

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g zalf

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Butylhydroxytolueen (E321) 50 microgram/g zalf

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Zalf.

Gebroken wit tot geel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Lokale behandeling bij volwassenen, van chronische plaque psoriasis vulgaris, die behandelbaar is met lokale therapie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Dovobet zalf dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plekken. De aanbevolen behandelingsduur is 4 weken. Er is ervaring met herhaalde behandelingen met Dovobet gedurende tot 52 weken. Als het nodig is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na 4 weken, dan kan de behandeling worden voortgezet na medische evaluatie en onder regelmatig medisch toezicht.

Als calcipotriol bevattende geneesmiddelen worden gebruikt, dan mag de maximale dosis per dag niet meer zijn dan 15 g. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol bevattende geneesmiddelen mag niet groter zijn dan 30% (zie rubriek 4.4).

### Speciale populaties

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

De veiligheid en werkzaamheid van Dovobet zalf bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen is niet onderzocht.

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Dovobet zalf moet worden aangebracht op de aangedane plaatsen. Om een optimaal effect te bereiken, wordt het niet aangeraden om direct na het aanbrengen van Dovobet zalf te douchen of te baden.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één 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, ichthyosis, 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 zalf bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden 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 cortisol respons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) stimulatie na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

### Effecten op het calciummetabolisme

Omdat de zalf 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 worden vermeden (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 is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen. De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van het geneesmiddel, 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 corticosteroïd bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroïd (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

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel op de hoofdhuid. 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 in hetzelfde behandelingsgebied, met andere systemisch toegediende anti-psoriasis geneesmiddelen 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 met betrekking tot hulpstoffen

Dovobet bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof. Dit kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Dovobet uitgevoerd.

## 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 corticosteroïden 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. 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 vermindering van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (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 bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diverse huidreacties, zoals pruritus en huidexfoliatie.

Pustulaire psoriasis en hypercalciëmie werden gemeld.

De bijwerkingen zijn naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt, startend met de meest frequent gerapporteerde. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen naar afnemende 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 ( $< 1/10.000$ )

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Huidinfectie* Folliculitis
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Furunkel
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Hypercalciëmie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Huidexfoliatie Pruritus
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Huidatrofie Verergering van psoriasis Dermatitis Erytheem Huiduitslag** Purpura of ecchymose Branderig gevoel van de huid Huidirritatie
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Pustulaire psoriasis Huidstriae Fotosensitiviteitsreactie Acne Droge huid
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Pigmentatieveranderingen op de toedieningsplaats Pijn op de toedieningsplaats***
Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Rebound effect

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

\*\*Diverse types huiduitslag zoals exfoliatieve uitslag, papulaire uitslag en pustulaire huiduitslag werden gemeld.

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

#### Pediatrische patiënten

In een ongecontroleerde open studie werden 33 adolescenten tussen 12 en 17 jaar behandeld voor psoriasis vulgaris met Dovobet zelf gedurende 4 weken met een maximum van 56 g per week. Er werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen en er werden geen noemenswaardige zaken geïdentificeerd betreffende het systemische corticoïde effect. De grootte van de studie laat echter niet toe om tot betrouwbare conclusies te komen betreffende het veiligheidsprofiel van Dovobet zelf bij kinderen en adolescenten.

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 overgevoelighedsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angio-oedeem 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 corticosteroiden kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

Systemische reacties door lokaal gebruik van corticosteroiden 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 reacties komen vaker voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooien), toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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 in België via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel. Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) en in Luxemburg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## 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 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 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 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.

In een veiligheidsstudie bij 634 psoriasis patiënten werden herhaalde behandelingen met Dovobet zalf eenmaal daags naar behoefte onderzocht, ofwel alleen ofwel afgewisseld met Daivonex, gedurende een periode tot 52 weken, in vergelijking met Daivonex alleen gedurende 48 weken na een initiële behandeling met Dovobet zalf. Bijwerkingen werden gemeld bij 21,7 % van de patiënten in de Dovobet zalf groep, 29,6 % in de Dovobet zalf/Daivonex alternatie groep en 37,9 % in de Daivonex groep. De bijwerkingen die gemeld werden bij meer dan 2 % van de patiënten in de Dovobet groep waren pruritus (5,8 %) en psoriasis (5,3 %). Bijwerkingen van belang die mogelijk gerelateerd zijn met langdurig gebruik van corticosteroiden (bv huidatrofie, folliculitis, depigmentatie, furunkel en purpura) werden gemeld bij 4,8 % van de patiënten in de Dovobet zalf groep, 2,8 % in de Dovobet zalf /Daivonex afwisselingsgroep en 2,9 % in de Daivonex groep.

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 voortgezet. In alle gevallen waren de serum cortisol spiegels weer normaal 60 minuten na de ACTH 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.

#### Pediatrische populatie

De respons van de bijnierschors op ACTH werd gemeten in een ongecontroleerde 4 weken durende studie bij 33 adolescenten tussen 12 en 17 jaar met lichaamsporiasis, die tot 56 g Dovobet zalf per week gebruikten. Er werden geen gevallen van HPA-as suppressie gerapporteerd. Er werd geen hyperkaliëmie gerapporteerd maar één patiënt had een stijging van urinecalcium, mogelijk gerelateerd aan de behandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische studies met radiogemerkt 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 sulfaat esters. Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minipigs) en betamethasondipropionaat via de urine (ratten en muizen). Weefselistributiestudies met radioactief gemerkte calcipotriol en betamethasondipropionaat in ratten, toonden respectievelijk aan dat in de nieren en in de lever 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 metabooliet van calcipotriol en één metabooliet van betamethasondipropionaat 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 betamethasondipropionaat voor de mens.

Met betamethasondipropionaat werd geen fotocarcinogeniteitsstudie uitgevoerd.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine  
Polyoxypropyleen stearyl ether  
All-rac- $\alpha$ -tocopherol  
Witte zachte paraffine  
Butylhydroxytolueen (E321)

## 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

2 jaar.

Na eerste opening: 1 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/epoxyphenol tubes met polyethyleen schroefdop.  
Grootte van de tubes: 3 (monster), 15, 30, 60, 100 en 120 g.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

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

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE239303

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 15 juli 2002  
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 28 september 2011

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

oktober 2015

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2015

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap van de Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten in België: [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)