

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet 50/500 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Butyylihydroksitolueeni (E321) 160 mikrogrammaa/g geeli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Melkein kirkas, väritön tai harmahtavan valkoinen geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hiuspohjan psoriaasin sekä lievän ja keskivaikean plakkipsoriaasin (*psoriasis vulgaris*) paikallishoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Daivobet geeliä levitetään psoriaasialueille kerran päivässä. Suositeltava hoitajakson pituus on 4 viikkoa hiuspohjan alueella ja 8 viikkoa muilla ihoalueilla. Jos hoitoa on tämän jälkeen tarpeellista jatkaa tai aloittaa uudelleen, se tulee tehdä lääkärin ohjeiden mukaan ja lääkärin säännöllisessä valvonnassa.

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

Hiuspohjan hoito

Kaikki hiuspohjan oireilevat alueet voidaan hoitaa Daivobet geelillä. Tavallisesti 1-4 grammaa päivässä riittää hiuspohjan hoitoon (4 grammaa vastaa yhtä teelusikallista).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Daivobet geelin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu 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 geelin joutumista kasvoille tai silmiin on vältettävä. Parhaan tehon saamiseksi suihkua tai kylpyä tulee välttää heti Daivobet geelin levittämisen jälkeen. Jos geelillä hoidetaan hiuspohjaa, ei hiuksia tulisi pestä heti geelin levittämisen jälkeen. Geeli tulisi jättää iholle yöksi tai päiväksi.

Annostelijan käyttäminen

Säiliö ja annostelijan kärki täytyy kiinnittää toisiinsa ennen annostelijan ensimmäistä käyttöä. Esitaytön jälkeen annostelija annostelee jokaisella kokonaisella pumppauksella 0,05 g Daivobet geeliä. Daivobet geeli levitetään hoidettavalle alueelle annostelijalla. Kädet täytyy pestä Daivobet geelin käytön jälkeen, jos geeliä joutuu sormiin. Daivobet geelin annostelijan mukana on pakkausseloste, joka sisältää tarkat käyttöohjeet.

Pullon käyttäminen

Pulloa ravistellaan ennen käyttöä, jonka jälkeen Daivobet geeli annostellaan hoidettavalle alueelle. Kädet tulee pestä käytön 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 häiriöitä (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, atrofisen 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 geeli sisältää vahvaa ryhmän III steroidea, joten samanaikaista hoitoa muilla kortikosteroideilla tulee välttää. Johtuen kortikosteroidin absorptiosta iholta, voi 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 kortikosteroidien systeemistä imeytymistä. Geelin käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin 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 kortisolien erityis hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasisuskokeessa 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. Hoidettava ihoalue ei saisi ylittää 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 sukuelinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Näitä alueita ei tule hoitaa Daivobet geelillä. Potilaalle tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään geelin joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

Samanaikaiset ihoinfektiot

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

Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallinen kortikosteroidihoito saattaa hoidon lopettamisen jälkeen 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

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 lääkärinä 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).

Apuainehaitat

Daivobet geeli sisältää apuaineena butyylihydroksitolueneä (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

Valmisteen käytöstä 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 synnynnäisiä 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 äidinmaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä ohjeannostusta. Kalsipotriolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. 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.

Yleisin hoidon aikana ilmoitettu haittavaikutus on kutina.

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

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10.000$ ja $< 1/1.000$)
Hyvin harvinainen	($< 1/10.000$)

Tuntematon

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot	
Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	Ihoinfektio* Folikuliitti
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yliherkkyys
Silmät	
Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	Silmä-ärsytys
Tuntematon	Näön hämärtyminen**
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)	Kutina
Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	Psoriaasin paheneminen Dermatiitti Eryteema Ihottuma*** Akne Kuumottava tunne iholla Ihoärsytys Kuiva iho
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$)	Striat Ihon hilseily
Tuntematon	Hiusten värjäytyminen****
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	Kipu käyttökohdassa*****
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$)	Rebound-vaikutus

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

**Ks. myös kohta 4.4

***Erityyppisiä ihottumareaktioita, kuten erytematoottista ihottumaa ja pustulaarista ihottumaa, on ilmoitettu.

**** Käytettäessä hiuspohjaan ohimenevää valkoisten tai harmaiden hiusten värjäytymistä kellertäväksi on raportoitu antopaikassa.

*****Käyttökohdan kipu kattaa polttelun tunteen käyttökohdassa.

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, psoriaasin oireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot mukaan lukien erittäin harvinaiset angioödeema ja kasvojen turvotus.

Systeemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat esim. 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, perioraali dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, milioita ja ihon pigmenttimuutoksia.

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

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

Pediatriset potilaat

Kliinisesti merkittäviä eroja aikuisten ja nuorten turvallisuusprofiilien välillä ei ole havaittu. Kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 216 nuorta. Lisätietoja kohdassa 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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. Maksimiannostus on 15 g/päivä).

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.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH –hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitasoja 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 rasiuskokeessa 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.

Kerran päivässä annosteltavan Daivobet geelin teho tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 2900 potilasta, joilla oli IGA (Investigators Global Assessment) asteikolla arvioituna vähintään lievä psoriaasi hiuspohjassa. Vertailuvalmisteina, joita kaikkia annosteltiin kerran päivässä, olivat geelipohjaan sekoitettu beetametasonidipropionaatti, geelipohjaan sekoitettu kalsipotrioli sekä (yhdessä tutkimuksessa) geelipohja yksinään. Ensisijaisista arviointikriteereistä (IGA asteikolla arvioiden psoriaasioireet poissa tai erittäin lieviä 8 viikon hoidon jälkeen) saadut tulokset osoittivat, että Daivobet geeli oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin vertailuvalmisteet. Myös tulokset hoidon vaikutusnopeudesta 2 hoitoviikon jälkeen osoittivat Daivobet geelin olevan tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin vertailuvalmisteet.

Potilaat, joilla ei oireita tai hyvin lieviä oireita (%)	Daivobet geeli (n=1108)	Beetametasoni-dipropionaatti (n=1118)	Kalsipotrioli (n=558)	Geelipohja (n=136)
viikko 2	53.2%	42.8% ¹	17.2% ¹	11.8% ¹
viikko 8	69.8%	62.5% ¹	40.1% ¹	22.8% ¹

¹ Tilastollisesti merkitsevästi tehottomampi kuin Daivobet geeli (P<0.001)

Daivobet geelin tehoa muilla ihoalueilla tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 8 viikon kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana 296 potilasta, joilla oli IGA asteikolla arvioituna lievä tai keskivaikea psoriaasi. Vertailuvalmisteina, joita kaikkia annosteltiin kerran päivässä, kuten Daivobet geeliäkin, olivat geelipohjaan sekoitettu beetametasonidipropionaatti, geelipohjaan sekoitettu kalsipotrioli sekä geelipohja yksinään. Ensisijaisia arviointikriteerejä olivat IGA asteikolla arvioiden hoitovasteen saavuttaminen 4 ja 8 viikon hoidon jälkeen. Hoitovaste määriteltiin ”oireeton” tai ”lievät oireet” potilailla, joilla oli keskivaikea psoriaasi lähtötasolla, tai ”oireeton” potilailla, joilla oli lievä

psoriaasi lähtötasolla. PASI-arvojen (Psoriasis Severity and Area Index) prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolle 4 ja 8 olivat toissijaiset arviointikriteerit.

Potilaat, jotka saavuttivat hoitovasteen(%)	Daivobet geeli (n=126)	Beetametasoni-dipropionaatti (n=68)	Kalsipotrioli (n=67)	Geelipohja (n=35)
viikko 4	20.6%	10.3% ¹	4.5% ¹	2.9% ¹
viikko 8	31.7%	19.1% ¹	13.4% ¹	0.0% ¹

¹ Tilastollisesti merkitsevästi tehottomampi kuin Daivobet geeli (P<0.05)

PASI-arvon keskimääräinen lasku (%) (SD)	Daivobet geeli (n=126)	Beetametasoni-dipropionaatti (n=68)	Kalsipotrioli (n=67)	Geelipohja (n=35)
viikko 4	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) ¹	32.1 (23.6) ¹	17.0 (31.8) ¹
viikko 8	58.8 (32.4)	51.8 (35.0)	40.8 (31.9) ¹	11.1 (29.5) ¹

¹ Tilastollisesti merkitsevästi tehottomampi kuin Daivobet geeli (P<0.05)

Toisessa satunnaistetussa, tutkijalta sokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 312 potilasta, joilla oli IGA asteikolla arvioituna vähintään keskivaikkea hiuspohjan psoriaasi, verrattiin Daivobet geelin käyttöä kerran päivässä annosteltuna Daivonex liukseen kahdesti päivässä annosteltuna 8 viikon ajan. Ensisijaisista arviointikriteereistä (IGA asteikolla arvioiden psoriaasioireet poissa tai erittäin lieviä 8 viikon hoidon jälkeen) saadut tulokset osoittivat, että Daivobet geeli oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin Daivonex liuos päänahkaan.

Potilaat, joilla ei oireita tai hyvin lieviä oireita (%)	Daivobet geeli (n=207)	Daivonex liuos päänahkaan (n=105)
viikko 8	68.6%	31.4% ¹

¹ Tilastollisesti merkitsevästi tehottomampi kuin Daivobet geeli (P<0.001)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa 873 potilaalla, joilla oli vähintään keskivaikkea (IGA asteikolla arvioituna) hiuspohjan psoriaasi, tutkittiin Daivobet geelin käyttöä ja verrattiin sitä geelipohjaan sekoitettuun kalsipotrioliin. Molempia hoitovaihtoehtoja annosteltiin kerran päivässä tarpeen mukaan hoitajaksoina aina 52 viikkoon asti. Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttöön hiuspohjassa, identifioi riippumaton sokkoutettu ihotautilääkäreistä koostunut paneeli. Tutkimusryhmien välillä ei ollut eroa niiden potilaiden prosentuaalisissa määrissä, jotka kokivat tällaisia haittavaikutuksia (2,6 % Daivobet geeliä käyttänyt ryhmä ja 3 % kalsipotriolia käyttänyt ryhmä; P=0,73). Ihoatrofiaa ei raportoitu.

Pediatriiset potilaat

Hiuspohja

Vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan selvitettiin kahdessa kontrolloimattomassa avoimessa 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 109 iältään 12-17-vuotiasta nuorta, joilla oli hiuspohjan psoriasis ja jotka käyttivät Daivobet geeliä enintään 69 grammaa viikossa. Tutkimuksissa ei raportoitu yhtään hyperkalsemiaa eikä kliinisesti merkittävää muutosta virtsan kalsiumpitoisuudessa. Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin mitattiin 30 potilaalla. Yhdellä potilaalla kortisolivaste ACTH-hormoniin pieneni 4 viikon hoidon jälkeen. Muutos oli lievä ja palautuva, kliinisiä oireita ei esiintynyt.

Hiuspohja ja vartalo

Vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan selvitettiin yhdessä kontrolloimattomassa avoimessa 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 107 iältään 12-17-vuotiasta nuorta, joilla oli hiuspohjan ja vartalon psoriasis ja jotka käyttivät Daivobet geeliä enintään 114,2 grammaa viikossa. Tutkimuksissa ei raportoitu hyperkalsemiaa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia virtsan kalsiumpitoisuudessa. Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin mitattiin 31 potilaalla. Viidellä potilaalla kortisolivaste ACTH-hormoniin pieni. Kahdella näistä potilaista vasteen pieneneminen oli rajatapaus. Neljällä potilaalla vaste pieneni 4 viikon hoidon jälkeen. Kahdella potilaalla vaste pieneni 8 viikon hoidon jälkeen, mukaan lukien yksi potilas jolla vaste pieneni molemmissa aikapisteissä. Muutokset olivat lieviä ja palautuvia, kliinisiä oireita ei esiintynyt.

5.2 Farmakokinetiikka

Elimistön altistuminen paikallisesti annosteltavan Daivobet geelin kalsipotriolille ja beetametasonidipropionaatille on verrattavissa Daivobet voiteeseen rotilla ja minipossuilla. Kliiniset tutkimukset radioleimatulla Daivobet voiteella osoittavat, että kalsipotriolin ja beetametasonin imeytyminen elimistöön Daivobet voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2.5 g), kun voide sivellään terveelle iholle (625 cm²) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja käyttö okklusiositeen alla saattaa lisätä paikallisten kortikosteroidien imeytymistä. Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24%.

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Proteiineihin sitoutuminen on n. 64%. Puoliintumisaika plasmassa suonensisäisen annostuksen jälkeen on 5-6 tuntia. Ihossa muodostuvasta depot-vaikutuksesta johtuen iholle annostellun kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin poistuminen elimistöstä tapahtuu muutamassa päivässä. Beetametasoni metaboloituu glukuronidiksi ja sulfaattiestereiksi pääosin maksassa, mutta myös munuaisissa. Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattuja 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 suoritettavat kortikosteroiditutkimukset 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 ja ruumiinpaino sekä painonnousu laski. 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 tulokset 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.

Kaneilla tehdyissä paikallisissa siedettävyysskokeissa Daivobet geeli aiheutti lievää tai kohtalaista ihoärsytystä ja lievää ohimenevää silmien ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Parafiini, nestemäinen
Polyoksipropyleenistearyylieetteri,
Risiiniöljy, hydrattu
Butyylihydroksitolueeni (E321)
All-rac- α -Tokoferoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Pullo: Avaamisen jälkeen 6 kuukautta.
Annostelija: Avaamisen jälkeen 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä.

Pullo: Pidä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pullot: HDPE-pullo, jossa LDPE-suukappale ja HDPE-kierrekorkki.

Pullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoost: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g ja 3 x 60 g.

Annostelija: Annostelijassa on polypropeenisäiliö (jossa on HDPE-mäntä ja -kierrekorkki), annostelijan kärki (jossa on polypropeenista valmistettu ulompi kotelo, polyasetaalista valmistettu kahva ja termoplastisesta elastomeerista valmistettu suukappale) sekä polypropeenisuojus. Säiliö, annostelijan kärki ja suojus kiinnitetään toisiinsa ennen käyttöä. Säiliö(t), annostelijan kärki (kärjet) ja suojus (suojuks) on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoost: 60 g (vastaa 68 ml:aa) ja 2 x 60 g (vastaa 2 x 68 ml:aa)

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23766

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.09.2008
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 10.05.2011

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 gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Butylhydroxitoluen (E321) 160 mikrogram/g gel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

En nästan klar, färglös till svagt benvit gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av psoriasis i hårbotten hos vuxna. Lokal behandling av mild till måttlig plack psoriasis vulgaris hos vuxna på andra områden än i hårbotten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Daivobet gel appliceras på angripna hudområden en gång dagligen. Rekommenderad behandlingstid är 4 veckor för psoriasis i hårbotten och 8 veckor för övriga hudområden. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter denna period, 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).

Vid behandling av hårbotten

Alla angripna hudområden i hårbotten kan behandlas med Daivobet gel. Vanligtvis räcker mellan 1 g och 4 g per dag för behandling av hårbotten (4 g motsvarar en tesked).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatriska patienter

Säkerheten och effekten av Daivobet gel vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data hos barn i åldern 12-17 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Daivobet gel ska inte appliceras direkt i ansiktet eller ögonen. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha, bada, eller vid behandling av hårbotten, tvätta håret omedelbart efter application av Daivobet gel. Daivobet gel bör vara kvar på huden under natten eller under dagen.

Vid användning av applikator

Före första användningen av applikatorn måste patronen och applikatorhuvudet monteras. Efter grundning levererar varje hel aktivering 0,05 g Daivobet gel.

Daivobet gel appliceras på det påverkade området med hjälp av applikator.

Händerna bör tvättas efter användning om Daivobet gel fås på fingrarna.

Daivobet gel applikator åtföljs av bipacksedeln med detaljerade instruktioner för användning.

Vid användning av flaskan

Flaskan ska skakas före användning och Daivobet gel appliceras på det drabbade området.

Händerna bör tvättas efter användning.

4.3 Kontraindikationer

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

Daivobet är kontraindicerad vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

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

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet kontraindicerat 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 gel innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäckts 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 adenokortikotropiskt 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

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 av hjälpämnen

Daivobet gel innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för 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 (med 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

Betametason 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 efter-godkännandet utförda säkerhetsstudier och spontanrapporteringar.

Den mest frekvent rapporterade biverkningen under behandlingen är pruritus.

Biverkningarna är ordnade 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
Immunsystemet	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Överkänslighet
Ögon	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Ögonirritation
Ingen känd frekvens	Dimsyn**
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pruritus
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag*** Akne Sveda i huden Hudirritation Torr hud
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Hud striae Hud exfoliation
Ingen känd frekvens	Förändrad hårfärg****
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Smärta vid applikationsstället*****
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Rebound-effekt

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

** Se avsnitt 4.4.

*** Olika typer av utslag som erytema utslag och pustulösa utslag har rapporterats.

**** Tillfällig missfärgning av vitt eller grått hår, till en gulaktig färg, vid applikationsstället i hårbotten, har rapporterats.

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

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 hyperkalciami (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.

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).

Pediatrik population

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan säkerhetsprofilen hos vuxenpopulationen och ungdomspopulationen har observerats. Totalt 216 ungdomar behandlades i tre öppna kliniska studier. Se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer om studierna.

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

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

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.

Effektiviteten av behandling med Daivobet gel en gång dagligen undersöktes i två randomiserade dubbelblindade kliniska studier under 8 veckor, totalt omfattande mer än 2 900 patienter med minst lätt psoriasis i hårbotten enligt Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Jämförelse gjordes med behandling en gång dagligen med betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och (i en av studierna) enbart gelvehikeln. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symptom vid 8 veckor enligt IGA) visade att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten. Resultat av hur snabbt effekten sätter in visade också att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten, baserat på liknande data registrerade efter två veckors behandling.

% av patienterna med ingen eller mycket mild sjukdom	Daivobet gel (n=1 108)	Betametason-dipropionat (n=1 118)	Kalcipotriol (n=558)	Gel vehikel (n=136)
vecka 2	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
vecka 8	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P < 0,001)

Effektiviteten av behandling med Daivobet gel på andra områden av kroppen än hårbotten undersöktes i en randomiserad, dubbelblind klinisk studie under 8 veckor, omfattande 296 patienter med minst mild eller måttlig psoriasis vulgaris enligt IGA. Jämförelsepreparat var betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och enbart gelvehikeln, alla med dosering en gång dagligen.

Primärt responskriterium var kontrollerad sjukdom enligt IGA vid vecka 4 och vecka 8. Kontrollerad sjukdom definierades som ”inga symtom” eller ”mycket lätta symtom” för patienter med måttlig sjukdom vid studiestart eller ”inga symtom” för patienter med mild sjukdom vid studiestart. Procentuella skillnaden i Psoriasis Severity and Area Index (PASI) från studiestart till vecka 4 och vecka 8 var sekundära responskriterier.

% av patienterna med kontrollerad sjukdom	Daivobet gel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
vecka 8	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P < 0,05)

Minskning av PASI i medelprocent (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
vecka 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P < 0,05)

I en annan randomiserad investigator-blindad klinisk studie med 312 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten enligt IGA, undersöktes användning av Daivobet gel en gång dagligen jämfört med Daivonex lösning för hårbotten två gånger dagligen under 8 veckor. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symtom vid 8 veckor enligt IGA) visade att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än Daivonex lösning för hårbotten.

% av patienterna med ingen eller mycket mild sjukdom	Daivobet gel (n=207)	Daivonex lösning för hårbotten (n=105)
vecka 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P < 0,001)

I en randomiserad, dubbel-blind klinisk långtidsstudie med 873 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten (enligt IGA), undersöktes användning av Daivobet gel jämfört med kalcipotriol i gelvehikeln. Båda behandlingarna användes en gång dagligen och kunde under 52 veckor upprepas vid behov. Biverkningar som kunde relateras till långtidsanvändning av kortikosteroider i hårbotten bedömdes av en oberoende, blindad panel med dermatologer. Man fann ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna i andelen patienter som upplevde biverkningar (2,6 % i Daivobet gel gruppen och 3,0 % i kalcipotriolgruppen; P=0,73). Inga fall av hudatrofi rapporterades.

Pediatrik population

Hårbotten

Effekten på kalcium metabolismen studerades i två okontrollerade öppna 8-veckors studier omfattande 109 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten som använde upp till 69 g Daivobet gel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ATCH provokation mättes hos 30 patienter; en patient uppvisade minskat kortisol svar på ATCH provokation efter 4 veckors behandling, det var mildt utan kliniska manifestationer och reversibelt.

Hårbotten och kropp

Effekten på kalcium metabolismen studerades i en okontrollerad öppen 8-veckors studie omfattande 107 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten och på kroppen som använde upp till 114,2 g Daivobet gel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ACTH provokation mättes hos 31 patienter; 5 patienter uppvisade minskat kortisol svar på ACTH provokation där 2 av 5 patienter enbart uppvisade knappt mätbara minskningar. 4 av patienterna uppvisade minskning efter 4 veckors behandling och 2 uppvisade minskning efter 8 veckor inkluderat 1 patient som uppvisade en minskning vid båda perioderna. Dessa händelser var milda, utan kliniska manifestationer, och reversibla.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen för kalcipotriol och betametasondipropionat vid lokal applikation av Daivobet gel är jämförbar med Daivobet salva hos råttor och minigris. Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från beredningsformen 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 sulfater, främst i levern men även i njurarna. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råttor och minigris) och betametasondipropionat via urin (råttor och mus). Hos råttor 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. Ingen fotokarcinogenitetsstudie har genomförts med betametasondipropionat.

Vid hudirritationstester på kanin orsakade Daivobet gel mild till måttlig hudirritation och lätt övergående ögonirritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Paraffin, flytande

Polyoxipropen-stearyleter

Hydrerad ricinolja

Butylhydroxitoluen (E321)

All-*rac*- α -tokoferol

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Flaska: Bruten förpackning: 6 månader.

Applikator: Bruten förpackning: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla.

Flaska: Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor: Flaskor av HD-polyeten med pip av LD-polyeten och skruvkork av HD-polyeten. Flaskorna är förpackade i kartonger.

Förpackningsstorlekar: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g och 3 x 60 g.

Applikator: Applikatorn består av en polypropen-patron (med en högdensitetspolyeten kolv och skruvlock), ett applikatorhuvud (polypropen ytterhölje, polyoximetylen spak och termoplastisk elastomer munstycke) och polypropen lock. Patronen, applikatorhuvudet och locket monteras före användning. Patron (erna), applikatorhuvud (ena) och lock (en) är placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 60 g (motsvarande 68 ml) och 2 x 60 g (motsvarar 2 x 68 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23766

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.09.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 10.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.12.2021

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