

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

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en effectiviteit 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 aanbeveling worden gedaan voor een dosering.

### 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 gel gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Dovobet gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes: virale (bijvoorbeeld herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidandoeningen 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 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 huidplooiën 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 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 cortisolrespons 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

## Samenvatting van de Productkenmerken

cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

### 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 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 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 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 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.

### Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling

Dovobet zelf 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 antipsoriasis middelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fotherapie.

Gedurende de behandeling met Dovobet wordt artsen aangeraden om patiënten te adviseren 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 (bijvoorbeeld 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 glucocorticoiden 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 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, maar 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 mannen als vrouwen (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 schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse van gegevens uit klinische onderzoeken, waaronder veiligheidsstudies die zijn uitgevoerd na het verkrijgen van de handelsvergunning, en van spontane meldingen.

De meest gemelde bijwerking tijdens behandeling is pruritus.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Per systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar aflopende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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)

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Huidinfectie* Folliculitis
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	Overgevoeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	Irritatie van het oog
Niet bekend	Wazig zien**
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Pruritus
Soms	Verergering van psoriasis

## Samenvatting van de Productkenmerken

	Dermatitis Erytheem Huiduitslag*** Acne Branderig gevoel van de huid Huidirritatie Droge huid
Zelden	Striae Huidschilfering
Niet bekend	Verandering van de haarkleur****
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Pijn op de toedieningsplaats*****
Zelden	Rebound effect

\*Huidinfecties, waaronder bacteriële, schimmel en virale huidinfecties zijn gemeld.

\*\*Zie rubriek 4.4.

\*\*\*Verschillende soorten huiduitslag, zoals erythemateuze huiduitslag en pustulaire huiduitslag zijn gemeld.

\*\*\*\*Bij toediening op de hoofdhuid is tijdelijke verkleuring van het haar naar een gelige kleur in wit of grijs haar gemeld.

\*\*\*\*\*Brandend gevoel op de toedieningsplaats is inbegrepen onder 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 op 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), bij 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 adolescente populaties.

Een totaal van 216 adolescente proefpersonen werd behandeld in drie open-label klinische studies. Zie rubriek 5.1 voor verdere details over de studies.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend

worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 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 zijn onder andere polyurie, obstipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

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 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 kreeg tijdens de behandeling en vervolgens psoriasis pustulosa ontwikkelde na abrupt stopzetten van de behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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.

De respons van de bijnierschors op ACTH werd bepaald door het serum cortisolgehalte 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 voortgezet. In alle gevallen waren de serum cortisolspiegels weer normaal 60 minuten na de ACTHstimulatie-test. Er is geen bewijs voor een verandering in het calciummetabolisme 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 effectiviteit 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 (afwezig of zeer milde ziekte volgens de

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 afwezigheid of zeer milde psoriasis	Dovobet gel (n=1.108)	Betamethason dipropionaat (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Gelformulering (n=136)
Week 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
Week 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisch significant minder effectief dan Dovobet gel (P<0,001)

De effectiviteit 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 “afwezigheid” of “minimale ziekte” bij patiënten met matig ernstige psoriasis bij studiestart, of “afwezigheid ziekte” bij patiënten met milde psoriasis bij studiestart. Het percentage verandering in de Psoriasis Severity and Area Index (PASI) van studiestart 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)	Gelformulering (n=35)
Week 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
Week 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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)	Gelformulering (n=35)
Week 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
Week 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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 (afwezigheid of zeer milde ziekte volgens de IGA in week 8) toonden aan dat Dovobet gel statistisch significant effectiever was dan Daivonex lotion.

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

<sup>1</sup> 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-weekse studies met in totaal 109 adolescenten van 12-17 jaar met psoriasis op de hoofdhuid, die per week tot 69 g Dovobet gel gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen van calcium in urine gerapporteerd. De respons van de bijnierschors op ACTH-stimulatie werd gemeten bij 30 patiënten; één patiënt had een verminderde cortisolrespons op ACTH na 4 weken behandeling, welke mild was, zonder klinische verschijnselen en reversibel.

#### *Hoofdhuid en lichaam*

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in één ongecontroleerde open 8-weekse studie bij 107 jongeren van 12-17 jaar met psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam, die per week tot 114,2 g Dovobet gel gebruikten. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante veranderingen van calcium in urine gerapporteerd. De respons van de bijnierschors op ACTH-stimulatie werd gemeten bij 31 patiënten; vijf patiënten vertoonden een daling van de cortisolrespons op ACTH-stimulatie 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 minivarkens. Klinische studies met radioactief gelabelde 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 cm<sup>2</sup>), 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 sulfaatesters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minivarkens) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefseldistributiestudies met radioactief gelabeld 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 Dovobet gel als Dovobet 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**



## Samenvatting van de Productkenmerken

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 en een orale carcinogeniteitsstudie bij ratten met calcipotriol 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 met betamethason toonden geen bijzondere risico's aan voor de mens.

Met betamethasondipropionaat is geen fotocarcinogeniteitsstudie uitgevoerd.

In studies naar de lokale verdraagbaarheid 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  
Polyoxypropyleenstearylether  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
Butylhydroxytolueen (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocoferol

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan 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

Niet in de koelkast bewaren.

Het 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

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 2x60 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  
2750 Ballerup  
Denemarken

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

RVG 100401

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 2008  
Datum van laatste verlenging: 1 oktober 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 29 oktober 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen.