

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet® 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet: butyylihydroksitolueeni 160 mikrog/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 valmisteiden 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 1 teelusikallista).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Lapset

Daivobet geelin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla. Tietoa ei saatavilla.

Antotapa

Pulloa ravistellaan ennen käyttöä, jonka jälkeen Daivobet geeli annostellaan psoriaasialueille. Geelin joutumista kasvoille tai silmiin on vältettävä. Kädet tulee pestä huolellisesti käytön jälkeen. 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Daivobet geeliä ei tule käyttää psoriasis pustulosan, psoriasis exfoliativan ja erythrodermisen psoriaasin hoitoon.

Sisältämänsä kalsipotriolin vuoksi geeli on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä.

Valmisteen sisältämästä kortikosteroidista johtuen Daivobet geeliä ei tule käyttää virusperäisissä ihomuutoksissa (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehduksissa eikä loisinfektioissa. Myös seuraavat sairaudet/iho-oireet ovat vasta-aiheisia Daivobet geelin käytölle: ihotuberkuloosi tai kuppa, perioraali dermatiitti, atrofinen iho, striat, ihon pintaverisuonten hauraus, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumat, haavat, perianaali- ja genitaalialueen kutina.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset umpieritykseen

Daivobet geeli sisältää vahvaa ryhmän III kortikosteroidia, 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.

Geelin käyttöä okklusiositeen alla tulee välttää, koska tämä voi lisätä kortikosteroidien systeemistä imeytymistä. Geelin käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa tulee välttää, koska tämä voi lisätä 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 erityksen hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasisuskokeessa 4 viikon hoidon jälkeen. (Ks. kohta 5.1.)

Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemiaa saattaa esiintyä, jos päivittäinen enimmäismäärä (15 g) ylitetään. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu kuitenkin nopeasti, 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

Kasvojen ja sukuelinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Näitä alueita ei tule hoitaa Daivobet geelillä. Melko harvinaisia paikallisia haittavaikutuksia (kuten silmien tai kasvojen ihon ärsytys) havaittiin kun lääkettä vahingossa joutui kasvoille

tai silmiin / silmien sidekalvoille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). 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.

Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallinen kortikosteroidihoito saattaa hoidon lopettamisen jälkeen aiheuttaa yleisen psoriasis pustulosan puhkeamisen tai oireiden uuden pahenemisen. 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

Daivobet geelin 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 saman hoitoalueen paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti Daivobet valmisteiden kanssa ei ole 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 butyylihydroksitolueeniä (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 teratogeenisiä vaikutuksia. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Daivobet geeliä tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan kun oletettu hyöty on mahdollista haittaa suurempi.

Imetys

Beetametasoni erittyy äidinmaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä ohjeannostusta. Kalsipotriolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Daivobet geeliä imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Daivobet geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Daivobet geelin tutkimusohjelmassa on tähän mennessä ollut mukana yli 4700 potilasta, joista yli 2100 sai Daivobet geeli -hoitoa. Näistä potilaista noin 8% sai ei-vakavan haittavaikutuksen. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä, pääasiassa erilaisi ihoreaktioita, joista yleisin on kutina.

Seuraavassa on luettelo Daivobet geelin haittavaikutuksista, joka perustuu kliinisiin tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset on luetteloitu MedDRA System Organ Class –luokituksen mukaisesti ja yksittäiset haittavaikutukset on listattu yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmistä raportoituista. Yleisyysryhmissä haitat on luetteloitu vakavimmista lievempiin.

Seuraavaa termistöä on käytetty haittavaikutusten yleisyyden luokittelussa:

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)

• Silmät	
Melko harvinainen	Silmä-ärsytys
• Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Kutina

Melko harvinainen	Psoriaasin paheneminen Kuumottava tunne iholla Kivun tunne iholla tai ärsytys Follikuliitti Dermatiitti Eryteema Akne Kuiva iho Ihottuma Märkärakkulainen ihottuma
-------------------	---

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

Kalsipotrioli

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen paikalliset reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumoituksen 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 paikalliskortikosteroidia psoriaasin hoitoon on yleisen 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.

4.9 Yliannostus

Annostussuositusten ylittäminen voi kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi vähentää aivolisäkkeen ja lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa ja aiheuttaa sekundaarisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan, joka on tavallisesti palautuva.

Tällaisissa tapauksissa oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

Yhdellä potilaalla on väärinkäytön yhteydessä hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen raportoitu Cushingin oireyhtymä ja psoriasis pustulosa. Potilaan laajaa erythrodermiaa hoidettiin 5 kuukauden ajan Daivobet voiteella 240 g/viikko (vastaa n, 34 g/päivä). Maksimiannostus on 15 g/päivä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 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.

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)	Beetametasonidipropionaatti (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 keskivaikea hiuspohjan psoriaasi, verrattiin Daivobet geelin käyttöä kerran päivässä annosteltuna Daivonex liuokseen 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 keskivaikea (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, identifioitiin 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.

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%.

Systemisen 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 lääkaineiden 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 suoritettujen 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.

Hiirillä tehty ihokarsinogeenisuustutkimus ei osoittanut erityistä vaaraa ihmiselle.

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

Karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty beetametasonidipropionaatilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Parafiini, nestemäinen
Polyoksipropyleeni-15-stearyylieetteri,
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

2 vuotta.
Avaamisen jälkeen 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Pidä pullo ulkopakkauksessa suojassa valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, jossa LDPE-suukappale ja HDPE-kierrekorkki.
Pullot on pakattu pahvikoteloihin.
Pakkauskoot: 15, 30, 60 ja 2 x 60 g.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

30.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.09.2010

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