

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet 50/500 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN 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 hoitjakson 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.

Pediatriset 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. Esitötön 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, 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 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 kortisolin erityis hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasiuskokeessa 4 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1.).

Näköhäiriö

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtymisen 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 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).

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****
Yleisoireet 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

***Erytyypisiä 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.

Systemisiä 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-haitta –tasapainon 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. Maksimiannossuositus 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 voidemannoksilla 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

¹Tilastollisesti 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

¹Tilastollisesti 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 luokseen 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

¹Tilastollisesti 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 hyperkalsemiamia 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 pieni 4 viikon hoidon jälkeen. Kahdella potilaalla vaste pieni 8 viikon hoidon jälkeen, mukaan lukien yksi potilas jolla vaste pieni 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 pakkauskoot

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

Pullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 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 (suojuukset) on pakattu pahvikoteloon.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet 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

2.7.2019

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