



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Butylhydroxytoluol (E321) 160 Mikrogramm/g Gel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
Ein beinahe transparentes, farbloses bis leicht cremefarbenes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Bei Anwendung auf der Kopfhaut

Es können alle betroffenen Areale der Kopfhaut mit Daivobet® Gel behandelt werden. Üblicherweise reicht eine Menge von 1 g bis 4 g täglich zur Behandlung der Kopfhaut aus (4 g entspricht einem Teelöffel voll).

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daivobet® Gel bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Daivobet® Gel darf nicht direkt auf dem Gesicht oder an den Augen angewendet werden. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird empfohlen, nicht sofort nach der Anwendung von Daivobet® Gel zu duschen, zu baden oder, im Falle der Anwendung auf dem Kopf, die Haare zu waschen. Daivobet® Gel sollte über Nacht oder am Tag auf der Haut verbleiben.

Bei Gebrauch des Applikators

Vor dem ersten Gebrauch des Applikators müssen die Kartusche und der Applikator-kopf zusammengesteckt werden.

Nach dem ersten Vorfüllen liefert jede vollständige Betätigung des Hebels 0,05 g Daivobet® Gel.

Daivobet® Gel wird mit Hilfe des Applikators auf die betroffene Stelle aufgebracht. Falls Daivobet® Gel an die Finger gekommen ist, sollten die Hände nach der Anwendung gewaschen werden.

Dem Daivobet® Gel Applikator ist eine Packungsbeilage mit einer detaillierten Gebrauchsanweisung beigelegt.

Bei Gebrauch der Flasche

Die Flasche soll vor Gebrauch geschüttelt und Daivobet® Gel auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden.

Nach der Anwendung sollen die Hände gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Daivobet® enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Daivobet® kontraindiziert bei: virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hautmanifestationen von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, erhöhter Fragilität der Hautvenen, Ichthyose, Acne vulgaris, Acne rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem

Daivobet® enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, wie z. B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus, können auch, bedingt durch systemische Resorption, nach topischer Anwendung auftreten.

Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf

Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

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

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus

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

Lokale unerwünschte Reaktionen

Daivobet® enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung anderer Steroide vermieden werden.

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

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung

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

Langzeitanwendung

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

Ungeprüfte Anwendung

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



Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel und UV-Bestrahlung

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

Während der Behandlung mit Daivobet® 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 potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte Reaktionen: Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Daivobet® durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Daivobet® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Glukokortikoiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), eine Anzahl epidemiologischer Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Daivobet® während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

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

Fertilität

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität

männlicher oder weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Daivobet® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien, einschließlich Sicherheitsstudien nach Zulassung und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung ist Pruritus.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

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

Siehe Tabelle

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

Calcipotriol

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus,

Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzeme, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem.

Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat)

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiectasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.

Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis.

Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellaage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Während einer 8-wöchigen Behandlung der Kopfhaut-Psoriasis bei 109 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Daivobet® Gel wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse und keine neuen Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Hautinfektion* Follikulitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Überempfindlichkeit
Augenerkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Augenreizung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Pruritus
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Exazerbation einer Psoriasis Dermatitis Erythem Hautausschlag** Akne Gefühl von Brennen auf der Haut Hautirritation trockene Haut
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Striemenbildung auf der Haut Abschälen der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Schmerzen am Verabreichungsort***
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Rebound Effekt

* Hautinfektionen, einschließlich bakterielle, Pilz- und virale Infektionen der Haut wurden berichtet.

** verschiedene Arten von Ausschlägen, wie z. B. exfoliative, populäre und pustuläre Ausschläge wurden berichtet.

*** Schmerzen am Verabreichungsort beinhaltet Brennen am Verabreichungsort.



beobachtet. Aufgrund der Größe der Studien kann jedoch keine solide Aussage über das Sicherheitsprofil von Daivobet® Gel bei Jugendlichen verglichen mit dem bei Erwachsenen gemacht werden. Siehe Abschnitt 5.1.

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 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Die Symptome einer Hyperkalzämie beinhalten Polyurie, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Betamethasondipropionat hat, wie andere topische Glukokortikoide, antiinflammatorische, antipruritisches, vasokonstriktive und immunsuppressive Wirkungen, ohne jedoch die zugrunde liegende Erkrankung zu heilen. Unter Okklusion kann die Wirkung aufgrund einer erhöhten Penetration durch das Stratum corneum verstärkt sein und

Tabelle 1

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

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

Tabelle 2

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

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

Tabelle 3

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

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

zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Allgemein ist der antiinflammatorische Wirkmechanismus von topischen Kortikosteroiden unklar.

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

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

dass Daivobet® Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkeintritts, die sich auf ähnliche Daten nach 2 Wochen stützen, zeigten, dass Daivobet® Gel statistisch signifikant wirksamer war als die Vergleichsmedikationen.

Siehe Tabelle 1

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

Siehe Tabellen 2 und 3

In einer weiteren randomisierten klinischen und für den Prüfarzt verblindeten Studie, an der 312 Patienten mit gemäß IGA zumindest mäßig ausgeprägter Kopfhautpsoriasis teilnahmen, wurde die bis zu 8-wöchige einmal tägliche Anwendung von Daivobet® Gel mit der zweimal täglichen Anwendung



von Daivonex Lösung für die Kopfhaut verglichen. Die Ergebnisse für das primäre Wirksamkeitskriterium (fehlende oder sehr leicht ausgeprägte Erkrankung gemäß IGA nach 8 Wochen) zeigten, dass Daivobet® Gel statistisch signifikant wirksamer war als Daivonex Lösung für die Kopfhaut.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen auf den Kalzium-Metabolismus wurden in zwei nicht-kontrollierten, offenen, 8-wöchigen Studien, mit insgesamt 109 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Kopfhaut-Psoriasis, die bis zu 69 g Daivobet® Gel pro Woche angewendet haben, untersucht. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie oder klinisch relevante Veränderungen der Urin-Kalziumkonzentration berichtet. Die Reaktion auf eine ACTH Stimulation der Nebennieren wurde in 30 Patienten gemessen. Dabei zeigte ein Patient nach 4-wöchiger Behandlung eine verminderte Kortison-Reaktion auf die ACTH Stimulation, die leicht, ohne klinische Manifestationen und reversibel war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Eine dermale Karzinogenitätsstudie von Calcipotriol bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Eine dermale Karzinogenitätsstudie bei Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie bei Ratten ließen keine besonderen Risiken von Betamethason-dipropionat für den Menschen erkennen. Mit Betamethason-dipropionat wurden keine Photokarzinogenitätsstudie durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxypropylen)
Hydriertes Rizinusöl
Butylhydroxytoluol (E 321)
all-rac-alpha-Tocopherol

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Flasche: Nach Anbruch: 3 Monate.

Applikator: Nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

Flasche: Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 120 g (2 × 60 g), 160 g (2 × 80 g) und 180 g (3 × 60 g)

Applikator: Der Applikator besteht aus einer Polypropylen-Kartusche (mit einem Kolben und einem Schraubdeckel aus HD-Polyethylen), einem Applikatorkopf (äußeres Gehäuse aus Polypropylen, Hebel aus Polyoxymethylen und einem Auslass aus thermoplastischem Elastomer) und einer Schutzkappe aus Polypropylen. Vor Gebrauch werden die Kartusche, der Applikatorkopf und die Schutzkappe zusammengesteckt. Die Kartusche(n), der Applikatorkopf (-köpfe) und die Schutzkappe(n) befinden sich in einem Karton.

Packungsgrößen: 60 g (entspricht 68 ml) und 2 × 60 g (entspricht 2 × 68 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

Örtlicher Vertreter:
LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102-201-0
Telefax: 06102-201-200
www.leo-pharma.de



8. ZULASSUNGSNUMMER

69204.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Dez. 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 01. Okt. 2015

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt