

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Butylhydroxytolueen (E321) 160 microgram/g gel

Voor de 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

Dovobet 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 Dovobet 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 werkzaamheid van Dovobet gel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Samenvatting van de Productkenmerken

De veiligheid en werkzaamheid van Dovobet gel bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Dovobet gel mag niet rechtstreeks in het gezicht of in de ogen worden aangebracht. Om een optimaal effect te bereiken, is het niet aanbevolen direct na het aanbrengen van Dovobet gel te douchen, te baden of om het haar te wassen in het geval van behandeling van de hoofdhuid. Dovobet gel dient gedurende de nacht of de dag op de huid te blijven.

Bij gebruik van de Applicator

Voor het eerste gebruik van de Applicator moeten de vulling en de kop van de Applicator in elkaar gezet worden.

Na de voorbereiding levert één pompje 0,05 g Dovobet gel.

Dovobet gel wordt aangebracht op de aangedane plekken met behulp van de Applicator.

Na gebruik moeten de handen worden gewassen, als Dovobet gel op de vingers is gekomen.

De Dovobet gel Applicator wordt geleverd met een bijsluiter met gedetailleerde gebruiksaanwijzing.

Bij gebruik van het flesje

Het flesje moet worden geschud voor gebruik en Dovobet gel moet worden aangebracht op de aangedane plekken. Na gebruik moeten de handen worden gewassen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Door de aanwezigheid van calcipotriol is Dovobet gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Door de aanwezigheid van een corticosteroïd is Dovobet 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, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem

Dovobet gel 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 oclusieve 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 Dovobet gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Dovobet zalf (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) stimulatie na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Effecten op het calciummetabolisme

Door de aanwezigheid van calcipotriol kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert 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

Dovobet bevat een sterk werkzaam Klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden op hetzelfde te behandelen gebied moet worden vermeden.

De huid van het gezicht en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. 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 elk 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 corticosteroiden worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Stoppen met de behandeling

Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden 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 corticosteroid bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8).

Niet onderzocht gebruik

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

Gelijktijdige behandeling en blootstelling aan UV-licht

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

Gedurende de behandeling met Dovobet 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

Dovobet gel bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof. 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 met Dovobet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Dovobet bij zwangere vrouwen. In dierproeven met glucocorticoïden werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) waarbij vrouwen met corticosteroiden werden behandeld tijdens de zwangerschap, werden geen congenitale afwijkingen gezien bij de zuigelingen. Het mogelijke risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Dovobet 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 Dovobet wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. Men moet de patiënt instrueren om geen Dovobet 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 mannetjes als vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De inschatting van de frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de analyse van gegevens uit klinische studies met inbegrip van veiligheidsstudies na toekenning van de vergunning en spontane rapporten.

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is pruritus.

De bijwerkingen zijn naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt startend met de meest frequent gerapporteerde. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar aflopende ernst gerangschikt.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Huidinfectie* Folliculitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Overgevoeligheid
Oogaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Irritatie van het oog
Niet bekend	Wazig zien**

Samenvatting van de Productkenmerken

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Pruritus
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Verergering van psoriasis Dermatitis Erytheem Huiduitslag*** Acne Branderig gevoel van de huid Huidirritatie Droge huid
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Huidstriae Huidexfoliatie
Niet bekend	Veranderingen van de haarkleur****
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Pijn op de toedieningsplaats*****
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Rebound effect

*Huidinfecties waaronder bacteriële, schimmel- en virale huidinfecties werden gemeld.

**Zie rubriek 4.4.

***Diverse types huiduitslag zoals erythemateuze en pustulaire huiduitslag werden gemeld.

****Voorbijgaande verkleuring van het haar op de toedieningsplaats op de hoofdhuid naar een gelige kleur bij wit of grijs haar werd gemeld.

*****Branderig gevoel op de toedieningsplaats is inbegrepen in pijn op de toedieningsplaats.

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 met lokale corticosteroïden kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

Systemische reacties 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, invloed op de metabolische controle van diabetes mellitus en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische reacties komen meer voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooiën), toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de veiligheidsprofielen bij volwassenen en adolescenten populaties.

Een totaal van 216 adolescenten proefpersonen werd behandeld in drie open-label klinische studies.

Zie rubriek 5.1 voor verdere details over de studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Samenvatting van de Productkenmerken

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoeveelheden groter dan de aanbevolen dosis kan leiden tot verhoogde serum calciumspiegels, die zich normaliseren wanneer de behandeling wordt stopgezet. De symptomen van hypercalciëmie omvatten polyurie, constipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

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 Dovobet zalf per week (overeenkomend met een dagelijkse dosis van ongeveer 34 g) (de maximaal aanbevolen dosis is 15 g per dag), Cushing's syndroom ontwikkelde tijdens de behandeling en vervolgens 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 analog. 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 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.

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 Dovobet gel en Dovobet 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

Samenvatting van de Productkenmerken

voortgezet. In alle gevallen waren de serum cortisol spiegels weer normaal 60 minuten na de ACTH stimulatie-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 Dovobet gel en zalf een zwak effect op de HPA-as kunnen hebben.

De werkzaamheid van een eenmaal daagse behandeling met Dovobet 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). Dovobet 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 Dovobet 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 Dovobet gel statistisch significant effectiever was dan de comparatoren.

% patiënten met afwezige of zeer milde psoriasis	Dovobet 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 Dovobet gel (P<0,001)

De werkzaamheid van het eenmaal daags gebruik van Dovobet 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. Dovobet 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	Dovobet 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 Dovobet gel (P<0,05)

Gemiddelde procentuele daling in PASI (SD)	Dovobet 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 Dovobet 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 Dovobet gel eenmaal daags vergeleken met Daivonex lotion tweemaal daags gedurende 8 weken. De resultaten voor het

primaire eindpunt (afwezig of zeer milde ziekte volgens de IGA in week 8) toonden aan dat Dovobet gel statistisch significant effectiever was dan Daivonex lotion.

% patiënten met afwezig of zeer milde psoriasis	Dovobet gel (n=207)	Daivonex lotion (n=105)
week 8	68,6%	31,4% ¹

¹ Statistisch significant minder effectief dan Dovobet 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 Dovobet 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 corticosteroiden 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 Dovobet gel groep en 3,0% in de calcipotriol groep; P=0,73). Er werden geen gevallen van huidatrofie gerapporteerd.

Pediatrische patiënten

Hoofdhuid

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in twee ongecontroleerde, open, 8 weken durende studies bij in totaal 109 jongeren van 12 tot 17 jaar oud met psoriasis op de hoofdhuid, die tot 69 g Dovobet gel per week gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante wijzigingen van calcium in de urine gemeld. De respons van de bijnierschors op ACTH werd gemeten bij 30 patiënten; één patiënt vertoonde een daling van de cortisol respons op ACTH na 4 weken behandeling, die matig, zonder klinische verschijnselen en omkeerbaar was.

Hoofdhuid en lichaam

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in één ongecontroleerde, open, 8 weken durende studie bij 107 jongeren van 12 tot 17 jaar oud met psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam, die tot 114,2 g Dovobet gel per week gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante wijzigingen van calcium in de urine gemeld. De respons van de bijnierschors op ACTH werd gemeten bij 31 patiënten; vijf patiënten vertoonden een daling van de cortisol respons op ACTH waarbij 2 van de 5 patiënten slechts lichte dalingen vertoonden. Vier van de patiënten vertoonden een daling na 4 weken behandeling en 2 patiënten vertoonden een daling na 8 weken, waarbij 1 patiënt een daling vertoonde na beide tijdstippen. Deze voorvallen waren matig, zonder klinische verschijnselen en reversibel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling aan calcipotriol en betamethason dipropionaat uit lokaal aangebrachte Dovobet gel is vergelijkbaar met die van Dovobet zalf in ratten en minipigs. Klinische studies met radioactief gemerkte zalf hebben aangetoond dat de systemische absorptie van calcipotriol en betamethason uit Dovobet 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 betamethason dipropionaat – 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 betamethason dipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gemerkte calcipotriol en

Samenvatting van de Productkenmerken

betamethason dipropionaat in ratten, toonden respectievelijk aan dat in de nieren en in de lever het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

De spiegels van calcipotriol en betamethason dipropionaat waren lager dan de laagste kwantificatielimiet in alle bloedmonsters van 34 patiënten die 4 of 8 weken werden behandeld met zowel Dovobet gel als Dovobet zalf voor uitgebreide psoriasis op het lichaam en op de hoofdhuid. Eén metaboliet van calcipotriol en één metaboliet van betamethason dipropionaat 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 met calcipotriol bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten toonden 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.

Een dermale carcinogeniteitsstudie bij muizen en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten toonden geen bijzondere risico's aan van betamethason dipropionaat voor de mens. Met betamethason dipropionaat werden geen fotocarcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Polyoxypropyleen stearyl ether
Gehydrogeneerde ricinusolie
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

3 jaar.

Flesje: Na eerste opening: 6 maanden.

Applicator: Na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Samenvatting van de Productkenmerken

Niet in de koelkast bewaren.

Flesje: in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesjes: Hoge dichtheid polyethyleen flesjes met een lage dichtheid polyethyleen tuit en een hoge dichtheid polyethyleen schroefdop. De flesjes zitten in een kartonnen verpakking.

Grootte van de flesjes: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g en 3 x 60 g.

Applicator: De Applicator bestaat uit een polypropyleen vulling (met een hoge dichtheid polyethyleen zuiger en schroefdop), een kop van de Applicator (polypropyleen buitenkant, polyoxymethyleen hendel en thermoplastisch elastomeer tuitje) en polypropyleen beschermkap. Voorafgaand aan het eerste gebruik worden de vulling, kop van de Applicator en beschermkap in elkaar gezet. De vulling(en), kop(pen) van de Applicator en beschermkap(pen) zijn in een doos verpakt.

Verpakkingsgrootten: 60 g (overeenkomend met 68 ml) en 2x 60 g (overeenkomend met 2 x 68 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Flesje: BE325841
Applicator: BE462062

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2008

Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap van de Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten in België: www.fagg.be