximal 30 % des Körpers (etwa der Fläche eines Armes und eines Beines).
- bei Psoriasis punctata oder Psoriasis pustulosa.
- bei schweren Nieren- oder Lebererkrankungen, da hier keine Erfahrungen vorliegen.
- im Gesicht und auf dem behaarten Kopf.
- bei bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels.
- bei Kindern unter 6 Jahren, da hier keine Erfahrungen vorliegen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um versehentliches Auftragen auf die Gesichtshaut bzw. auf nicht erkrankte Hautpartien zu vermeiden, müssen die Patienten über die korrekte Anwendung des Arzneimittels unterrichtet werden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden.

Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die Empfehlungen zur Anwendung von Calcipotriol eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei kontinuierlicher Anwendung hoher Dosen über längere Zeit ist das Risiko einer Hyperkalzämie und fokaler Kalzifikationen in den Nieren nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 5.3 b). Deshalb sollte bei diesen Patienten, vor und in regelmäßigen Abständen während der Therapie, der Serumkalziumspiegel kontrolliert werden.

Bei der Behandlung mit Daivonex® Salbe im Genital- oder im Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe Paraffin und Vaseline bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit der Kondome kommen.

Während der Behandlung mit Daivonex® Salbe sollte der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden.

Topisches Calcipotriol sollte nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potentielle Nutzen das potentielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 5.3).

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Daivonex® Salbe kann die Wirksamkeit von Cyclosporin oder Acitretin erhöhen, wodurch die Dosierung dieser Präparate reduziert werden kann.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Kalzium und/oder Vitamin D sollte der Serumkalziumspiegel kontrolliert werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Calcipotriol wirkt beim Tier nicht teratogen. Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und während der Stillzeit beim Menschen liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Calcipotriol in die Muttermilch übergeht. Deshalb sollte Daivonex® Salbe in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.3 d).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daivonex® Salbe hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Definition der Häufigkeitsangaben

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 und < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 und < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

In klinischen Studien zu Daivonex® Salbe traten bei ca. 15 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Die Berichtsrate von Nebenwirkungen aus der täglichen Anwendung von Daivonex® Salbe, Creme und Lösung liegt weit niedriger mit nur einer Meldung pro 10.000 Anwendungen (0,01 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren unterschiedliche Hautreaktionen, insbesondere Reaktionen an der Applikationsstelle. Diese Reaktionen sind bei der überwiegenden Zahl der Fälle vorübergehender Natur.

- Haut und subkutanen Gewebe

Häufig	Juckreiz, Brennen, Stechen, Hauttrockenheit, Erythem, Hautirritationen/-ausschlag (inkl. Schuppung, Papeln, Pusteln)
Gelegentlich	Ekzeme, Kontaktdermatitis, Verschlechterung der Psoriasis

Daivonex® 50 µg/g Salbe



Sehr selten Vorübergehende Pigmentierungsstörungen (Hyperpigmentierung, Depigmentierung), vorübergehende Photosensibilität, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Gesichtssödem, Periorbitalödem, Quinckeödem), faziale und periorale Dermatitis

● Stoffwechsel und Ernährung

Sehr selten Hyperkalzämie, Hyperkalzurie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Anwendung von Dosierungen bis zu max. 100 g pro Woche treten normalerweise keine Serumkalziumspiegelerhöhungen auf. Ein exzessiver Gebrauch (mehr als 100 g/Woche) kann jedoch zu einer Hyperkalzämie führen. Die Therapie ist abubrechen und der Serum-Kalzium-Spiegel ist bis zur Normalisierung wöchentlich zu kontrollieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika zur äußeren Anwendung; ATC-Code: D05AX02

Calcipotriol, der Wirkstoff von Daivonex® Salbe, ist ein Vitamin-D₃-Derivat und fördert in vitro die Differenzierung und inhibiert die Proliferation von Keratinozyten. Diese beiden Eigenschaften sind maßgeblich an der antipsoriatischen Wirkung von Daivonex® Salbe beteiligt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die perkutane Resorption von Calcipotriol bei einer einmaligen topischen Applikation von Daivonex® Salbe liegt bei weniger als 1 % der verabreichten Dosis.

