



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 maximale Menge, die ein Erwachsener in einer Woche verbraucht, soll 100 g nicht überschreiten (entsprechend 5 mg Calcipotriol). Wenn gleichzeitig andere Calcipotriol-haltige Arzneimittel verwendet werden, soll die gesamte wöchentliche Dosis der Calcipotriol-haltigen Arzneimittel, einschließlich Daivonex® Salbe, 5 mg Calcipotriol nicht überschreiten.

Die Behandlung soll solange wie erforderlich erfolgen, 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.

Kinder und Jugendliche

Daivonex® Salbe wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen vorliegen.

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 auch 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.

Es gibt keine Erfahrungen mit Daivonex® Salbe in Kombination mit anderen Therapien bei Kindern.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei Psoriasis punctata oder Psoriasis pustulosa
- im Gesicht
- Wegen des Gehalts an Calcipotriol ist Daivonex® kontraindiziert bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf den Kalzium-Stoffwechsel

Wegen des Gehalts an Calcipotriol kann Hyperkalzämie auftreten. Der Serum-Kalziumspiegel normalisiert sich nach Absetzen der Behandlung. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die maximale Wochendosis von Daivonex® nicht überschritten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, soll Daivonex® bei Patienten mit schweren Leber- und Nierenstörungen vermieden werden.

Lokale Nebenwirkungen

Daivonex® soll nicht im Gesicht angewendet werden.

Um versehentliches Übertragen auf Gesicht und Augen zu vermeiden, müssen die Patienten über die korrekte Anwendung des Arzneimittels unterrichtet werden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um versehentliches Übertragen auf diese Bereiche zu vermeiden.

Daivonex® soll mit Vorsicht in Hautfalten angewendet werden, denn dies kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

UV-Bestrahlung

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

Ungeprüfte Anwendung

Daivonex® soll nicht bei Psoriasis guttata, sowie bei erythrodermischer und pustulärer Psoriasis verwendet werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Nebenwirkungen von sonstigen Bestandteilen

Daivonex® Salbe enthält als sonstigen Bestandteil Propylenglycol. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Daivonex® durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Calcipotriol während der Schwangerschaft ist nicht belegt. In tierexperimentellen Studien wurde nach oraler Gabe von Calcipotriol Reproduktionstoxizität gezeigt. Calcipotriol soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist dringend erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Calcipotriol in die Muttermilch übergeht. Daivonex® soll nur mit Vorsicht an Stillende verschrieben werden. Die Patientin soll darauf hingewiesen werden, Daivonex® nicht an der Brust anzuwenden, wenn sie stillt.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daivonex® Salbe hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Pruritus, Hautreizung und Erythem.

Systemische Effekte (Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie) wurden berichtet. Das Risiko, solche Reaktionen zu entwickeln, steigt, wenn die empfohlene Gesamtdosis überschritten wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufge-

Daivonex® 50 µg/g Salbe



listet 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

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 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.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 psoriasischen 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 Verände-

| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
|--|--|
| Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Follikulitis |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Überempfindlichkeitsreaktionen |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Hyperkalzämie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Verschlechterung der Psoriasis Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis) Erythem Abschälen der Haut Hautbrennen Hautreizung Pruritus |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Hautausschlag* Trockene Haut |
| Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Photoempfindlichkeits-Reaktionen Hautödem Urticaria Seborrhoische Dermatitis |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Hyperkalzurie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Schmerzen |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Pigmentveränderungen (Hyper- und Depigmentierung) |

* Verschiedene Arten von Ausschlägen, wie z. B. erythematöser, makulo-papulärer, morbiliformer, papulärer und pustulärer Ausschlag, wurden berichtet.

runger 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 und eine Studie zur Kanzerogenität nach oraler Verabreichung bei Ratten ergaben 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

Gereinigt 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/Epoxyphenol
 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

Oktober 2017

11. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt