

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet®	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Cypern	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Tjekkiet	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet mast	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladel se</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvei</u>
Danmark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Danmark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Estland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Frankrig	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Tyskland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Tyskland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Grækenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladel se</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvei</u>
Grækenland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Ungarn	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrógrömm/0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Letland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Litauen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Luxembourg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Holland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Holland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Norge	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Polen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET	(50 µg + 0,5 mg)/g	Salve	Kutan anvendelse
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse



<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Rumænien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Slovenien	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenien	Daivobet 50 mikrogramov/ 500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Sverige	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Storbritannien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kutan anvendelse
Storbritannien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Salve	Kutan anvendelse

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA**

## Videnskabelige konklusioner

### *Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Daivobet og relaterede navne (se bilag I)*

Daivobet salve er et kombinationslægemiddel, der indeholder D-vitamin-analogen calcipotriolmonohydrat og betamethasondipropionat.

Daivobet gel er en anden formulering, der indeholder det samme aktive stof i de samme koncentrationer som i Daivobet salve.

Formålet med denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30 er at harmonisere produktresuméet i EU's medlemsstater for Daivobet salve, der er godkendt via den gensidige anerkendelsesprocedure og national godkendelse. Desuden er Daivobet gel et supplement til Daivobet salve, og der var nogle forskelle i produktresuméerne.

### DAIVOBET SALVE

#### **Punkt 4.1 - Terapeutiske indikationer**

Den mest almindelige indikation i medlemsstaterne var "*behandling af psoriasis vulgaris*", og i to medlemsstater var indikationen "*kombinationsbehandling af psoriasis*".

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende ordlyd som den harmoniserede tekst for salven: "*Topisk behandling af stabil plaque-psoriasis vulgaris, der er egnet til topisk behandling*".

Dette giver en præcis beskrivelse af de personer, der deltog i de kliniske undersøgelser, hvis resultater blev fremsendt til støtte for Daivobet salves virkning og sikkerhed. Disse undersøgelser var MCB 9802 INT og MCB 9904 INT. I disse undersøgelser skulle deltagerne have "psoriasis vulgaris, der er egnet til behandling med topiske lægemidler", og personer, som krævede systemisk psoriasisbehandling eller lysbehandling, blev udelukket. Personer med ustabil psoriasis (erythrodermisk, exfoliativ og pustuløs psoriasis) blev udelukket.

CHMP godkendte disse ændringer, eftersom de forbedrer definitionen af målpopulationen og afspejler de data, der blev fremlagt til støtte for indikationerne. For at skabe overensstemmelse med den seneste udgave af retningslinjerne for produktresuméer blev indikationen dog ændret, så voksne blev medtaget som "Intent to Treat"-population.

CHMP godkendte således følgende ordlyd under dette punkt:

Daivobet salve, produktresumé: "*Topisk behandling af stabil plaque-psoriasis vulgaris, der er egnet til topisk behandling hos voksne*".

Daivobet gel, produktresumé: "*Topisk behandling af psoriasis i hovedbunden hos voksne. Topisk behandling af mild til moderat plaque-psoriasis vulgaris, der optræder andre steder end i hovedbunden, hos voksne*".

#### **Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde**

Ordlyden i de nationale produktresuméer var i vid udstrækning afspejlet i det gensidigt anerkendte produktresumé.

I tre medlemsstaters produktresumé stod der, at "*der er erfaringer med gentagne behandlingsforløb med Daivobet i op til 52 uger*", hvilket blev underbygget af undersøgelsen MCB 0102 INT.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at slette denne sætning, men CHMP mente, at det ville være nyttigt at medtage denne information i det harmoniserede produktresumé.

I en af medlemsstaternes produktresumé var der ikke medtaget information om, at det efter en periode på 4 uger er muligt at indlede gentagen behandling med Daivobet salve under lægeligt opsyn.

Virkingen og sikkerheden af Daivobet salve blev undersøgt i perioder, der var længere end 4 uger, i undersøgelsen MCB 0102 INT.

Mange patienter, der responderer godt på Daivobet salve i løbet af den 4 uger lange behandlingsperiode, kræver stadig gentagen behandling med henblik på langtidskontrol af deres psoriasis. I undersøgelsen MCB 0102 INT var der en tendens til større virkning og en lavere incidens af indberettede utilsigtede hændelser hos patienter, som forblev i behandling med Daivobet salve, der blev anvendt som foreskrevet, sammenlignet med patienter, der skiftede over til andre behandlinger. CHMP anså sætningen *“Efter denne periode kan gentagen behandling med Daivobet salve indledes under lægeligt opsyn”* for at være uklar, eftersom behandling med Daivobet formodentlig indledes af en læge, og eftersom behandlingen formodentlig monitoreres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen godkendte anbefalingen om at omformulere punkt 4.2, og CHMP godkendte følgende ordlyd: *“Hvis det er nødvendigt at fortsætte eller genoptage behandlingen efter denne periode, bør behandlingen fortsættes efter lægens vurdering og under jævnlige lægelige opsyn”*.

I en af medlemsstaternes produktresumé var der ikke nogen anbefalinger med hensyn til den maksimale daglige dosis (15 g) eller den procentdel af kroppens overfladeareal, der må behandles (30 %). Derfor blev det foreslået at tilføje ordlyden *“den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 15 g, og den maksimale ugentlige dosis bør ikke overstige 100 g”* og *“der bør ikke behandles mere end højst 30 % af kroppens overfladeareal med lægemidler, som indeholder calcipotriol”*. Disse begrænsninger blev medtaget for at undgå overdreven eksponering for calcipotriol og muligheden for vitamin D-relaterede utilsigtede hændelser (f.eks. hypercalcæmi). Vitamin D-relaterede utilsigtede hændelser, der skyldes overdreven eksponering for calcipotriol, er blevet beskrevet i nogle få tilfælde i litteraturen.

CHMP bemærkede, at den ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har anvendt, tyder på, at en patient, der bruger den maksimale daglige dosis på 15 g, vil overskride den maksimale ugentlige dosis på 100 g og nå op på 105 g. Indehaveren af markedsføringstilladelsens svar på denne bemærkning var, at nogle patienter kan have brug for en daglig dosis på 15 g i de første par dage af behandlingsforløbet, men eftersom virkningen er stor i den første behandlingsuge, kan det med rimelighed forventes, at patienterne vil bruge mindre Daivobet ved ugens slutning, efterhånden som psoriasislæsionerne bliver mindre i omfang og sværhedsgrad. CHMP foreslog, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i så fald udelader den ugentlige dosis, og CHMP godkendte følgende ordlyd: *“Ved anvendelse af lægemidler, der indeholder calcipotriol, må den maksimale daglige dosis ikke overstige 15 g.”*

Hvad angår den risiko for rebound-effekt, der er nævnt i punkt 4.4, stillede CHMP spørgsmål ved, om der var nogen evidens for, at en gradvist aftagende dosis vil reducere sandsynligheden for dette. Risikoen for rebound-effekt er blevet medtaget i produktresuméet på baggrund af data fra brugen efter markedsføringen. Disse data indeholder ikke nogen evidens for, at en gradvist aftagende dosis Daivobet salve vil mindske risikoen for rebound-effekt. Derfor var det ikke muligt at lave yderligere tilføjelser til ordlyden i punkt 4.4.

CHMP konkluderede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen havde givet en begrundelse for, at der ikke blev tilføjet en særlig bemærkning om rebound-effekt eller atrofi, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen havde givet alle de informationer, der var blevet anmodet om.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har opdateret informationerne om brug hos børn i henhold til QRD-retningslinjerne. Ordlyden *“børn og unge under 18 år”* er blevet forenklet til *“børn under 18 år”*.

### **Punkt 4.3 - Kontraindikationer**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd, der er i tråd med det gensidigt anerkendte produktresumé, som allerede i vid udstrækning afspejlede ordlyden i flere medlemsstaters nationale produktresuméer.

I tre medlemsstater var teksten om kortikosteroiders kontraindikationer mere generel end i det gensidigt anerkendte produktresumé. Derfor foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en

mere specifik tekst om de kendte kutane virkninger af betamethasondipropionat. CHMP var enig i indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag og i tilføjelsen af flere detaljer med hensyn til situationer, hvor steroider ikke bør anvendes, og godkendte følgende ordlyd: *“På grund af indholdet af kortikosteroid er Daivobet salve kontraindiceret ved følgende tilstande: Virale hudlæsioner (f.eks. herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner, parasitinfektioner, hudsygdomme i forbindelse med tuberkulose eller syfilis, perioral dermatitis, atrofisk hud, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, iktyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcus, sår, perianal og genital kløe”*.

Eftersom der ikke er nogen dokumenteret information om sikkerhed og virkning af Daivobet salve ved guttat, erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis, og heller ikke hos patienter med svær nyreinsufficiens eller svær leversygdom, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at Daivobet kontraindicerer i sådanne tilfælde på baggrund af deres udelukkelse fra det kliniske undersøgelsesprogram.

CHMP bemærkede, at kontraindikationerne for erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis er baseret på den medicinske risiko i forbindelse med brugen ved disse tilstande, og at de derfor må anses for at være absolutte kontraindikationer.

Hvad angår kontraindikationen for guttat psoriasis, var den ligeledes blevet medtaget i produktresuméet på baggrund af sygdommens udelukkelse fra det kliniske undersøgelsesprogram.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var dog enig i, at det ikke er en absolut kontraindikation, og foreslog at flytte den til punkt 4.4. CHMP godkendte dette forslag.

Hvad angår kontraindikationen hos patienter med svære nyre- og leversygdomme, oplyste indehaveren af markedsføringstilladelsen, at kontraindikationen var blevet medtaget i produktresuméet på baggrund af disse sygdommes udelukkelse fra det kliniske undersøgelsesprogram, men eftersom det ikke var en absolut kontraindikation, blev informationen flyttet fra punkt 4.3, og følgende blev tilføjet i punkt 4.2: *“Sikkerhed og virkning af Daivobet salve hos patienter med svær nyreinsufficiens eller svær leversygdom er ikke blevet undersøgt”*. CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag til den harmoniserede ordlyd.

I en af medlemsstaternes produktresuméer var der en kontraindikation for patienter med calciummetabolismesygdomme. CHMP var af den opfattelse, at kontraindikationen for patienter med kendte calciummetabolismesygdomme var hensigtsmæssig, og CHMP godkendte følgende: *“På grund af indholdet af calcipotriol er Daivobet salve kontraindiceret til patienter med kendte calciummetabolismesygdomme”*.

#### **Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en harmoniseret tekst, som udarbejdes i overensstemmelse med den tekst, der anvendes i den gensidige anerkendelsesprocedure, med nogle få ændringer: Informationens rækkefølge er blevet ændret og omformuleret, så den stemmer overens med informationen i produktresuméet for Daivobet gel. Ordet *“kraftigt”* er således blevet fjernet fra definitionen af betamethasondipropionat, der klassificeres som et stærkt virkende gruppe III-steroid. Hvad angår forsigtighedsreglerne med hensyn til ansigt og genitalier, er informationen *“Langtidsbehandling af disse dele af kroppen bør undgås”* blevet fjernet som følge af den høje risiko for lokale og systemiske bivirkninger.

#### **Lokale bivirkninger**

I flere medlemsstaters produktresuméer stod der i advarslen vedrørende brugen, at *“salven må/skal/bør ikke bruges i ansigtsregionen”* i stedet for *“undgå påførelse”*. Desuden manglede teksten *“Huden i ansigtet og på genitalierne er meget følsom over for kortikosteroider. Disse områder bør kun behandles med svagere kortikosteroider”* delvist i fire medlemsstaters produktresuméer, eller også var den slet ikke medtaget.

Som følge af hudens tynde hornlag på ansigtet og genitalierne er disse områder særligt modtagelige for lokale og systemiske bivirkninger af kortikosteroider. CHMP var af den opfattelse, at der ikke var nogen klar information om, at lægemidlet ikke må bruges på de pågældende områder, og CHMP

godkendte følgende harmoniserede ordlyd: *“Huden i ansigtet og på genitalierne er meget følsom over for kortikosteroider. Lægemidlet bør ikke anvendes på disse områder”*.

#### Virksomheder på calciummetabolismen

I flere medlemsstater var ordlyden “behandling af mere end 30 % af kroppens overfladeareal bør undgås” ikke medtaget i produktresuméet, og indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at denne ordlyd blev medtaget under punkt 4.4.

I betragtning af at hypercalcæmi som følge af en omfattende eksponering for calcipotriol er beskrevet i nogle få tilfælde i litteraturen, godkendte CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag og tilføjede en krydshenvisning til punkt 4.2.

#### Samtidige hudinfektioner

I to medlemsstater var teksten *“Hvis læsioner sekundært inficeres, bør de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, bør behandlingen med kortikosteroider dog stoppes”* ikke medtaget i produktresuméet. Sekundær infektion er en dokumenteret lokal bivirkning af behandlingen med topiske kortikosteroider. CHMP godkendte medtagelsen af ovenstående i den harmoniserede tekst.

#### Afbrydelse af behandlingen og langtidsbrug

I en af medlemsstaterne var der ingen henvisning til rebound-effekten, når behandlingen med kortikosteroider afbrydes.

Risikoen for rebound-effekt er veldokumenteret, og i EU's retningslinjer for undersøgelse af lægemidler til behandling af psoriasis anbefales det, at rebound-effekten undersøges.

I samme medlemsstats produktresumé var der heller ikke nogen henvisning til den øgede risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger ved langtidsbrug, der kunne føre til systemiske utilsigtede hændelser, som er velkendte og dokumenterede.

CHMP godkendte medtagelsen af sådanne advarsler.

#### Ikke-undersøgt brug

Tre medlemsstaters produktresuméer indeholdt advarslen *“På grund af manglende erfaring er det nødvendigt at være mere forsigtig med svære lever- eller nyresygdomme”*. Henvisningen til patienter med svær nyreinsufficiens eller svær leversygdom blev fjernet fra dette punkt og medtaget under punkt 4.2.

#### Samtidig behandling og UV-eksponering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at ordet *“lokalt”* blev fjernet fra følgende sætning: *“Der er ingen erfaring med samtidig brug af andre lægemidler mod psoriasis, som gives lokalt eller systemisk eller med lysbehandling”*.

I undersøgelsen MBL 0404 FR, der blev foretaget med henblik på udviklingen af Daivobet gel, undersøgte man binyreresponsen på adrenokortikotropisk hormon (ACTH), og resultaterne blev medtaget i det godkendte produktresumé for Daivobet gel. I undersøgelsen MBL 0404 FR undersøgte man også de systemiske virkninger af den kombinerede brug af Daivobet gel (brugt på hovedbunden) og Daivobet salve (brugt på kroppen) hos patienter med psoriasis vulgaris på disse områder. Patienter med psoriasis vulgaris har ofte læsioner både i hovedbunden og på kroppen. Der blev fremsendt andre undersøgelser til støtte for virkning og sikkerhed af Daivobet salve på kroppen (MCB 9802 INT og MCB 9904 INT), og patienterne i disse undersøgelser fik tilladelse til at bruge andre topiske lægemidler mod psoriasis i hovedbunden. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der blev tilføjet nogle detaljerede informationer fra de nævnte undersøgelser i det harmoniserede produktresumé.

CHMP anså det for acceptabelt, at det i de undersøgelser, der blev foretaget til støtte for gel- og salveformuleringerne, var tilladt samtidig at bruge andre lægemidler til behandling af psoriasis henholdsvis i hovedbunden og på kroppen. Når gelen og psoriasis i hovedbunden blev vurderet, var det tilladt at anvende andre behandlinger af psoriasis på kroppen. Når salven og kroppen blev vurderet, var det tilladt at anvende andre behandlinger i ansigtet og i hovedbunden.

Det viste sig, at der ikke var nogen erfaring med kombineret brug af Daivobet og andre topiske behandlinger samme sted, og derfor godkendte CHMP følgende sætning: *“Der er ingen erfaring med brugen af dette lægemiddel i hovedbunden. Daivobet salve til psoriasislæsioner på kroppen er blevet*

*brugt i kombination med Daivobet gel til psoriasislæsioner i hovedbunden, men der er ingen erfaring med at kombinere Daivobet med andre topiske lægemidler mod psoriasis på samme behandlingsområde, andre lægemidler mod psoriasis, der gives systemisk, eller lysbehandling”.*

I en af medlemsstaterne var teksten *“Under behandling med Daivobet salve anbefales det, at lægen råder patienterne til at begrænse eller undgå overdreven eksponering for enten naturligt eller kunstigt sollys. Topisk calcipotriol bør udelukkende bruges sammen med UV-stråling, hvis lægen og patienten er af den opfattelse, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se punkt 5.3)”* ikke medtaget i produktresuméet. Denne anbefaling er baseret på ikke-kliniske foto(co)carcinogenicitetsdata. På baggrund af data efter markedsføringen lader det ikke til, at standardbrug af calcipotriol efterfulgt af gennemsnitlig og standard UV-eksponering indebærer nogen særlig risiko for patienter, der bruger calcipotriol.

CHMP mente, at det var relevant og hensigtsmæssigt at medtage denne anbefaling i det harmoniserede produktresumé.

#### **Punkt 4.6 - Fertilitet, graviditet og amning**

Ordlyden i de nationale produktresuméer i en række medlemsstater afspejlede i vid udstrækning den ordlyd, der blev anvendt i det gensidigt anerkendte produktresumé.

CHMP godkendte den harmoniserede tekst under dette punkt.

#### **Punkt 4.8 - Bivirkninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en harmoniseret tekst, som udarbejdes i overensstemmelse med den tekst, der anvendes i den gensidige anerkendelsesprocedure, med nogle få ændringer.

CHMP var enig i indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at tilføje *“rebound-effekt”* som nævnt i punkt 4.4, og CHMP godkendte følgende ordlyd: *“Rebound-effekt efter endt behandling er rapporteret, men hyppigheden er ikke kendt”.*

Teksten *“indvirkning på stofskiftekontrollen af diabetes mellitus”* blev også godkendt af CHMP som en af betamethasondipropionats bivirkninger i henhold til krydshenvisningen fra punkt 4.4.

I et af produktresuméerne var bivirkningerne ikke opstillet i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC), sådan som det anbefales i EU's retningslinjer for produktresuméer. Endelig var muligheden for hyppigere systemiske virkninger *“ved okklusion”* ikke nævnt. Ordlyden *“Penetration gennem stratum corneum øges ved okklusion”* blev ligeledes tilføjet for at gøre lægen opmærksom på denne mulighed. Et af produktresuméerne medtog ikke følgende: *“På baggrund af data fra kliniske undersøgelser og brug efter markedsføringen er almindelige bivirkninger kløe, hududslæt og brændende fornemmelse i huden. Ikke almindelige bivirkninger er hudsmertesmerter eller hudirritation, dermatitis, erytem, forværring af psoriasis, folliculitis og pigmentforandringer på anvendelsesstedet. Pustuløs psoriasis er en sjælden bivirkning”.* Indehaveren af markedsføringstilladelsen var af den opfattelse, at tilføjelsen af denne information ville give lægen en nyttig kort oversigt over dataenes oprindelse i dette punkt og de mere sjældne bivirkninger ved Daivobet salve.

CHMP bemærkede, at de ændringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, afspejler de aktuelle sikkerheds erfaringer.

#### **Punkt 4.9 - Overdosering**

Ordlyden i de nationale produktresuméer i en række medlemsstater afspejlede i vid udstrækning den ordlyd, der blev anvendt i det gensidigt anerkendte produktresumé.



I to medlemsstater omfattede produktresuméet ikke information om den spontane indberetning af en overdosis af Daivobet salve. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var af den opfattelse, at det ville være nyttigt at tilføje følgende: *“Der er blevet indberettet et tilfælde af forkert brug, hvor en patient med omfattende erythrodermisk psoriasis, som blev behandlet med 240 g Daivobet salve ugentligt (svarende til en daglig dosis på ca. 34 g) i 5 måneder (maksimal anbefalet dosis er 15 g dagligt), udviklede Cushings syndrom og pustuløs psoriasis efter en pludselig afbrydelse af behandlingen”*.

CHMP mente, at tilføjelsen af informationen om forkert brug af Daivobet var nyttig og hensigtsmæssig, og andre ændringer blev ligeledes anset for acceptable.

### **Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber**

Calcipotriol er en D-vitamin-analog. In vitro-data tyder på, at calcipotriol stimulerer differentieringen og hæmmer proliferationen af keratinocytter. Dette er den foreslåede baggrund for dets virkning ved psoriasis.

Ordlyden i de nationale produktresuméer i en række medlemsstater afspejlede i vid udstrækning den ordlyd, der blev anvendt i det gensidigt anerkendte produktresumé.

I nogle medlemsstater blev betamethasondipropionat beskrevet som et *“glukokortikoid med kortikosteroiders generelle karakteristika”*. Denne beskrivelse er mere generel end i det gensidigt anerkendte produktresumé: *“I lighed med andre topiske kortikosteroider har betamethasondipropionat anti-inflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunsuppressive egenskaber, men kurerer ikke den underliggende tilstand”*. Vedtagelsen af den foreslåede tekst ville give lægen yderligere nyttig information om de specifikke virkninger af kortikosteroid-komponenten i Daivobet salve. Den farmakoterapeutiske klassifikation *“I lighed med andre topiske kortikosteroider”* blev ligeledes tilføjet. Dette er i overensstemmelse med det DCP-godkendte produktresumé for Daivobet gel.

CHMP bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at specificere de mere alvorlige utilsigtede hændelser, der muligvis er forbundet med langtidsbrug af kortikoider. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende ændring af punkt 5.1: *“I en sikkerhedsundersøgelse, der omfattede 634 psoriasispatienter, undersøgte man gentagne behandlingsforløb med Daivobet salve anvendt én gang om dagen som foreskrevet, enten alene eller skiftende med Daivonex i op til 52 uger, sammenlignet med Daivonex anvendt alene i 48 uger efter et indledende behandlingsforløb med Daivobet salve. Der blev indberettet bivirkninger hos 21,7 % af patienterne i Daivobet salve-gruppen, 29,6 % i gruppen med Daivobet salve og skiftende behandling med Daivonex og 37,9 % i Daivonex-gruppen. De bivirkninger, der blev indberettet hos over 2 % af patienterne i Daivobet salve-gruppen, var kløe (5,8 %) og psoriasis (5,3 %). Mere alvorlige utilsigtede hændelser, som muligvis er forbundet med langtidsbrug af kortikosteroider (f.eks. atrofi i huden, folliculitis, depigmentering, bylder og purpura), blev indberettet af 4,8 % af patienterne i Daivobet salve-gruppen, 2,8 % i gruppen med Daivobet salve og skiftende behandling med Daivonex og 2,9 % i Daivonex-gruppen.”*

Som nævnt i punkt 4.4 blev der medtaget information om resultaterne af en klinisk undersøgelse, MBL 0404 FR, hvor binyreresponsen på adrenokortikotropisk hormon (ACTH) blev bestemt. For at skabe større klarhed godkendte CHMP følgende: *“Binyreresponsen på ACTH blev bestemt ved at måle serumkortisolniveauerne hos patienter, der både havde omfattende psoriasis i hovedbunden og på kroppen, ved anvendelse af op til 106 g pr. uge i form af en kombineret behandling med Daivobet gel og Daivobet salve. Der blev konstateret et grænselinjefald i kortisolresponsen ved 30 minutter efter ACTH-testen hos 5 ud af 32 patienter (15,6 %) efter 4 ugers behandling og hos 2 ud af 11 patienter (18,2 %), som fortsatte behandlingen i 8 uger. I alle tilfælde var serumkortisolniveauerne normale 60 minutter efter ACTH-testen. Der var ingen evidens for en ændring i calciummetabolismen hos disse patienter. Hvad angår HPA-suppression, viser denne undersøgelse en vis evidens for, at meget høje doser af Daivobet gel og salve kan have en svag effekt på HPA-aksen.”*

## **Punkt 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber**

**Foreslået tekst:** *Kliniske undersøgelser af radioaktivt mærket salve viser, at den systemiske absorption af calcipotriol og betamethason fra Daivobet salve-formuleringen er under 1 % af dosen (2,5 g) ved påsmøring på normal hud (625 cm<sup>2</sup>) i 12 timer. Påsmøring på plaque-psoriasis og under okklusionsbandage kan forøge optagelsen af topiske kortikosteroider.*

*Efter systemisk eksponering bliver begge aktive stoffer - calcipotriol og betamethasondipropionat - hurtigt og omfattende metaboliseret. Calcipotriol udskilles hovedsagelig via fæces (rotter og smågrise), og betamethasondipropionat udskilles hovedsagelig via urin (rotter og mus). Hos rotter viste vævsfordelingsundersøgelser med henholdsvis radioaktivt mærket calcipotriol og betamethasondipropionat, at nyrer og lever havde det højeste radioaktivitetsniveau.*

Den foreslåede tekst er magen til det nuværende gensidigt anerkendte produktresumé, undtagen hvad følgende angår:

Som nævnt i punkt 4.4 blev der medtaget information om de farmakokinetiske resultater af en klinisk undersøgelse, MBL 0404 FR, nemlig følgende: *“Calcipotriol og betamethasondipropionat lå under den nedre kvantificeringsgrænse i alle blodprøver fra 34 patienter, der blev behandlet i 4 eller 8 uger med både Daivobet gel og Daivobet salve mod omfattende psoriasis på kroppen og i hovedbunden. En metabolit af calcipotriol og en metabolit af betamethasondipropionat var kvantificerbar hos nogle af patienterne.”*

Ordlyden i flere medlemsstaters nationale produktresuméer var i vid udstrækning afspejlet i det gensidigt anerkendte produktresumé.

I tre medlemsstater var produktresuméet mere generelt og omfattede ikke nogen undersøgelsesresultater. Den tekst, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, gav lægen mere specifik information om de tilgængelige farmakokinetiske data.

I et af produktresuméerne var der ikke medtaget information om muligheden for øget absorption af topiske steroider under okklusionsbandage. Penetration gennem stratum corneum øges ved okklusion, og en tilføjelse af denne information ville således gøre lægen opmærksom på denne mulighed.

CHMP var af den opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag er hensigtsmæssigt og acceptabelt, og CHMP godkendte den harmoniserede ordlyd under dette punkt.

## **Punkt 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata**

Den harmoniserede tekst, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, var i tråd med det gensidigt anerkendte produktresumé. I en række medlemsstater var der dog medtaget alternative tekster som følge af resultatet af de nationale procedurer. Denne tekst blev oprindeligt foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen som en del af en type II-ændring med henblik på at opdatere produktresuméet efter resultaterne af to ikke-kliniske undersøgelser, en carcinogenicitetsundersøgelse og en foto(co)carcinogenicitetsundersøgelse.

CHMP bemærkede, at i henhold til retningslinjerne for produktresuméer bør resultaterne af de ikke-kliniske undersøgelser, carcinogenicitetsundersøgelsen og foto(co)carcinogenicitetsundersøgelsen beskrives på en kort og kvalitativ måde.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarede, at de ville foretrække at beholde den detaljerede beskrivelse af undersøgelserne, eftersom deres resultater viser en reduktion af den tid, der går, før UV-stråling fremkalder hudkræft hos hammus. Der blev ikke observeret sammenlignelige bivirkninger i kliniske undersøgelser.

Derfor blev informationen anset for at være relevant for den ordinerende læge, når det gælder om at forstå Daivobet salves sikkerhedsprofil, og når det gælder om at underbygge de forsigtighedsregler, der er medtaget i andre relevante punkter i produktresuméet såsom punkt 4.4.

CHMP mente ikke, at det var nødvendigt at give en detaljeret beskrivelse af fotocarcinogenicitetsundersøgelsen, og CHMP godkendte følgende:

*"Foto(co)carcinogenicitetsundersøgelser hos mus tyder på, at calcipotriol kan øge UV-strålings hudkræftfremkaldende virkning".*

#### DAIVOBET GEL

Det var ikke nødvendigt med større opdateringer af produktresuméet for Daivobet gel efter vedtagelsen af produktresuméet for Daivobet salve (den gensidige anerkendelsesprocedure).

#### **Punkt 4.8 - Bivirkninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en harmoniseret tekst med nogle få ændringer. Teksten "*indvirkning på stofskiftekontrollen af diabetes mellitus*" blev tilføjet til betamethasondipropionats bivirkninger som allerede nævnt i punkt 4.4 i DCP-produktresuméet. CHMP anså de foreslåede ændringer for at være hensigtsmæssige og acceptable.

#### **Kvalitetsafsnit**

Kvalitetsafsnittet for Daivobet salve blev ligeledes vurderet, og CHMP vedtog dets harmonisering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bad om en harmonisering af kvalitetsmodulet ved begyndelsen af denne indbringelsesprocedure.

## **Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

anbefalede CHMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Daivobet og relaterede navne (se bilag I).

**BILAG III**  
**PRODUKTRESUME,**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

**Note: Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den gyldige version på tidspunktet for Kommissionens beslutning.**

**Efter Kommissionens beslutning vil medlemslandets kompetente myndighed i samarbejde med referencemedlemslandet opdatere produktinformationen som påkrævet. Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g salve  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et gram salve indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Salve.  
Off-white til gul.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Topikal behandling af voksne med stabil plaque psoriasis vulgaris, der findes egnet til lokal behandling.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Daivobet salve påsmøres det angrebne område én gang dagligt. Den anbefalede behandlingstid er 4 uger. Der er erfaring med gentagne behandlinger med Daivobet i op til 52 uger. Hvis det skønnes nødvendigt at fortsætte eller genstarte behandlingen efter 4 uger, bør det ske under lægeligt tilsyn.

Ved brug af præparater indeholdende calcipotriol bør den totale daglige dosis ikke overstige 15 g af præparaterne. Kroppens samlede areal behandlet med calcipotriol bør ikke overstige 30 % (se pkt. 4.4).

#### Specielle populationer

##### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af Daivobet salve hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke blevet undersøgt.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Daivobet salve hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Daivobet salve påsmøres det afficerede område. For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage brusebad eller karbad lige efter påsmøring af Daivobet salve.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Daivobet salve er kontraindiceret ved erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Daivobet salve kontraindiceret hos patienter med kendte forstyrrelser i calciumstofskiftet.

På grund af indholdet af kortikosteroid er Daivobet salve kontraindiceret ved følgende lidelser: Hudinfektioner forårsaget af virus (fx herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner forårsaget af parasitter, hudsygdomme relateret til tuberkulose eller syfilis, perioral dermatitis, hudatrofi, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcerationer og sår, perianal og genital kløe.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Virkning på det endokrine system

Daivobet salve indeholder et stærktvirkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider skal undgås. Bivirkninger, der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, fx adrenokortikal suppression og påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus, kan også opstå ved topikal kortikosteroidbehandling på grund af systemisk absorption. Anvendelse under okklusionsbandager bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider.

Anvendelse på store områder med læderet hud, på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en undersøgelse med patienter med udbredt psoriasis både i hårbunden og på kroppen, hvor der blev anvendt en kombination af høje doser af Daivobet gel (påsmøring i hårbunden) og høje doser af Daivobet salve (påsmøring på kroppen), viste 5 af 32 patienter efter 4 ugers behandling et marginalt nedsat cortisolrespons efter eksponering for adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 5.1).

##### Virkning på calciummetabolismen

På grund af calcipotriolindholdet kan der forekomme hyperkalcæmi, hvis den maksimale daglige dosis (15 g) overskrides. Serum-calcium normaliseres dog hurtigt, når behandlingen seponeres. Risikoen for hyperkalcæmi er minimal, når anbefalingerne vedrørende calcipotriol overholdes. Behandling af mere end 30 % af kroppens overflade bør undgås (se pkt. 4.2).

##### Lokale bivirkninger

Ansigts- og genitalhud er meget følsom over for kortikosteroider. Disse områder bør ikke behandles med Daivobet salve. Patienten skal instrueres i korrekt brug af præparatet for at undgå applikation i og utilsigtet overførsel til ansigt, mund og øjne. Hænderne skal vaskes efter hver påsmøring for at undgå utilsigtet påføring i disse områder.

##### Sekundære hudinfektioner

Hvis læsioner inficeres sekundært, skal de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, skal behandling med kortikosteroider stoppes.

##### Behandlingsophør

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for generaliseret pustuløs psoriasis eller rebound effekt ved behandlingsophør. Lægen bør derfor følge patienten i en periode efter behandlingsophør.

##### Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling er der øget risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger. Behandlingen bør seponeres, hvis der opstår bivirkninger i forbindelse med langtidsbehandling med kortikosteroider (se pkt. 4.8).

##### Ikke-evalueret brug

Der er ingen erfaring med brug af Daivobet salve ved guttat psoriasis.

##### Samtidig behandling og UV-bestråling



Der er ingen erfaring med brug af dette præparat i hårbunden. Daivobet salve til behandling af psoriasis på kroppen er blevet anvendt i kombination med Daivobet gel til behandling af psoriasis i hårbunden. Der er ingen erfaring med kombination af Daivobet og andre topikale præparater mod psoriasis på samme applikationssted, samtidig brug af systemiske præparater mod psoriasis eller med lysbehandling.

Mens patienten er i behandling med Daivobet salve, anbefales det, at lægen råder patienten til at begrænse eller undgå overdreven udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys. Topikal calcipotriol må kun bruges med UV-bestråling, hvis lægen og patienten vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 5.3).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Daivobet salve til gravide kvinder. Dyreforsøg med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser har ikke vist medfødte anomaliteter hos børn født af kvinder behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potentielle risiko for mennesker er usikker. Derfor bør Daivobet salve kun anvendes under graviditet, når den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko.

##### Amning

Betamethason udskilles i modermælk, men risiko for bivirkninger hos barnet synes usandsynlig ved terapeutiske doser. Der er ingen data for udskillelse af calcipotriol i modermælk. Forsigtighed bør udvises ved behandling af kvinder, som ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Daivobet salve på brystet ved amning.

##### Fertilitet

Undersøgelser hos rotter med orale doser af calcipotriol eller betamethasondipropionat har ikke vist nedsat fertilitet hverken hos hanner eller hunner.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Daivobet påvirker ikke eller ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Mere end 2.500 patienter har været inkluderet i kliniske afprøvninger med Daivobet salve. Studierne har vist, at ca. 10 % af patienterne behandlet med Daivobet salve må forventes at få en ikke alvorlig bivirkning.

Disse bivirkninger er sædvanligvis milde og omfatter hovedsageligt forskellige hudreaktioner som udslæt, kløe og en brændende fornemmelse i huden. Pustuløs psoriasis er blevet rapporteret sjældent. Rebound effekt efter afsluttet behandling er blevet rapporteret, men hyppigheden er ikke kendt.

Baseret på data fra kliniske afprøvninger og anvendelse efter markedsføring er nedenstående bivirkninger blevet rapportert for Daivobet salve.

Bivirkningerne er listet i systemorganklasser efter MedDRA, og de enkelte bivirkninger er listet efter hyppighed med den hyppigst rapporterede bivirkning først. Bivirkningerne inden for de enkelte frekvensgrupper er listet efter sværhedsgrad med den alvorligste bivirkning først.

Følgende terminologi er blevet brugt til at klassificere hyppigheden af bivirkninger:

Meget almindelig	>1/10
Almindelig	≥1/100 til <1/10
Ikke almindelig	≥1/1.000 til <1/100
Sjælden	≥1/10.000 til <1/1.000
Meget sjælden	<1/10.000
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)	

<b>Hud- og subkutane vævslidelser</b>	
Almindelig	Kløe Udslæt Brændende fornemmelse i huden
Ikke almindelig	Eksacerbation af psoriasis Smerte på huden eller irritation Dermatitis Erytem Folliculitis Ændringer i hudens pigmentering på applikationsstedet
Sjældne	Pustuløs psoriasis
<b>Almene lidelser og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Ikke kendt	Rebound effekt - inkluderet i pkt. 4.4

Følgende bivirkninger skønnes relateret til de farmakologiske klasser for hhv. calcipotriol og betamethason:

#### Calcipotriol

Bivirkninger omfatter reaktioner på administrationsstedet, kløe, hudirritation, en brændende og sviende fornemmelse, tør hud, erytem, udslæt, dermatitis, eksem, forværring af psoriasis, lysfølsomhed og overfølsomhedsreaktioner inkluderende meget sjældne tilfælde af angioødem og ansigtsødem.

Lokalt brug på huden kan meget sjældent forårsage systemiske bivirkninger i form af hyperkalcæmi eller hyperkalciuri (se pkt. 4.4).

#### Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan opstå efter topikal brug, specielt ved langvarig behandling, inkluderende hudatrofi, telangiectasi, striae, folliculitis, hypertrikose, perioral dermatitis, allergisk kontaktdermatitis, depigmentering og kolloid milium. Ved behandling af psoriasis kan der være en risiko for generaliseret pustuløs psoriasis.

Systemiske bivirkninger på grund af brug af topikale kortikosteroider er meget sjældne hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppression, katarakt, infektioner, påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus og øget intraokulært tryk kan opstå, specielt efter langvarig behandling. Systemiske bivirkninger er hyppigere ved okklusion (plastik, hudfolder), ved anvendelse på store hudområder og ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

## **4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan medføre forhøjet serum-calcium, som hurtigt falder efter seponering af behandlingen.

Overdreven langvarig brug af topikale kortikosteroider kan supprimere hypofyse-binyrefunktionerne og give sekundær binyrebarkinsufficiens, som normalt er reversibel. I sådanne tilfælde behandles symptomerne.

I tilfælde af kronisk toksicitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvist.

Det er rapporteret, at på grund af misbrug har en patient med ekstensiv erythrodermisk psoriasis, som blev behandlet med 240 g Daivobet salve om ugen (svarende til en daglig dosis på ca. 34 g) i 5 måneder (anbefalet maksimal dosis er 15 g om dagen), udviklet Cushing's syndrom og pustuløs psoriasis efter abrupt seponering af behandlingen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod psoriasis. Andre midler mod psoriasis til topikalt brug, calcipotriol, kombinationer. ATC-kode: D05AX52

Calcipotriol er et D-vitaminerivat. *In vitro* data tyder på, at calcipotriol stimulerer differentieringen og hæmmer proliferationen af keratinocytter. Dette er den foreslåede baggrund for dets virkning ved psoriasis.

I lighed med andre topikale kortikosteroider har betamethasondipropionat anti-inflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunsupprimerende egenskaber, men kurerer dog ikke den tilgrundliggende tilstand. Virkningen forstærkes ved okklusion på grund af øget penetration af stratum corneum. Hyppigheden af bivirkningerne vil stige på grund af dette. Virkningsmekanismen for den anti-inflammatoriske aktivitet af topikale steroider er generelt uklar.

I et sikkerhedsstudie, som inkluderede 634 psoriasispatienter, er gentagne behandlinger med Daivobet salve én gang daglig, enten brugt alene eller alternerende med Daivonex, i op til 52 uger, blevet sammenlignet med Daivonex brugt alene i 48 uger efter initial behandling med Daivobet salve. 21,7 % af patienterne i Daivobet salve gruppen rapporterede bivirkninger, mens 29,6 % af patienterne i Daivobet salve/Daivonex gruppen og 37,9 % af patienterne i Daivonex gruppen rapporterede bivirkninger. Bivirkningerne, som blev rapporterede af mere end 2% af patienterne i Daivobet salve gruppen, var kløe (5,8 %) og psoriasis (5,3 %). Alvorlige bivirkninger, som muligvis kunne relateres til langtidsbehandling med kortikosteroider (hudatrofi, folliculitis, depigmentering, furunkler og purpura), blev rapporteret hos 4,8 % af patienterne i Daivobet salve gruppen, 2,8 % i Daivobet salve/Daivonex gruppen og 2,9 % i Daivonex gruppen.

Det adrenale respons til ACTH blev bestemt ved at måle serum-cortisol hos patienter med udbredt psoriasis i både hårbunden og på kroppen med et forbrug på højst 106 g Daivobet gel + salve om ugen. Der blev set et marginalt nedsat cortisolrespons 30 minutter efter eksponering for ACTH hos 5 ud af 32 patienter (15,6 %) efter 4 ugers behandling og hos 2 ud af 11 patienter (18,2 %), som fortsatte behandlingen til i alt 8 uger. I alle tilfælde var serum-cortisolniveauerne normale 60 minutter efter eksponering for ACTH. Der var ikke evidens for ændring af calciumstofskiftet hos disse patienter. Med hensyn til hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-suppression indikerede dette studie, at meget høje doser Daivobet gel og salve kan have en svag effekt på HPA-aksen.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Kliniske undersøgelser med radioaktivt mærket salve viser, at den systemiske absorption af calcipotriol og betamethason fra Daivobet salve efter 12 timer er mindre end 1 % af dosis (2,5 g), når det påsmøres normal hud (625 cm<sup>2</sup>). Påsmøring på plaque psoriasis og under okklusionsbandage kan øge absorptionen af topikale kortikosteroider. Absorptionen gennem læderet hud er ca. 24 %.

Efter systemisk absorption bliver begge de aktive substanser – calcipotriol og betamethasondipropionat – hurtigt og ekstensivt metaboliseret. Proteinbindingen er ca. 64 %. Plasma-halveringstiden efter intravenøs behandling er 5-6 timer. På grund af depotdannelse i huden er udskillelsen efter dermal applikation i størrelsesordenen dage. Betamethason metaboliseres

fortrinsvist i leveren, men også i nyrerne som glukuronid og sulfatere. Calcipotriol udskilles hovedsageligt via faeces (rotter og minigrise), og betamethasondipropionat udskilles hovedsageligt via urinen (rotter og mus). Undersøgelser af vævsfordelingen af radioaktivt mærket hhv. calcipotriol og betamethasondipropionat i rotter har vist, at nyrerne og leveren har det højeste niveau af radioaktivitet.

Calcipotriol og betamethasondipropionat var under den lave grænse for kvantificering i alle blodprøver fra 34 patienter behandlet i 4 eller 8 uger med både Daivobet gel og Daivobet salve for udbredt psoriasis på kroppen og i hårbunden. En calcipotriolmetabolit og en betamethasondipropionatmetabolit var kvantificerbare hos nogle af patienterne.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidundersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelse). I undersøgelser af reproduktionstoksicitet efter lang tids oral administration af kortikosteroider til rotter er forlænget svangerskab og langvarige og besværlige fødsler set. Desuden blev der set en reduktion af afkommets overlevelse, legemsvægt og vægtforøgelse. Der var ingen forringelse af fertilitet. Relevansen for mennesker er ukendt.

Et dermatalt karcinogenicitetsstudie med calcipotriol i mus viste ingen speciel risiko for mennesker.

Et foto(co)karcinogenicitetsstudie i mus indikerer, at calcipotriol kan fremme UV-strålers induktion af hudtumorer.

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller fotokarcinogenicitetsundersøgelser med betamethasondipropionat.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Paraffinolie  
Polyoxypropylen-15-stearylether  
all-rac- $\alpha$ -tocopherol  
Hvid blød paraffin

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 1 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/epoxyphenoltuber med polyethylenskruelåg.  
Tubestørrelser: 3 (prøvepakning), 15, 30, 60, 100 og 120 g.  
Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Specielle instruktioner er ikke påkrævet.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på {Medlemslandets/lægemiddelagenturets navn} hjemmeside:

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g gel  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et gram gel indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

Hjælpestof: 160 mikrogram butylhydroxytoluen/g gel

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Gel.

En næsten klar, farveløs til let off-white gel.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Topikal behandling af voksne med psoriasis i hårbunden. Topikal behandling af mild til moderat plaque psoriasis på resten af kroppen hos voksne.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Daivobet gel påsmøres de angrebne områder én gang daglig. Den anbefalede behandlingstid er 4 uger ved behandling af hårbunden og 8 uger ved behandling af resten af kroppen. Hvis det skønnes nødvendigt at fortsætte eller genstarte behandlingen efter denne periode, bør det ske under lægeligt tilsyn.

Ved brug af præparater indeholdende calcipotriol bør den totale daglige dosis ikke overstige 15 g af præparaterne. Kroppens samlede areal behandlet med calcipotriol bør ikke overstige 30 % (se pkt. 4.4).

#### *Ved anvendelse i hårbunden*

Alle de angrebne områder i hårbunden kan behandles med Daivobet gel. Normalt er 1-4 g dagligt tilstrækkeligt til behandling af hårbunden (4 g svarer til en teskefuld).

#### Specielle populationer

##### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af Daivobet gel hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke blevet undersøgt.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Daivobet gel hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Flasken skal rystes før brug. Derefter påsmøres Daivobet gel det afficerede område. Daivobet gel må ikke påsmøres direkte i ansigtet eller øjnene. Hænderne skal vaskes efter påsmøring. For at opnå optimal effekt anbefales det ikke at tage brusebad eller karbad og – ved behandling af hårbunden –

ikke at vaske håret lige efter påsmøring af Daivobet gel. Daivobet gel skal blive på huden natten over eller hele dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Daivobet gel er kontraindiceret ved erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Daivobet gel kontraindiceret hos patienter med kendte forstyrrelser i calciumstofskiftet.

På grund af indholdet af kortikosteroid er Daivobet gel kontraindiceret ved følgende lidelser: Hudinfektioner forårsaget af virus (fx herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner forårsaget af parasitter, hudsygdomme relateret til tuberkulose eller syfilis, perioral dermatitis, hudatrofi, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcerationer og sår, perianal og genital kløe.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Virkning på det endokrine system

Daivobet gel indeholder et stærkt virkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider skal undgås. Bivirkninger, der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, fx adrenokortikal suppression og påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus, kan også opstå ved topikal kortikosteroidbehandling på grund af systemisk absorption. Anvendelse under okklusionsbandager bør undgås, da det forøger den systemiske absorption af kortikosteroider. Anvendelse på store områder med læderet hud, på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det forøger den systemiske absorption af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en undersøgelse med patienter med udbredt psoriasis både i hårbunden og på kroppen, hvor der blev anvendt en kombination af høje doser af Daivobet gel (påsmøring i hårbunden) og høje doser af Daivobet salve (påsmøring på kroppen), viste 5 ud af 32 patienter efter 4 ugers behandling et marginalt nedsat cortisolrespons efter eksponering for adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 5.1).

#### Virkning på calciummetabolismen

På grund af calcipotriolindholdet kan der forekomme hyperkalcæmi, hvis den maksimale daglige dosis (15 g) overskrides. Serum-calcium normaliseres dog hurtigt, når behandlingen seponeres. Risikoen for hyperkalcæmi er minimal, når anbefalingerne vedrørende calcipotriol overholdes. Behandling af mere end 30 % af kroppens overflade bør undgås (se pkt. 4.2).

#### Lokale bivirkninger

Ansigts- og genitalhud er meget følsom over for kortikosteroider. Disse områder bør ikke behandles med Daivobet gel. Lokale bivirkninger (såsom øjenirritation eller irritation i ansigtshud) blev observeret med en hyppighed svarende til ikke almindelig, da præparatet utilsigtet blev påsmurt ansigtsområde, øjne eller konjunktiva (se pkt. 4.8 og 5.1). Patienten skal instrueres i korrekt brug af præparatet for at undgå applikation i og utilsigtet overførsel til ansigt, mund og øjne. Hænderne skal vaskes efter hver påsmøring for at undgå utilsigtet påføring i disse områder.

#### Sekundære hudinfektioner

Hvis læsioner inficeres sekundært, skal de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, skal behandling med kortikosteroider stoppes.

#### Behandlingsophør

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for generaliseret pustuløs psoriasis eller rebound effekt ved behandlingsophør. Lægen bør derfor følge patienten i en periode efter behandlingsophør.

#### Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling er der en øget risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger. Behandlingen bør seponeres, hvis der opstår bivirkninger i forbindelse med langtidsbehandling med kortikosteroider (se pkt. 4.8).

#### Ikke-evalueret brug

Der er ingen erfaring med brug af Daivobet gel ved guttat psoriasis.

#### Samtidig behandling og UV-bestråling

Daivobet salve til behandling af psoriasis på kroppen er blevet anvendt i kombination med Daivobet gel til behandling af psoriasis i hårbunden. Der er ingen erfaringer med kombination af Daivobet og andre topikale præparater mod psoriasis på samme applikationssted, samtidig brug af systemiske præparater mod psoriasis eller med lysbehandling.

Mens patienten er i behandling med Daivobet gel, anbefales det, at lægen råder patienten til at begrænse eller undgå overdreven udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys. Topikal calcipotriol må kun bruges med UV-bestråling, hvis lægen og patienten vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 5.3).

#### Bivirkninger forårsaget af hjælpestoffer

Daivobet gel indeholder butylhydroxytoluen (E321), som kan forårsage lokale hudreaktioner (fx kontaktdermatitis) eller irritation i øjne og slimhinder.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Daivobet gel til gravide kvinder. Dyreforsøg med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser har ikke vist medfødte anomaliteter hos børn født af kvinder behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potentielle risiko for mennesker er usikker. Derfor bør Daivobet gel kun anvendes under graviditet, når den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko.

#### Amning

Betamethason udskilles i modermælk, men risiko for bivirkninger hos barnet synes usandsynlig ved terapeutiske doser. Der er ingen data for udskillelse af calcipotriol i modermælk. Forsigtighed bør udvises ved behandling af kvinder, som ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Daivobet gel på brystet ved amning.

#### Fertilitet

Undersøgelser hos rotter med orale doser af calcipotriol eller betamethasondipropionat har ikke vist nedsat fertilitet hverken hos hanner eller hunner.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Daivobet gel har ingen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.



## 4.8 Bivirkninger

Mere end 4.700 patienter har været inkluderet i kliniske afprøvninger med Daivobet gel, hvoraf mere end 2.100 er blevet behandlet med Daivobet gel. Ca. 8 % af patienterne behandlet med Daivobet gel fik en ikke alvorlig bivirkning.

Disse bivirkninger er sædvanligvis milde og omfatter hovedsageligt forskellige hudreaktioner, hvoraf kløe er den almindeligste.

Baseret på data fra kliniske afprøvninger og anvendelse efter markedsføring er nedenstående bivirkninger blevet rapporteret for Daivobet gel.

Bivirkningerne er listet i systemorganklasser efter MedDRA, og de enkelte bivirkninger er listet efter hyppighed med den hyppigst rapporterede bivirkning først. Bivirkningerne inden for de enkelte frekvensgrupper er listet efter sværhedsgrad med den alvorligste bivirkning først.

Følgende terminologi er blevet brugt til at klassificere hyppigheden af bivirkninger:

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1.000 til < 1/100
Sjælden	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Meget sjælden	< 1/10.000

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Irritation i øjnene
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Kløe
Ikke almindelig	Eksacerbation af psoriasis Brændende fornemmelse i huden Smerte på huden eller irritation Folliculitis Dermatitis Erytem Acne Tør hud Udslæt Pustuløst udslæt

Følgende bivirkninger skønnes relateret til de farmakologiske klasser for hhv. calcipotriol og betamethason:

### Calcipotriol

Bivirkninger omfatter reaktioner på administrationsstedet, kløe, hudirritation, en brændende og sviende fornemmelse, tør hud, erytem, udslæt, dermatitis, eksem, forværring af psoriasis, lysfølsomhed og overfølsomhedsreaktioner inkluderende meget sjældne tilfælde af angioødem og ansigtsødem.

Lokalt brug på huden kan meget sjældent forårsage systemiske bivirkninger i form af hyperkalcæmi eller hypercalciuri (se pkt. 4.4).

### Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan opstå efter topikal brug, specielt ved langvarig behandling, inkluderende hudatrofi, teleangiectasi, striae, folliculitis, hypertrikose, perioral dermatitis, allergisk

kontaktdermatitis, depigmentering og kolloid millium. Ved behandling af psoriasis kan der være en risiko for generaliseret pustuløs psoriasis.

Systemiske bivirkninger på grund af brug af topikale kortikosteroider er meget sjældne hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppression, katarakt, infektioner, påvirkning af den metaboliske kontrol af diabetes mellitus og øget intraokulært tryk kan opstå, specielt efter langvarig behandling. Systemiske bivirkninger er hyppigere ved okklusion (plastik, hudfolder), ved anvendelse på store hudområder og ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

#### **4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan medføre forhøjet serum-calcium, som hurtigt falder efter seponering af behandlingen.

Overdreven langvarig brug af topikale kortikosteroider kan supprimere hypofyse-binyrefunktionerne og give sekundær binyrebarkinsufficiens, som normalt er reversibel. I sådanne tilfælde behandles symptomerne.

I tilfælde af kronisk toksicitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvist.

Det er rapporteret, at på grund af misbrug har en patient med ekstensiv erythrodermisk psoriasis, som blev behandlet med 240 g Daivobet salve om ugen (svarende til en daglig dosis på ca. 34 g) i 5 måneder (anbefalet maksimal dosis er 15 g om dagen), udviklet Cushing's syndrom og pustuløs psoriasis efter abrupt seponering af behandlingen.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod psoriasis. Andre midler mod psoriasis til topikalt brug, calcipotriol, kombinationer. ATC kode: D05AX52.

Calcipotriol er et D-vitaminderivat. *In vitro* data tyder på, at calcipotriol stimulerer differentieringen og hæmmer proliferationen af keratinocytter. Dette er den foreslåede baggrund for dets virkning ved psoriasis.

I lighed med andre topikale kortikosteroider har betamethasondipropionat anti-inflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunsupprimerende egenskaber, men kurerer dog ikke den tilgrundliggende tilstand. Virkningen forstærkes ved okklusion på grund af øget penetration af stratum corneum. Hyppigheden af bivirkningerne vil stige på grund af dette. Virkningsmekanismen for den anti-inflammatoriske aktivitet af topikale steroider er generelt uklar.

Det adrenale respons til ACTH blev bestemt ved at måle serum-cortisol hos patienter med udbredt psoriasis i både hårbunden og på kroppen med et forbrug på højst 106 g Daivobet gel + salve om ugen. Der blev set et marginalt nedsat cortisolrespons 30 minutter efter eksponering for ACTH hos 5 ud af 32 patienter (15,6 %) efter 4 ugers behandling og hos 2 ud af 11 patienter (18,2 %), som fortsatte behandlingen til i alt 8 uger. I alle tilfælde var serum-cortisolniveauerne normale 60 minutter efter eksponering for ACTH. Der var ikke evidens for ændring af calciumstofskiftet hos disse patienter. Med hensyn til hypotalamus-hypofyse-binyrebak (HPA)-suppression indikerede dette studie, at meget høje doser Daivobet gel og salve kan have en svag effekt på HPA-aksen.

Virkingen af Daivobet gel én gang dagligt blev undersøgt i 2 randomiserede, dobbeltblindede, 8-ugers kliniske undersøgelser, der inkluderede mere end 2.900 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst lettere sværhedsgrad ifølge *Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA)*. Sammenligningspræparaterne var betamethasondipropionat i gel-vehiklet, calcipotriol i gel-vehiklet og (i en af undersøgelserne) gel-vehiklet alene, alle anvendt én gang dagligt. Resultaterne for det

primære responskriterium (ingen eller meget mild sygdomsgrad ifølge IGA i uge 8) viste, at Daivobet gel var mere effektivt (statistisk signifikant) end sammenligningspræparaterne. Resultaterne for, hvor hurtigt virkningen indtraf, baseret på lignende data i uge 2, viste også, at Daivobet gel var mere effektivt end sammenligningspræparaterne (statistisk signifikant).

% patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad	Daivobet gel (n=1.108)	Betamethasondipropionat (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Gel-vehikel (n=136)
uge 2	53,2 %	42,8 % <sup>1</sup>	17,2 % <sup>1</sup>	11,8 % <sup>1</sup>
uge 8	69,8 %	62,5 % <sup>1</sup>	40,1 % <sup>1</sup>	22,8 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisk signifikant mindre effektivt end Daivobet gel (P<0,001)

Virkningen af Daivobet gel én gang dagligt på kroppen, bortset fra hårbunden, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblindet, 8-ugers klinisk undersøgelse med 296 patienter med psoriasis vulgaris af mild eller moderat sværhedsgrad ifølge IGA. Sammenligningsprodukter var betamethasondipropionat i gel-vehiklet, calcipotriol i gel-vehiklet og gel-vehiklet alene, alle anvendt én gang dagligt. De primære responskriterier var kontrolleret sygdomsgrad ifølge IGA i uge 4 og i uge 8. Kontrolleret sygdomsgrad var defineret som "clear" eller "minimal sygdomsgrad" for patienter med moderat sygdomsgrad ved udgangspunktet og "clear" for patienter med mild sygdomsgrad ved udgangspunktet. Den procentvise ændring i *Psoriasis Severity and Area index* (PASI) fra udgangspunktet til uge 4 og uge 8 var sekundære responskriterier.

% patienter med kontrolleret sygdomsgrad	Daivobet gel (n=126)	Betamethasondipropionat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
uge 4	20,6 %	10,3 % <sup>1</sup>	4,5 % <sup>1</sup>	2,9 % <sup>1</sup>
uge 8	31,7 %	19,1 % <sup>1</sup>	13,4 % <sup>1</sup>	0,0 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisk signifikant mindre effektiv end Daivobet gel (P<0,05)

Gennemsnitlig procentvis reduktion i PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betamethasondipropionat (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
uge 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
uge 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisk signifikant mindre effektivt end Daivobet gel (P<0,05)

En anden randomiseret, investigator-blindet, klinisk undersøgelse inkluderede 312 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst moderat sværhedsgrad ifølge IGA. Brugen af Daivobet gel én gang dagligt blev sammenlignet med Daivonex kutanopløsning til hårbunden to gange dagligt i op til 8 uger. Resultaterne for det primære responskriterium (ingen eller meget mild sygdomsgrad ifølge IGA i uge 8) viste, at Daivobet gel var mere effektivt (statistisk signifikant) end Daivonex kutanopløsning til hårbunden.

% patienter med ingen eller meget mild sygdomsgrad	Daivobet gel (n=207)	Daivonex kutanopløsning til hårbunden (n=105)
uge 8	68,6 %	31,4 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistisk signifikant mindre effektivt end Daivobet gel (P<0,001)

En randomiseret, dobbeltblindet, langvarig klinisk undersøgelse inkluderede 873 patienter med psoriasis i hårbunden af mindst moderat sværhedsgrad (ifølge IGA). Brugen af Daivobet gel blev sammenlignet med calcipotriol i gel-vehiklet. Begge behandlinger blev påført en gang dagligt intermitterende efter behov i op til 52 uger. Bivirkninger, som kunne være opstået på grund af

langvarig brug af kortikosteroider i hårbunden, blev identificeret af et uafhængigt, blindet panel af dermatologer. Der var ingen forskel i procentdelen af patienter med sådanne bivirkninger imellem behandlingsgrupperne (2,6 % i Daivobet gel og 3,0 % i calcipotriolgruppen;  $p = 0,73$ ). Ingen tilfælde af hudatrofi blev rapporteret.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering for calcipotriol og betamethasondipropionat fra topikalt anvendt Daivobet gel er sammenlignelig med Daivobet salve hos rotter og minigrise. Kliniske undersøgelser med radioaktivt mærket salve viser, at den systemiske absorption af calcipotriol og betamethason fra Daivobet salve efter 12 timer er mindre end 1 % af dosis (2,5 g), når det påsmøres normal hud (625 cm<sup>2</sup>). Påsmøring på plaque psoriasis og under okklusionsbandager kan øge absorptionen af topikale kortikosteroider. Absorptionen gennem læderet hud er ca. 24 %.

Efter systemisk absorption bliver begge de aktive substanser – calcipotriol og betamethasondipropionat – hurtigt og ekstensivt metaboliseret. Proteinbindingen er ca. 64 %. Plasmahalveringstiden efter intravenøs behandling er 5-6 timer. På grund af depotdannelse i huden er udskillelsen efter dermal applikation i størrelsesordenen dage. Betamethason metaboliseres fortrinsvist i leveren, men også i nyrerne som glukuronid og sulfatere. Calcipotriol udskilles hovedsagligt via faeces (rotter og minigrise), og betamethasondipropionat udskilles hovedsageligt via urinen (rotter og mus). Undersøgelser af vævsfordelingen af radioaktivt mærket hhv. calcipotriol og betamethasondipropionat i rotter har vist, at nyrerne og leveren har det højeste niveau af radioaktivitet.

Calcipotriol og betamethasondipropionat var under den lave grænse for kvantificering i alle blodprøver fra 34 patienter behandlet i 4 til 8 uger med både Daivobet gel og Daivobet salve for udbredt psoriasis på kroppen og i hårbunden. En calcipotriolmetabolit og betamethasondipropionatmetabolit var kvantificerbare hos nogle af patienterne.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidundersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelse). I undersøgelser af reproduktionstoksicitet efter lang tids oral administration af kortikosteroider til rotter er forlænget svangerskab og langvarige og besværlige fødsler set. Desuden blev der set en reduktion af afkommets overlevelse, legemsvægt og vægtforøgelse. Der var ingen forringelse af fertilitet. Relevansen for mennesker er ukendt.

Et dermalt karcinogenicitetsstudie med calcipotriol i mus viste ingen speciel risiko for mennesker.

Et foto(co)karcinogenicitetsstudie i mus indikerer, at calcipotriol kan fremme UV-strålers induktion af hudtumorer.

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller fotokarcinogenicitetsundersøgelser med betamethasondipropionat.

Undersøgelser af lokal tolerance i kaniner har vist, at Daivobet gel forårsager mild til moderat hudirritation og en let, forbigående irritation i øjnene.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Paraffinolie  
Polyoxypropylen-15-stearylether  
Ricinusolie, hydrogeneret  
Butylhydroxytoluen (E321)

All-rac- $\alpha$ -tocopherol

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 3 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab. Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flasker af hård polyethylen (HDPE) med tud af blød (LDPE) polyethylen og skruelåg af hård polyethylen. Flaskerne er anbragt i kartoner.

Pakningsstørrelser: 15, 30, 60 og 2 x 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på {Medlemslandets/lægemiddelagenturets navn} hjemmeside} hjemmeside:

## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Daivobet salve i tuber a 15 g, 30 g, 60 g, 100 g eller 120 g**

Teksten er den samme på den ydre emballage (karton) og indre emballage (tube), bortset fra hvor det er anført at gælde for henholdsvis karton eller tube.

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

[Udfyldes nationalt]

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g salve

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et gram salve indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer:

Paraffinolie, all-rac- $\alpha$ -tocopherol, polyoxypropylen-15 stearylether, hvid blød paraffin

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

Pakningsstørrelser:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Kutan anvendelse

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Karton: Må anvendes i 1 år efter åbning.

Karton: Åbnet den: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Karton til 15 g, 30 g, 60 g, 100 g eller 120 g pakning:

[Udfyldes nationalt]

Daivobet 50 mikrogram/0,5 mg/g salve



**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Daivobet salve i tuber a 3 g**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

[Udfyldes nationalt]

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g salve

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et gram salve indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer:

Paraffinolie, all-rac- $\alpha$ -tocopherol, polyoxypropylen-15 stearylether, hvid blød paraffin

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

Pakningsstørrelser:

3 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Kutan anvendelse

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Må anvendes i 1 år efter åbning.

Åbnet den: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperatur over 25 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Karton til 3 g pakning:

[Udfyldes nationalt]

Daivobet salve

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER, TUBER**

**Daivobet salve i tuber a 3 g**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

[Udfyldes nationalt]

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g salve

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

Kutan anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

LOT

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

[Udfyldes nationalt]

**6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

### **Daivobet gel i flasker a 15 g, 30 g og 60 g**

Teksten er den samme på den ydre emballage (karton) og indre emballage (flaske), bortset fra hvor det er anført at gælde for henholdsvis karton eller flaske.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

[Udfyldes nationalt]

Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g gel

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

## **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et gram gel indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

## **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer:

Paraffinolie, polyoxopropylen-15 stearylether, ricinusolie, hydrogeneret, butylhydroxytoluen (E321), all-rac- $\alpha$ -tocopherol.

Se indlægssedlen for yderligere information.

## **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel

Tekst på flasken:

15 g

30 g

60 g

Tekst på karton:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (gælder for den pakningsstørrelse der indeholder to 60 g flasker)

## **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ryst flasken før brug.

Smør ikke direkte på ansigt eller øjne.

Vask hænderne efter brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kutan anvendelse.

Kun til udvortes brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Tekst på flaske: Lot/EXP – se bunden af flasken.

Efter åbning: 3 måneder.

Tekst på karton: Lot/EXP – se bunden af kartonen.

Efter åbning: 3 måneder.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares koldt. Opbevar flasken i yderkartonen beskyttet mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Tekst på flaske: Lot/EXP – se bunden af flasken.

-

Tekst på karton: Lot/EXP – se bunden af kartonen.

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Tekst på karton: Daivobet gel.

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g salve

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Daivobet til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Daivobet
3. Sådan skal du bruge Daivobet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Daivobet salve kan bruges af voksne til behandling af plaque psoriasis (psoriasis vulgaris) på huden. Når du har psoriasis, sker celledelingen i din hud for hurtigt. Dette viser sig ved rødme, skæl og fortykkelse af huden.

Daivobet salve indeholder calcipotriol og betamethason. Calcipotriol hjælper til at normalisere hudcellernes vækst, og betamethason mindsker vævsirritation (inflammation).

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE DAIVOBET

#### Brug ikke Daivobet

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for calcipotriol, betamethason eller et af de øvrige indholdsstoffer i Daivobet
- hvis du har forstyrrelser i kalciumbalancen (spørg din læge)
- hvis du har visse typer psoriasis, fx erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs (spørg din læge).

Daivobet indeholder et stærktvirkende steroid. Du må derfor IKKE bruge salven på hud angrebet af:

- betændelse forårsaget af virus (fx forkølelssår eller skoldkopper)
- betændelse forårsaget af svampe (fx fodsvamp eller ringorm)
- betændelse forårsaget af bakterier
- betændelse forårsaget af parasitter (fx fnat/scabies)
- tuberkulose (TB) eller syfilis
- perioral dermatitis (rødt udslæt omkring munden)
- tynd hud, skørhed i hudens kar, strækmærker
- ichthyosis (tør hud med fiskeskællignende afskalning)
- acne (bumser)
- rosacea (alvorlig blussen eller rødme i ansigtet)
- sår eller beskadiget hud
- kløe omkring endetarmen eller kønsdelene.

#### Vær ekstra forsigtig med at bruge Daivobet



Tal med lægen/apoteket før du bruger dette lægemiddel

- hvis du bruger anden medicin, der indeholder steroider, da du kan få bivirkninger
- hvis du har brugt dette lægemiddel i lang tid og har tænkt dig at stoppe behandlingen (da pludselig afbrydelse af behandling med steroider kan medføre risiko for tilbagefald eller forværring af din psoriasis)
- hvis du har diabetes mellitus (sukkersyge), da dit blodsukker/blodglukoseniveau kan blive påvirket af steroid
- hvis der går betændelse i din hud, da du kan blive nødt til at afbryde behandlingen
- hvis du har psoriasis af typen guttat psoriasis
- hvis du har alvorlig lever- eller nyresygdom.

#### Særlige forsigtighedsregler

- Undgå at behandle mere end 30 % af din krop eller at bruge mere end 15 g om dagen
- Undgå brug under bandage eller omslag, da det øger optagelsen af steroid
- Undgå brug på store områder med beskadiget hud eller i hudfolder (lysken, armhuler, under brysterne), da det øger optagelsen af steroid
- Undgå brug i ansigtet eller på kønsorganerne, da disse hudområder er meget følsomme for steroider
- Undgå overdreven solbadning, overdreven brug af solarier og andre former for lysbehandling.

#### **Børn**

Daivobet anbefales ikke til børn under 18 år.

#### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

#### **Graviditet og amning**

Brug ikke Daivobet, hvis du er gravid (eller der er mulighed for, at du bliver gravid), eller hvis du ammer, medmindre du først har aftalt det med din læge. Undgå at smøre Daivobet på brystet, hvis du har aftalt med din læge, at du kan amme under behandlingen.

Spørg lægen eller på apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Denne medicin påvirker ikke din evne til at køre motorkøretøjer eller arbejde med maskiner.

### **3. SÅDAN SKAL DU BRUGE DAIVOBET**

Brug altid Daivobet nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Daivobet salve skal anvendes på huden.

#### Brugsanvisning

- Brug kun salven på din psoriasis. Brug ikke salven på hud, der ikke har psoriasis.
- Fjern hættten og kontroller, at forseglingen af tuben ikke er brudt, før du bruger salven.
- Brug spidsen i toppen af hættten til at bryde forseglingen.
- Pres salven ud på en ren finger.
- Gnid den forsigtigt ind i huden på det angrebne psoriasisområde, indtil det meste af salven er forsvundet ind i huden.
- Brug ikke tætsiddende bandager eller lignende.
- Vask hænderne grundigt efter brug af Daivobet (medmindre du bruger salven til behandling af dine hænder). Det vil forhindre uhensigtsmæssig overførsel af salven til andre dele af din krop (specielt ansigt, hårbund, mund og øjne).

- Bliv ikke bekymret, hvis du ved et uheld kommer til at påføre lidt salve på normal hud nær din psoriasis, men tør det af, hvis det kommer udenfor.  
Daivobet salve virker bedst, hvis du ikke går i bad lige efter, du har påsmurt den.
- Undgå kontakt med tekstiler, der let tager imod fedtpletter (fx silke), når du har smurt salven på.

#### Behandlingsvarighed

- Brug salven én gang daglig. Det kan være en fordel at bruge salven om aftenen.
- Den sædvanlige behandlingsvarighed er 4 uger, men din læge kan bestemme en anden varighed.
- Din læge kan bestemme, at behandlingen skal gentages.
- Brug ikke mere end 15 g om dagen.

Hvis du bruger anden medicin, der indeholder calcipotriol, må den totale mængde af præparaterne, der indeholder calcipotriol, ikke overstige 15 g om dagen, og hele det behandlede område må ikke overstige 30 % af kroppens samlede overflade.

#### **Hvad kan jeg forvente, når jeg bruger Daivobet?**

De fleste patienter opnår tydelige resultater efter 2 uger, selv om deres psoriasis ikke er helt afglattet på den tid.

#### **Hvis du har brugt for meget Daivobet**

Kontakt din læge, hvis du har brugt mere end 15 g på en dag.

Overdreven for lang tids brug af Daivobet kan give problemer med kalciumkoncentrationen i dit blod, men den vil sædvanligvis blive normal igen, når du stopper behandlingen.

Din læge kan være nødt til at tage nogle blodprøver for at sikre sig, at den overdrevne brug af salven ikke har medført problemer med kalciumindholdet i dit blod.

Overdreven lang tids brug kan også medføre, at dine binyrer holder op med at fungere normalt (binyrerne sidder i nærheden af dine nyre og producerer hormoner).

#### **Hvis du har glemt at bruge Daivobet**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at bruge Daivobet**

Du skal stoppe behandlingen med Daivobet på den måde, som din læge har fortalt dig. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen gradvist, specielt hvis behandlingen har varet i lang tid.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Daivobet kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ca. 1 ud af 10 personer kan forvente at få bivirkninger, men de fleste er sædvanligvis milde og forbigående reaktioner på det sted, hvor salven er påsmurt.

#### Alvorlige bivirkninger

Følgende alvorlige bivirkninger er blevet indberettet for Daivobet:

Ikke almindelige (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- Forværring af psoriasis. Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis din psoriasis bliver værre.

Sjældne (ses hos mindre end 1 ud af 1.000 personer)

- Pustuløs psoriasis kan forekomme (et rødt område med gullige, pusholdige blærer, som sædvanligvis optræder på hænder og fødder).

Hvis du ser dette, skal du stoppe behandlingen med Daivobet og kontakte din læge så hurtigt som muligt.

Det er kendt, at det ene af indholdsstofferne i Daivobet, betamethason (et stærktvirkende steroid), kan give alvorlige bivirkninger. Du skal kontakte din læge så hurtigt som muligt, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Dine binyrer kan holde op med at fungere normalt. Tegn herpå er træthed, depression og angst.
- Grå stær (tegn herpå er uklart og tåget syn, besvær med at se om natten og følsomhed over for lys) eller øget tryk inde i øjet (tegn herpå er smerter i øjet, røde øjne og nedsat eller sløret syn).
- Infektioner (fordi dit immunsystem, som bekæmper infektioner, kan blive undertrykt eller svækket).
- Hvis du har diabetes, kan der forekomme svingninger i dit blodsukkerniveau.

Risikoen for, at disse bivirkninger forekommer, er større ved lang tids brug, ved brug i hudfolder (fx lysken, armhuler eller under brysterne), ved brug under bandager eller ved behandling af store hudområder.

Alvorlige bivirkninger, der kendes for calcipotriol

- Allergiske reaktioner med hævelse af ansigt eller andre dele af kroppen, fx hænder og fødder. Hævelse af mund/hals og besvær med at trække vejret kan forekomme. Hvis du får en allergisk reaktion, skal du stoppe behandlingen med Daivobet og øjeblikkeligt kontakte din læge eller tage på nærmeste skadestue.
- Behandling med denne salve kan give øget kalciumkoncentration i dit blod og din urin (sædvanligvis hvis du har brugt for meget salve). Tegn på øget kalcium i blodet er smerter i knoglerne, forstoppelse, appetitløshed, kvalme og opkastning. Dette kan være alvorligt, og du skal kontakte din læge så hurtigt som muligt. Kalciumkoncentrationen vil dog atter blive normal, når du stopper behandlingen.

#### Mindre alvorlige bivirkninger

Følgende mindre alvorlige bivirkninger er blevet indberettet for Daivobet. Tal med din læge, hvis nogen af dem varer længe eller give dig problemer.

Almindelige (ses hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- Kløe
- Udslæt
- Brændende fornemmelse i huden.

Ikke almindelige (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- Smerter og irritation i huden
- Hududslæt med irritation/betændelse i huden (dermatitis)
- Rødme i huden på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)
- Betændelse eller hævelse omkring hårsækkene (folliculitis)
- Ændringer i hudfarven i de områder, som du har behandlet med salven.

Ukendt hyppighed

- Forværring af symptomerne/psoriasis efter afsluttet behandling.

Følgende mindre alvorlige bivirkninger kan forårsages af betamethason. Tal med din læge, hvis du får nogle af dem.

- Tynd hud
- Udvidelse af de små kar i huden; strækmærker
- Ændringer i hårvæksten
- Rødt udslæt omkring munden (perioral dermatitis)
- Hududslæt med betændelse eller hævelse (allergisk kontakteksem)
- Brunlige gele-fyldte knopper (colloid milia)
- Afblegning af huden (depigmentering).

Følgende mindre alvorlige bivirkninger kan forårsages af calcipotriol

- Tør hud
- Udslæt som følge af, at huden er blevet lysfølsom
- Eksem.

Tal med din læge, hvis du bemærker nogle af de ovenfor nævnte bivirkninger eller andre ændringer i dit helbred, mens du bruger denne medicin.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver alvorlig, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Daivobet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Tuben skal kasseres 1 år efter åbning. Skriv den dato, hvor du først åbner tuben, i det dertil angivne felt på æsken.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Daivobet indeholder

Aktive stoffer:

Calcipotriol og betamethason.

Et gram salve indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

Øvrige indholdsstoffer:

- paraffinolie
- all-rac- $\alpha$ -tocopherol
- polyoxypropylen-15-stearylether
- hvid blød paraffin

### Udseende og pakningsstørrelser

Daivobet salve er en off-white til gul salve i tuber af aluminium/epoxyphenol med polyethylen skruelåg.

Pakningsstørrelser: 15 g, 30 g, 60 g, 100 g og 120 g.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12, Irland.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Daivobet, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

[Udfyldes nationalt]

**Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om Daivobet på {Medlemslandets/lægemiddelagenturets navn} hjemmeside}

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Daivobet og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram/0,5 mg/g gel

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

calcipotriol/betamethason

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Daivobet til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Daivobet
3. Sådan skal du bruge Daivobet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Daivobet kan bruges af voksne til lokal behandling af psoriasis i hårbunden og på huden af resten af kroppen, hvis du har mild til moderat plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). Når du har psoriasis, sker celledelingen i din hud for hurtigt. Dette viser sig ved rødme, skæl og fortykkelse af huden.

Daivobet indeholder calcipotriol og betamethason. Calcipotriol hjælper til at normalisere hudcellernes vækst, og betamethason mindsker vævsirritation (inflammation).

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE DAIVOBET

#### Brug ikke Daivobet

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for calcipotriol, betamethason eller et af de andre indholdsstoffer i Daivobet
- hvis du har forstyrrelser i kalciumbalancen (spørg din læge)
- hvis du har visse typer psoriasis, fx erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs (spørg din læge).

Daivobet indeholder et stærktvirkende steroid. Du må IKKE bruge gelen på hud angrebet af:

- betændelse forårsaget af virus (fx forkølelsessår eller skoldkopper)
- betændelse forårsaget af svampe (fx fodsvamp eller ringorm)
- betændelse forårsaget af bakterier
- betændelse forårsaget af parasitter (fx fnat/scabies)
- tuberkulose (TB) eller syfilis
- perioral dermatitis (rødt udslæt omkring munden)
- tynd hud, skørhed i hudens kar, strækmærker
- ichthyosis (tør hud med fiskeskællignende afskalning)
- acne (bumser)
- rosacea (alvorlig blussen eller rødme i ansigtet)
- sår eller beskadiget hud
- kløe omkring endetarmen eller kønsdelene

#### Vær ekstra forsigtig med at bruge Daivobet

Tal med lægen/apoteket før du bruger dette lægemiddel hvis

- du bruger anden medicin, der indeholder kortikosteroider, da du kan få bivirkninger
- du har brugt dette lægemiddel i lang tid og har tænkt dig at stoppe behandlingen (da pludselig afbrydelse af behandlingen med steroider kan medføre risiko for tilbagefald eller forværring af din psoriasis)
- du har diabetes mellitus (sukkersyge), da dit blodsukker/blodglukoseniveau kan blive påvirket af steroid
- der går betændelse i din hud, da du kan blive nødt til at afbryde behandlingen
- hvis du har psoriasis af typen guttat psoriasis
- hvis du har alvorlig lever- eller nyresygdom.

#### Særlige forsigtighedsregler

- Undgå at behandle mere end 30 % af din krop eller at bruge mere end 15 g om dagen
- Undgå brug under badehætte, bandage eller omslag, da det øger optagelsen af steroid
- Undgå brug på store områder med beskadiget hud eller i hudfolder (lyske, armhuler, under brysterne), da det øger optagelsen af steroid
- Undgå brug i ansigtet eller på kønsorganerne, da disse hudområder er meget følsomme over for steroider
- Undgå overdreven solbadning, overdreven brug af solarier eller andre former for lysbehandling.

#### **Børn**

Daivobet anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

#### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

#### **Graviditet og amning**

Brug ikke Daivobet hvis du er gravid (eller der er mulighed for, at du bliver gravid), eller hvis du ammer, med mindre du først har aftalt det med din læge.

Undgå at smøre Daivobet på brystet, hvis du har aftalt med din læge, at du kan amme under behandlingen.

Spørg lægen eller på apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Denne medicin påvirker ikke dine evne til at køre motorkøretøjer eller arbejde med maskiner.

#### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Daivobet**

Daivobet indeholder butylhydroxytoluen (E321), der kan give lokalt hududslæt (fx kontakteksem) eller irritation af øjne og slimhinder.

### **3. SÅDAN SKAL DU BRUGE DAIVOBET**

Brug altid Daivobet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Daivobet gel skal anvendes på huden.

#### Brugsanvisning

- Brug kun gelen på psoriasis. Brug ikke gelen på hud, der ikke har psoriasis.
- Omryst flasken inden brug og tag låget af.
- Kom gelen på en ren finger eller direkte på området med psoriasis.
- Påfør Daivobet på det angrebne sted med fingerspidserne og gnid den forsigtigt ind, indtil området med psoriasis er dækket af et tyndt lag gel.
- Brug ikke tætsiddende bandager eller lignende.

- Vask hænderne grundigt efter brug af Daivobet. Det vil forhindre uhensigtsmæssig overførsel af gelen til andre dele af din krop (specielt ansigt, mund og øjne).
- Bliv ikke bekymret, hvis du ved et uheld kommer til at påføre gel på normal hud nær din psoriasis, men tør det af, hvis det kommer udenfor. Daivobet gel virker bedst, hvis du ikke går i bad lige efter, du har påsmurt den.
- Undgå kontakt med tekstiler, der let tager imod fedtpletter (fx silke), når du har smurt gelen på.

#### Hvis du har psoriasis i hårbunden

- Red håret og fjern løse skæl, før du kommer Daivobet i hårbunden. Bøj hovedet forover, så Daivobet ikke løber ned i ansigtet. Det er lettere at påføre gelen, hvis du deler håret inden påføringen. Påfør Daivobet på de angrebne steder med fingerspidserne og gnid den forsigtigt ind.
- Normalt er 1-4 g om dagen nok til behandling af hårbunden (4 g svarer til en teskefuld).
- Det er ikke nødvendigt at vaske håret, inden du påfører Daivobet.
- For at opnå den bedste effekt skal du undgå hårvask umiddelbart efter påføring af Daivobet. Lad Daivobet sidde i hårbunden natten over eller hele dagen.

#### Behandlingsvarighed

- Brug gelen én gang dagligt. Det kan være en fordel at anvende gelen om aftenen.
- Den sædvanlige behandlingsvarighed er 4 uger ved behandling af hårbunden og 8 uger ved behandling af resten af kroppen.
- Din læge kan bestemme en anden varighed.
- Din læge kan bestemme, at behandlingen skal gentages.
- Brug ikke mere end 15 g om dagen.

Hvis du bruger anden medicin, der indeholder calcipotriol, må den totale mængde af præparaterne, der indeholder calcipotriol, ikke overstige 15 g om dagen, og hele det behandlede område må ikke overstige 30 % af kroppens samlede overflade.

#### **Hvad kan jeg forvente, når jeg bruger Daivobet?**

De fleste patienter opnår tydelige resultater efter 2 uger, selv om deres psoriasis ikke er helt afglattet på den tid.

#### **Hvis du har brugt for meget Daivobet**

Kontakt din læge, hvis du har anvendt mere end 15 g på en dag.

Overdreven for lang tids brug af Daivobet kan give problemer med calciumkoncentrationen i dit blod, men den vil sædvanligvis blive normal igen, når du stopper behandlingen.

Din læge kan være nødt til at tage nogle blodprøver for at sikre sig, at den overdrevne brug af gelen ikke har medført problemer med calciumindholdet i dit blod.

Overdreven lang tids brug kan også medføre, at dine binyrer holder op med at fungere normalt (binyrerne sidder i nærheden af dine nyrer og producerer hormoner).

#### **Hvis du har glemt at bruge Daivobet**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at bruge Daivobet**

Du skal stoppe behandlingen med Daivobet på den måde, som din læge har fortalt dig. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen gradvist, specielt hvis behandlingen har varet i lang tid.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Daivobet kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.



Ca. 1 ud af 12 personer kan forvente at få bivirkninger, men de fleste reaktioner forekommer der, hvor gelen er påsmurt.

#### Alvorlige bivirkninger

Kontakt din læge øjeblikkeligt eller så hurtigt som muligt, hvis du får nogen af følgende bivirkninger. Du skal måske stoppe behandlingen:

Følgende alvorlige bivirkninger er blevet indberettet for Daivobet

Ikke almindelige bivirkninger (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- Forværring af din psoriasis. Hvis din psoriasis bliver værre, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt.

Det er kendt, at det ene af indholdsstofferne i Daivobet, betamethason, (et stærktvirkende steroid) kan give alvorlige bivirkninger. Du skal kontakte din læge så hurtigt som muligt, hvis du får alvorlige bivirkninger. Sandsynligheden for, at du får disse bivirkninger, er større efter lang tids brug, eller hvis du bruger gelen under tætsiddende bandager.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

- Dine binyrer kan holde op med at fungere normalt. Tegn herpå er træthed, depression og angst.
- Grå stær (tegn herpå er uklart og tåget syn, besvær med at se om natten og følsomhed over for lys) eller øget tryk inde i dit øje (tegn herpå er smerte i øjet, rødt øje og nedsat eller uklart syn).
- Infektioner (dit immunsystem, som bekæmper infektioner, kan blive undertrykt eller svækket).
- Pustuløs psoriasis (et rødt område med gule, pusholdige blærer, sidder sædvanligvis på hænder og fødder). Hvis du opdager sådanne reaktioner, skal du holde op med at bruge Daivobet og kontakte din læge så hurtigt som muligt.
- Hvis du har diabetes, kan der forekomme svingninger i dit blodsukkerniveau.

Alvorlige bivirkninger, der kendes for calcipotriol

- Overfølsomhedsreaktioner med hævelse i ansigtet og andre dele af kroppen, fx hænder og fødder. Der kan forekomme hævelse i mund og hals og besvær med at trække vejret. Hvis du får en overfølsomhedsreaktion, skal du holde op med at bruge Daivobet og straks kontakte din læge eller skadestuen på nærmeste hospital.
- Behandling med denne gel kan give øget kalciumkoncentration i dit blod og din urin (sædvanligvis hvis du har brugt for meget af gelen). Tegn på øget kalcium i blodet er smerter i knoglerne, forstoppelse, appetitløshed, kvalme og opkastning. Dette kan være alvorligt, og du skal derfor straks kontakte din læge. Kalciumkoncentrationen vil dog atter blive normal, når du stopper behandlingen.

#### Mindre alvorlige bivirkninger

Følgende mindre alvorlige bivirkninger er blevet indberettet for Daivobet:

Almindelige bivirkninger (ses hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- Kløe.

Ikke almindelige bivirkninger (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- Øjenirritation
- Brændende fornemmelse i huden
- Hudsmerter og -irritation
- Betændelse eller hævelse omkring hårsækkene (folliculitis)
- Hududslæt med betændelse i huden (dermatitis)
- Rødme i huden på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)
- Acne (bumser)
- Tør hud
- Udslæt
- Udslæt med pusholdige blærer.

Mindre alvorlige bivirkninger der kan forekomme på grund af lang tids brug af betamethason. Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis du bemærker nogle af disse

- Tynd hud
- Udvidelse af de små kar i huden: strækmærker
- Ændringer i hårvæksten
- Rødt udslæt rundt om munden (perioral dermatitis)
- Hududslæt med betændelse eller hævelse (allergisk kontakteksem)
- Små hvide pletter (colloid milia)
- Afblegning af huden (depigmentering).

Mindre alvorlige bivirkninger kan forårsages af calcipotriol

- Udslæt som følge af, at huden er blevet lysfølsom
- Eksem.

Tal med din læge, hvis du bemærker nogle af de ovenfor nævnte bivirkninger eller andre ændringer i dit helbred, mens du bruger denne medicin.

Tal med din læge eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver alvorlig, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Daivobet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares koldt. Opbevar flasken i yderkartonen beskyttet mod lys.
- Flasken skal kasseres 3 måneder efter åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Daivobet indeholder**

Aktive stoffer:

Calcipotriol og betamethason.

Et gram gel indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

Øvrige indholdsstoffer:

- paraffinolie
- polyoxypropylen-15-stearylether
- ricinus olie, hydrogeneret
- butylhydroxytoluen (E321)
- all-rac- $\alpha$ -tocopherol

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Daivobet er en næsten klar, farveløs til off-white gel i flasker af hård polyethylen med tud af blød polyethylen og skruelåg af hård polyethylen.

Flaskerne ligger i kartoner.

Pakningsstørrelser: 15 g, 30 g, 60 g og 2 x 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danmark

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Daivobet, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

[Udfyldes nationalt]

**Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om Daivobet gel på {Medlemslandets/lægemiddelagenturets navn} hjemmeside