

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet 50/500 mikrog/g voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 gramma voidetta sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia (monohydraattina) ja 0,5 mg beetametasonia (dipropionaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Butyylihydroksitolueeni (E321) 50 mikrog/g voide

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide.

Luonnonvalkoisesta keltaiseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallishoitoon soveltuvan stabiilin plakkipsoriaasin (*psoriasis vulgaris*) hoidoksi aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Daivobet-voidetta levitetään psoriaasiläiskille kerran päivässä. Suositeltava hoidon kesto on 4 viikkoa. Daivobet-voiteen käytöstä toistettuina hoitjaksoina on kokemusta 52 viikon ajalta. Jos hoitoa on tarpeellista jatkaa tai aloittaa uudelleen 4 viikon jälkeen, se tulee tehdä lääkärin ohjeiden mukaan ja lääkärin säännöllisessä valvonnassa.

Kalsipotriolia sisältävien lääkevalmisteiden päivittäin käytettävä määrä ei saa ylittää 15 g. Hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.4.).

Erytisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Daivobet voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

Pediatriset potilaat

Daivobet voiteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18 vuotiailla lapsilla. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot 12–17-vuotiaista lapsista on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Daivobet-voide levitetään psoriaasiaalueille. Parhaan tehon saamiseksi suihkua tai kylpyä tulee välttää heti Daivobet-voiteen levittämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Daivobetia ei saa käyttää *psoriasis pustulosan*, *psoriasis exfoliativan* eikä erythrodermisen psoriaasin hoitoon.

Sisältämänsä kalsipotriolin vuoksi Daivobet on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä (ks. kohta 4.4).

Valmisteen sisältämästä kortikosteroidista johtuen Daivobetia ei tule käyttää virusperäisissä ihomuutoksissa (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehduksissa eikä loisinfektioissa. Myös seuraavat sairaudet/iho-oireet ovat vasta-aiheisia Daivobetin käytölle: ihotuberkuloosi, perioraalinen dermatiitti, atrofinen iho, striat, ihon pintaverisuonten hauraus, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumat ja haavat (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset umpieritykseen

Daivobet sisältää vahvaa ryhmän III steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla tulee välttää. Johtuen kortikosteroidin absorptiosta iholta voi myös paikallisesti annostellulla kortikosteroidilla esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti. Niitä ovat esim. lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan väheneminen ja diabetes mellituksen paheneminen.

Käyttöä okklusiositeen alla tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Voiteen käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8.).

Tutkimuksessa, jossa laaja-alaista hiuspohjan ja vartalon ihopsoriaasia sairastavia potilaita hoidettiin korkeilla Daivobet-geeliannoksilla (hiuspohjaan) ja suurilla Daivobet-voideannoksilla (vartalolle), oli 5 potilaalla 32 potilaasta kortisolin erityis hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasituskokeessa 4 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1.).

Näköhäiriö

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemiaa saattaa esiintyä, jos päivittäinen enimmäismäärä (15 g) ylitetään. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun kalsipotriolihoitoa koskevat suositukset huomioidaan. Hoidettavan ihoalueen tulee olla enintään 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.2.).

Paikalliset haitat

Daivobet sisältää vahvaa ryhmän III steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla samalla hoitoalueella tulee välttää.

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Valmistetta ei tule käyttää näillä alueilla.

Potilaille tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään voiteen joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundäärisesti infektioituneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee (ks. kohta 4.3).

Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa yleisen *psoriasis pustulosan* puhkeamisen tai oireiden palaamisen. Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

Pitkäaikainen käyttö

Pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä paikallisten ja systeemisten kortikosteroidiin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Hoito tulee keskeyttää, jos näitä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8.).

Käyttö, jonka turvallisuutta ei ole arvioitu

Daivobetin käytöstä *psoriasis guttatan* hoidossa ei ole kokemusta.

Muu samanaikainen hoito ja UV-altistus

Kokemukset tämän lääkevalmisteiden käytöstä hiuspohjaan ovat vähäisiä. Daivobet-voiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä Daivobet-geelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden samalle hoitoalueelle paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti Daivobet-valmisteiden kanssa on vain vähän kokemusta.

Daivobet-hoidon aikana lääkäriä suositellaan neuvomaan potilasta välttämään osittain tai kokonaan altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolia tulisi käyttää UV-säteilyn kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. (ks. kohta 5.3).

Apuaineiden aiheuttamat haittavaikutukset

Daivobet-voide sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daivobetin käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan lisääntymistoksisuutta. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset (alle 300 raskauden lopputuloksesta) eivät ole osoittaneet synnyttäviä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Daivobeta tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan, kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Beetametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä ohjeannostusta. Ei tiedetä, erittyykö kalsipotrioli ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Daivobeta imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Daivobeta pidä käyttää rinnan iholla rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Daivobetilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Arvio haittavaikutusten esiintymistiheyksistä perustuu kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten analyysiin, valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin ja haittavaikutusilmoituksiin.

Yleisimmät hoidon aikana ilmoitetut haittavaikutukset ovat erilaisia ihoreaktioita, kuten kutina ja ihon hilseily.

Psoriasis pustulosa ja hyperkalsemiaa on ilmoitettu.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin, ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)

Infektiot	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ihoinfektio* Folikuliitti
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Furunkkeli
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyperkalsemia
Silmät	
Tuntematon	Näön hämärtyminen****
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ihon hilseily Kutina
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ihoatrofia Psoriaasin paheneminen Dermatiitti Eryteema Ihottuma** Purppura tai ekkymoosi Polttelun tunne iholla Ihoärsytys
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Psoriasis pustulosa</i> Striat Valoherkkyysreaktio Akne Kuiva iho

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pigmenttimuutokset käyttökohdassa Kipu käyttökohdassa***
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Rebound-vaikutus

*Ihoinfektioita, mukaan lukien bakteeri-, sieni- ja virusperäiset ihoinfektiot, on ilmoitettu.

**Erityyppisiä ihottumareaktioita, kuten kesivää ihottumaa, papulaarista ihottumaa ja pustulaarista ihottumaa, on ilmoitettu.

***Käyttökohdan kipu kattaa poltelun tunteen käyttökohdassa.

**** Ks. myös kohta 4.4

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa avoimessa tutkimuksessa hoidettiin 33:a 12–17-vuotiasta plakkipsoriaasia sairastavaa nuorta 4 viikon ajan Daivobet-voiteella annoksella, joka oli enimmillään 56 g/viikko. Uusia haittapahtumia ei havaittu, eikä systeemisiin kortikosteroidivaikutuksiin liittyviä huolenaiheita todettu. Tutkimuksen koon vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä Daivobet-voiteen turvallisuusprofiilista lapsilla ja nuorilla.

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

Kalsipotrioli

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen paikalliset reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumeituksen ja pistelyn tunne iholla, kuiva iho, eryteema, ihottuma, dermatiitti, ekseema, psoriaasioireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien hyvin harvinaiset angioedeema ja kasvojen turvotus.

Systeemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä voiteen paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat hyperkalsemia tai kalsiumin erittyminen virtsaan (ks. kohta 4.4.)

Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikalliskortikosteroidien käyttö, erityisesti pitkäaikaiskäyttö, saattaa aiheuttaa ihossa muutoksia, kuten atrofiaa, telangiektasioita, strioja, follikuliittia, liiallista karvankasvua, perioraalista dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, depigmentaatiota ja milioita (*milium colloidal*).

Käytettäessä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja psoriaasin hoitoon on yleistyneen *psoriasis pustulosan* puhkeaminen mahdollista.

Kortikosteroidien paikallisen käytön jälkeen esiintyvät systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla esiintyessään vakavia. Lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estymistä, kaihia, tulehduksia, vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon ja silmänpaineen nousua saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä useammin, kun voidetta on käytetty okklusiositeen alla (muovi, ihopoimuun), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Annostussuosituksen ylittäminen voi kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee hoidon lopettamisen jälkeen. Hyperkalsemian oireet ovat polyuria, ummetus, lihasten heikkous, sekavuus ja kooma.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi vähentää aivolisäkkeen ja lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa ja aiheuttaa sekundäärisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan, joka on tavallisesti palautuva. Tällaisissa tapauksissa oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

Ilmoituksen mukaan yhdelle potilaalle on hoidon aikana kehittynyt virheellisen käytön vuoksi Cushingin oireyhtymä ja sitten hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen *psoriasis pustulosa*. Potilaan laajaa erythrodermistä psoriaasia hoidettiin 5 kuukauden ajan Daivobet-voiteella 240 g/viikko (vastaa n. 34 g:aa/vrk. Maksimiannossuositus on 15 g/vrk).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet, muut ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet, kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: D05AX52

Kalsipotrioli on D-vitamiinianalogi. *In vitro* -tulokset osoittavat, että kalsipotrioli hillitsee keratinosyyttien liiallista solujakautumista ja stimuloi niiden erilaistumista. Tämä toimii perustana sen teholle psoriaasin hoidossa.

Muiden paikallisten kortikosteroidien tapaan beetametasonidipropionaatilla on anti-inflammatorista, antipruriittista, vasokonstriktiivista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Nämä eivät kuitenkaan paranna perimmäistä sairautta. Käytettäessä okklusiota vaikutus saattaa tehostua johtuen lisääntyneestä penetroitumisesta ihon sarveiskerrokseen. Tästä johtuen haittavaikutusten mahdollisuus lisääntyy. Paikallisten kortikosteroidien yleistä anti-inflammatorista toimintamekanismia ei ole tarkoin selvitetty.

Daivobet-tutkimuksessa, jossa oli mukana 634 psoriaasipotilasta, tutkittiin Daivobet-voiteen turvallisuutta kerran päivässä annosteltuna joko yksin tai vuoroittaisesti Daivonex-voiteen kanssa 52 viikon ajan. Vertailussa oli mukana Daivonex-hoito, jota käytettiin Daivobet-aloitushoidon jälkeen 48 viikon ajan. Haittavaikutuksia raportoitiin 21,7 %:lla Daivobet-ryhmässä, 29,6 %:lla Daivobet/Daivonex-vuoroittaishoitoryhmässä ja 37,9 %:lla Daivonex-ryhmässä. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin Daivobet-ryhmässä yli 2 %:lla potilaista, olivat kutina (5,8 %) ja psoriaasi (5,3 %). Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidin pitkäaikaiskäyttöön (esim. ihoatrofia, folliculiitti, pigmenttimuutokset, furunkkeli ja purppura), oli 4,8 %:lla Daivobet-ryhmän potilaista, 2,8 %:lla Daivobet/Daivonex-ryhmän potilaista ja 2,9 % Daivonex-ryhmän potilaista.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitaso potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 g Daivobet-geeliä ja Daivobet-voidetta. Kortisolin erityksen havaittiin hieman heikentyneen ACTH-rasituskokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15,6 %) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18,2 %), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa veren seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. HPA-toiminnan häiriöön liittyen tutkimus osoittaa, että hyvin suurilla Daivobet-geeli- ja -voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus HPA-akseliin.

Pediatriset potilaat

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin mitattiin kontrolloimattomassa 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 33:lla iältään 12–17-vuotiaalla vartalon ihopsoriaasia sairastavalla nuorella, jotka käyttivät Daivobet-voidetta enintään 56 g/viikko. HPA-akselin toiminnan häiriöitä ei raportoitu. Hyperkalsemiaa ei raportoitu, mutta yhdellä potilaalla virtsan kalsiumin määrä lisääntyi mahdollisesti hoidosta johtuen.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella isotoopilla merkityllä Daivobet-voiteella ovat osoittaneet, että kalsipotriolin ja beetametasonin systeeminen imeytyminen Daivobet-voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2,5 g), jota oli sivelty terveelle iholle (625 cm²) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja okklusiositeen käyttö saattaa lisätä paikallisen kortikosteroidin imeytymistä. Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24 %.

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Sitoutuminen plasmaproteiineihin on n. 64 %. Eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa suonensisäisen annostuksen jälkeen on 5–6 tuntia. Johtuen ihoon muodostuvasta varastosta eliminoituminen ihoannostelun jälkeen tapahtuu muutamassa päivässä. Beetametasoni metaboloituu erityisesti maksassa, mutta myös munuaisissa glukuronidi- ja sulfaattiestereiksi. Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattua kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa.

Kalsipotriolin ja beetametasonin määrät olivat kvantitointirajan alapuolella kaikissa verinäytteissä, jotka otettiin 34 potilaalta, joiden laaja-alaista sekä hiuspohjan että vartalon psoriaasia hoidettiin 4 tai 8 viikkoa sekä Daivobet-geelillä että Daivobet-voiteella. Joiltakin potilailta voitiin mitata yksi kalsipotriolin metaboliitti ja yksi beetametasonidipropionaatin metaboliitti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet kortikosteroideilla olevan toksisia vaikutuksia raskauteen ja sikiöön (kitalakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, joissa annettiin kortikosteroideja suun kautta, havaittiin pidentyneitä raskauksia ja pidentyneitä ja vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin, että henkiin jäävien pentujen määrä väheni, ruumiinpaino ja painonnousu laskivat. Hedelmällisyyteen ei todettu olevan vaikutusta. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Kalsipotriolin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla: kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hiirillä tehdyt fotokarsinogeenisuustutkimustulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvaimien synnyssä.

Beetametasonidipropionaatin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla: kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Beetametasonidipropionaatilla ei ole tehty fotokarsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nestemäinen parafiini
Polyoksi-propyleeni-11-stearyylietteri

All-rac- α -Tokoferoli
Valkovaselini
Butyylihydroksitolueeni (E321)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 2 vuotta.
Kestoaika putken avaamisen jälkeen on 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-/epoksifenoliputket, joissa polyeteenikierrekorkki.
Pakkauskoot: 3 g (näyte), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ja 120 g.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK 2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16797

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2002
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 22.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta, www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daivobet 50/500 mikrog/g salva

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram salva innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjälpämne med känd effekt:

Butylhydroxitoluen (E321) 50 mikrog/g salva

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Salva.

Benvit till gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Daivobet salva ska appliceras på det angripna området en gång dagligen. Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Det finns erfarenhet av upprepade behandlingar med Daivobet i upp till 52 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter 4 veckor, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden medicinsk övervakning.

Vid användning av läkemedel innehållande kalcipotriol bör den maximala dagliga dosen inte överstiga 15 g. Den andel av kroppsytan som behandlas med läkemedel innehållande kalcipotriol bör inte överskrida 30 % (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effekten av Daivobet salva hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Daivobet salva vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information för barn i åldern 12 till 17 år finns beskriven i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan ges.

Administreringsätt

Daivobet salva appliceras på det angripna hudområdet. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applikation av Daivobet salva.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Daivobet är kontraindicerat vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriol är Daivobet kontraindicerad hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet kontraindicerad vid följande tillstånd: Virusinfektioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på endokrina systemet

Daivobet salva innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus, kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption.

Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en studie av patienter med omfattande psoriasis i både hårbotten och på kroppen och som behandlades med höga doser Daivobet gel (i hårbotten) och höga doser Daivobet salva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitt 5.1).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol, kan hyperkalcemi uppkomma om den maximala dagliga dosen (15 g) överskrids. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om relevanta rekommendationer för behandling med kalcipotriol följs. Behandling av mer än 30 % av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

Daivobet innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde måste därför undvikas.

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden.

Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika kontakt med och oavsiktlig överföring till ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applikation för att undvika oavsiktlig överföring till dessa ytor.

Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med lokala kortikosteroider kan det föreligga risk för generaliserad pustulös psoriasis eller rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar av kortikosteroid. Behandlingen bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Daivobet vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Erfarenhet från behandling av hårbotten med detta läkemedel är begränsad. Daivobet salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med Daivobet gel för psoriasis i hårbotten, men det finns begränsad erfarenhet av kombinationen av Daivobet med andra lokalt verkande psoriasisprodukter på samma behandlingsyta, andra läkemedel mot psoriasis som administreras systemiskt eller med ljusterapi.

Läkare rekommenderas att råda patienten att under behandling med Daivobet begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Lokalbehandling med kalcipotriol ska endast användas tillsammans med UV-bestrålning om läkare och patient anser att det potentiella värdet av en sådan behandling uppväger eventuella risker (se avsnitt 5.3).

Biverkningar för hjälpämnen

Daivobet salva innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), eller irritation i ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Daivobet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Daivobet saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ett flertal epidemiologiska studier (färre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Daivobet ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

Betamason passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Daivobet till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Daivobet på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Daivobet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen på biverkningar är baserade på poolade analyser av data från kliniska studier inkluderade post-godkända säkerhets studier och spontanrapporteringar.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under behandling är olika hudreaktioner, som pruritus och hudexfoliation.

Pustulös psoriasis och hyperkalcemi har rapporterats.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA SOC och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudinfektion* Follikulit
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Furunkel
Immunsystemet	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyperkalcemi
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn****
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hud exfoliation Pruritus
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudatrofi Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag** Purpura eller ekkymos Sveda i huden Hudirritation
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Postulös psoriasis Strimmor i huden Ljuskänslighet Akne Torr hud

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pigmentförändring på applikationsstället Smärta vid applikationsstället***
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Rebound-effekt

*Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus infektioner har rapporterats.

**Olika typer av utslag som exfoliativa utslag, papulösa hudutslag och pustulösa utslag har rapporterats.

***Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.

****Se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

I en okontrollerad öppen studie behandlades 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis vulgaris med Daivobet salva i 4 veckor med ett maximum av 56 g per vecka. Inga nya biverkningar observerades och den systemiska kortikosteroid effekten var heller inte något bekymmer. Storleken på studien tillåter emellertid inte någon bestämd slutsats gällande säkerhetsprofilen för Daivobet salva hos barn och ungdomar.

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol och betametason var för sig:

Kalcipotriol

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, eksem, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem.

Systemeffekter efter lokal applikation kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciuri (se avsnitt 4.4).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, folliculit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier (*milium colloidal*).

Vid behandling av psoriasis med topiska kortikosteroider, kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applikation av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämmning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framförallt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora ytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket

normaliseras när behandlingen avbryts. Symtomen av hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symtomatisk behandling indicerad.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

Det har rapporterats att p.g.a. felanvändning har en patient med omfattande erythroderm psoriasis, som behandlades med 240 g Daivobet salva per vecka (motsvarande en daglig dos på cirka 34 g) under 5 månader (rekommenderad maximal daglig dos 15 g), utvecklat Cushing's syndrom under behandlingen och sedan pustulös psoriasis efter att plötsligt ha avbrutit behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, Kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Kalcipotriol är en D-vitaminanalog. *In vitro* data antyder att kalcipotriol inducerar differentieringen och hämmar proliferationen av keratinocyter. Detta antas vara bakgrunden till dess effekt vid psoriasis.

Liksom övriga topikala kortikosteroider har betametasondipropionat antiinflammatoriska, klådstillande, kärlsammandragande och immunosuppressiva egenskaper, dock utan att bota underliggande sjukdom. Genom ocklusion kan effekten förstärkas på grund av ökad penetration av stratum corneum. Biverkningsfrekvensen ökar på grund av detta. Mekanismen för lokala steroiders allmänna anti-inflammatoriska effekt är oklar.

I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med Daivobet salva en gång dagligen i upp till 52 veckor, antingen Daivobet salva enbart eller alternerande med Daivonex, jämfört med Daivonex enbart under 48 veckor efter initialbehandling med Daivobet salva. 21,7 % av patienterna i Daivobet salva-gruppen rapporterade biverkningar, 29,6 % i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 37,9 % i Daivonex-gruppen. De biverkningar som rapporterades av fler än 2 % av patienterna i Daivobet salva-gruppen var klåda (5,8 %) och psoriasis (5,3 %). Allvarligare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, follikulit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8 % av patienterna i Daivobetgruppen, 2,8 % i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 2,9 % i Daivonex-gruppen.

Binjurens gensvar på ACTH bestämdes genom mätning av kortisolnivåer i serum hos patienter med både omfattande psoriasis i hårbotten och på kroppen efter kombinationsbehandling med upp till 106 g/vecka av Daivobet gel och Daivobet salva. En marginell sänkning av kortisolsvaret 30 minuter efter ACTH-provokation sågs hos 5 av 32 patienter (15,6 %) efter 4 veckors behandling och hos 2 av 11 patienter (18,2 %) som fortsatte behandlingen till 8 veckor. Kortisolnivåerna i serum var normala hos alla 60 minuter efter ACTH-provokation. Ingen ändring av kalciummetabolismen sågs hos dessa patienter. Angående hämning av samspelet mellan hypotalamus, hypofys och binjurar (HPA), så innehåller denna studie därför vissa bevis för att mycket höga doser av Daivobet gel och salva kan ha en svag effekt på HPA-axeln.

Pediatrik population

Binjure- reaktionen på ACTH-provokation mättes i en okontrollerad 4-veckors studie med 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis på kroppen som behandlades med 56 g Daivobet salva per vecka. Inga fall med dämpning på HPA-axeln rapporterades. Det rapporterades ingen hyperkalcemi men en patient hade möjlig behandlingsrelaterad ökning av urinkalcium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från Daivobet salva är mindre än 1 % av administrerad dos (2,5 g) när den appliceras på normal hud (625 cm²) under 12 timmar. Applicering på psoriasisplack och under ocklusionsförband kan öka absorptionen av topikala kortikosteroider. Absorptionen genom skadad hud är cirka 24 %.

Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva innehållsämnen – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och i stor utsträckning. Proteinbindningsgraden är cirka 64 %. Halveringstiden i plasma efter intravenös injektion anges till 5–6 timmar. På grund av en depoteffekt i huden så pågår elimineringen efter dermal applikation under flera dagar. Betametason metaboliseras till glukuronid och sulfatestrar, främst i levern men även i njurarna. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol respektive betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Kalcipotriol och betametasondipropionat var under detektionsgränsen vid analys av blodprover från 34 patienter som behandlades för utbredd psoriasis i både hårbotten och på kroppen under 4 eller 8 veckor med både Daivobet gel och Daivobet salva. En metabolit av kalcipotriol och en metabolit av betametasondipropionat var kvantifierbara hos några av patienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomspalt, skelettmissbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av antalet överlevande nyfödda, viktminskning samt sämre viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie med kalcipotriol på möss och en oral karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

Fotokarcinogenitetsstudier på möss antyder att kalcipotriol kan förstärka effekten av UV-strålning och inducera hudtumörer.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie på möss och en karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker med betametasondipropionat för människa. Inga fotokarcinogenitetsstudier har genomförts med betametasondipropionat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Paraffin, flytande
Polyoxipropylenstearyleter
All-rac- α -tokoferol
Vitt vaselin
Butylhydroxitoluen (E321)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 2 år.

Hållbarhet i bruten förpackning: 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/epoxyfenol tub med skruvkork av polyeten.

Tubstorlekar: 3 (prov), 15, 30, 60, 100 och 120 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.2.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 22.5.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.