1 g Daivonex® Salbe wurde für 8 Stunden auf die auf dem Rücken lokalisierten psoriatischen Verletzungen aufgetragen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Calcipotriol ergaben für Maus und Ratte eine LD₅₀ von ca. 20 mg/kg KG nach oraler Gabe. Als Todesursache wurde Nierenversagen, hervorgerufen durch akute Hyperkalzämie und Kalzifikationen des Gewebes, diagnostiziert.

b) Chronische Toxizität, lokale Verträglichkeit

Studien zur chronischen Toxizität nach oraler sowie dermalen Gabe wurden an Ratten und Minischweinen über 6 Monate durchgeführt. In allen Studien konnten Serumkalziumspiegelerhöhungen sowie Veränderungen der Nieren (fokale Kalzifikationen, leichte bis mittelgradige Nephrosen mit fokaler Erweiterung der Tubuli, fokaler Epithelzelldegeneration und -regeneration und leichte Mineralablagerungen in den Tubuli) registriert werden. Diese Vitamin-D-artigen Effekte zeigten eine deutliche Dosisabhängigkeit und weisen auf eine systemische Exposition auch nach dermalen Gabe am Tier hin. Nach Berücksichtigung der oralen bzw. perkutanen Resorptionsraten der untersuchten Tierspezies und des Menschen für Calcipotriol ergibt sich ein Faktor von ca. 10 bis 30 zwischen der Dosis, bei der erste Effekte am Tier auftraten, und der maximalen therapeutischen Dosis (100 g Salbe pro Woche).

In der Studie mit dermalen Applikation am Minischwein wurde ein Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer und den Nierenveränderungen deutlich (nach 3 Monaten keine Veränderungen, nach 6 Monaten Nierenveränderungen). Fokale Kalzifikationen in den Nieren ohne deutliche Serumkalziumspiegelerhöhungen traten in der Studie zur chronischen dermalen Toxizität an der Ratte auf.

In einer Studie zur lokalen Verträglichkeit an Kaninchen traten sowohl nach täglicher Applikation wirkstoffhaltiger als auch wirkstofffreier Salbe leichte bis mittelstarke Hautreizungen auf.

c) Mutagenität und Kanzerogenität

In Prüfungen auf genotoxische Wirkungen von Calcipotriol war weder in vivo noch in vitro ein mutagener Effekt erkennbar.

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

In einer Studie, in der haarlose Albinomäuse über 40 Wochen wiederholt ultravioletter (UV) Bestrahlung und topisch appliziertem Calcipotriol in einer Dosierung von 9, 30 und 90 µg/m²/Tag (dies entspricht dem 0,25-, 0,84-, 2,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis für Erwachsene mit 60 kg Körpergewicht) ausgesetzt waren, war die Dauer der UV-Bestrahlung bis zum Auftreten von Hauttumoren verkürzt (statistisch signifikant nur bei den männlichen Tieren). Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung bezüglich der Entstehung von Hauttumoren verstärken könnte. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

d) Reproduktionstoxizität

Prüfungen auf embryotoxische, insbesondere teratogene Wirkungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Untersuchungen zum Plazentatransfer und zum Übergang in die Muttermilch wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
all-rac-alpha-Tocopherol
dickflüssiges Paraffin
Macrogol(2)stearylether (Ph. Eur.)
Propylenglycol
weißes Vaseline.

6.2 Inkompatibilitäten

Bei direkter Mischung mit Salicylsäure oder salicylsäurehaltigen Zubereitungen kann die Wirkung der Daivonex® Salbe vermindert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
- nach Anbruch des Behältnisses: 6 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über +25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube: Aluminium/Epoxypfenol
Schraubverschluss: Polyethylen

Tube mit 30 g Salbe
Tube mit 120 g Salbe
Klinikpackung mit 10 Tuben je 30 g Salbe

6.6 Hinweise für die Handhabung (und Entsorgung)

Keine speziellen Hinweise

7. Pharmazeutischer Unternehmer

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102/201 0
Telefax: 06102/201 200

8. Zulassungsnummer(n)

26709.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17.07.1992/06.09.2002

10. Stand der Information

Januar 2015

11. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt