

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,  
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA, JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Belgia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Bulgaria	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Kypros	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Tšekin tasavalta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Tanska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Viro	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Suomi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Suomi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Ranska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Saksa	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Saksa	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Kreikka	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Kreikka	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Unkari	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Islanti	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 mikrógrömm/0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Islanti	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Irlanti	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Irlanti	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Italia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Latvia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Liettua	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Alankomaat	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Alankomaat	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Norja	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Norja	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Puola	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	DAIVOBET	(50 µg + 0.5 mg)/g	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Portugali	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Romania	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Slovenia	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenia	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Espanja	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Espanja	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle



<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Ruotsi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle
Iso-Britannia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Geeli	Iholle
Iso-Britannia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Tanska	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Voide	Iholle

## **Liite II**

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon,  
myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

### *Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Daivobet ja muut kauppanimet (ks. liite I)*

Daivobet-voide on yhdistelmävalmiste, joka sisältää D-vitamiinin analogia, kalsipotriolia (monohydraattina) ja beetametasonidipropionaattia.

Daivobet-geeli on eri lääkemuoto, joka sisältää samoja vaikuttavia aineita samoina pitoisuuksina kuin Daivobet-voide.

Tämän 30 artiklan mukaisen menettelyn tarkoituksena on yhtenäistää keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta ja kansallisen menettelyn kautta hyväksytyyn Daivobet-voiteen valmisteyhteenveto kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Lisäksi tarkoitus on yhtenäistää Daivobet-geelin valmisteyhteenveto, koska Daivobet-geeli on laajennus Daivobet-voiteesta ja koska niiden valmisteyhteenvetojen välillä on joitakin eroavuuksia.

## DAIVOBET-VOIDE

### Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Yleisin käyttöaihe jäsenvaltioissa oli ”*psoriasis vulgariksen hoito*”, ja kahdessa jäsenvaltiossa käyttöaihe oli ”*psoriasisksen yhdistelmähoito*”.

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistetyksi tekstiksi voidetta varten seuraavaa sanamuotoa:

”*Paikallisesti hoidettavissa olevan stabiilin plakkityyppisen psoriasis vulgariksen paikallinen hoito*”.

Tämä sanamuoto kuvaa tarkasti niissä kliinisissä tutkimuksissa mukana olleet koehenkilöt, joiden tiedot toimitettiin Daivobet-voiteen tehokkuus- ja turvallisuustietojen tueksi. Nämä tutkimukset olivat MCB 9802 INT ja MCB 9904 INT. Näissä tutkimuksissa vaadittiin, että koehenkilöillä on ”paikallislääkityksellä hoidettavissa oleva psoriasis vulgaris”. Tutkimuksiin ei hyväksytty sellaisia koehenkilöitä, jotka tarvitsivat systeemistä psoriasisksen hoitoa tai valohoitoa. Tutkimuksiin ei hyväksytty myöskään sellaisia koehenkilöitä, joilla oli epästabiili psoriasis (erythroderminen, eksfoliatiivinen tai pustulaarinen psoriasis).

Lääkevalmistekomitea hyväksyi nämä muutokset, koska ne tarkentavat kohderyhmän määritelmää ja vastaavat käyttöaiheiden tueksi toimitettuja tietoja. Käyttöaihetta muutettiin kuitenkin niin, että se noudattelee valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden uusinta versiota, ja siihen lisättiin sana *aikuisilla*, joka osoittaa tarkoitetun hoitoryhmän.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tähän kohtaan lopulta seuraavan sanamuodon:

Daivobet-voiteen valmisteyhteenveto: ”*Paikallisesti hoidettavissa olevan stabiilin plakkityyppisen psoriasis vulgariksen paikallinen hoito aikuisilla*”.

Daivobet-geelinn valmisteyhteenveto: ”*Hiuspohjan psoriasisksen hoito aikuisilla. Lievän tai kohtalaisen muun kuin hiuspohjan plakkityyppisen psoriasis vulgariksen hoito aikuisilla*”.

### Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen sanamuoto oli suurelta osin sama kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa.

Asianosaisten kolmen jäsenvaltion valmisteyhteenvedoissa todettiin: ”*Daivobetista on saatu kokemuksia pisimmillään 52 viikon ajan toistetuista hoito-ohjelmista*”. Tutkimus MCB 0102 INT tuki tätä väitettä. Myyntiluvan haltija aikoi poistaa tämän lauseen, mutta lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä tiedot olisi hyödyllistä lisätä yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon tietoihin.

Yhden jäsenvaltion valmisteyhteenvedossa ei ollut tietoa siitä, että neljän viikon kuluttua hoito voidaan toistaa Daivobet-voiteella lääketieteellisen valvonnan alaisena. Daivobet-voiteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yli neljä viikkoa kestäneiden hoitajaksojen aikana tutkimuksessa MCB 0102 INT.

Useat potilaat, joilla Daivobet-voide tehoi hyvin suositellun neljän viikon hoitajakson aikana, tarvitsivat silti toistetun hoidon psoriasiksen pitkäaikaista hallintaa varten. Tutkimuksessa MCB 0102 INT havaittiin suuntaus kohti parempaa tehoa ja pienempää ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä potilailla, jotka jatkoivat Daivobet-voiteen käyttöä tarpeen mukaan.

Lääkevalmistekomitea katsoi lauseen ”*Tämän jakson jälkeen hoito Daivobet-voiteella voidaan toistaa lääketieteellisessä valvonnassa*” olevan epäselvä, koska Daivobet-hoito on todennäköisesti lääkärin määräämä ja koska hoitoa todennäköisesti seurataan. Myyntiluvan haltija hyväksyi kohtaan 4.2 suositellun sanamuodon muutoksen, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun sanamuodon: ”*Jos hoitoa täytyy jatkaa tai hoito täytyy aloittaa uudelleen tämän hoitajakson jälkeen, hoitoa tulee jatkaa lääkärintarkastuksen jälkeen ja säännöllisessä lääketieteellisessä valvonnassa*”.

Yhden jäsenvaltion valmisteyhteenvedossa ei ollut suosituksia päivittäisestä enimmäisannoksesta (15 g) eikä hoidettavan ihoalueen enimmäisprosenttiosuudesta kehon pinta-alaan nähden (30 %). Tämän vuoksi valmisteyhteenvedoon ehdotettiin lisättäväksi sanamuodot ”*suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 15:tä grammaa, eikä viikoittainen annos saa ylittää 100:aa grammaa*” ja ”*kalsipotriolia sisältävillä valmisteilla hoidettava ihoalue ei saa ylittää 30:tä prosenttia kehon pinta-alasta*”. Nämä rajoitukset lisättiin, jotta vältetään liiallinen altistuminen kalsipotriolille ja D-vitamiiniin liittyvät mahdolliset haittavaikutukset (esimerkiksi hyperkalsemia). Kirjallisuudessa on ilmoitettu muutamista tapauksista, joissa on ilmennyt liiallisesta kalsipotriolille altistumisesta johtuvia D-vitamiiniin liittyviä haittavaikutuksia.

Lääkevalmistekomitea huomautti, että myyntiluvan haltijan ehdottaman sanamuodon mukaan potilas, joka käyttää suurinta 15 gramman vuorokausiannosta, ylittää viikoittaisen enimmäisannoksen 100 g ja saa viikoittaisena annoksena 105 grammaa. Myyntiluvan haltija vastasi tähän huomautukseen, että jotkut potilaat saattavat tarvita 15 gramman annoksen muutaman ensimmäisen päivän aikana, mutta koska teho on hyvä ensimmäisen hoitoviikon aikana, on perusteltua odottaa, että potilaat käyttäisivät hoitoa vähemmän viikon loppuun mennessä, koska psoriasialueet pienenevät ja lievittyvät. Lääkevalmistekomitea ehdotti, että myyntiluvan haltija joko poistaa viikoittaisen annoksen tai hyväksyy seuraavan sanamuodon: ”*Kalsipotriolia sisältäviä lääkevalmisteita käytettäessä suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 15:tä grammaa.*”

Kohdassa 4.4 mainittuun oireiden uuden pahenemisen riskiin liittyen lääkevalmistekomitea kysyi, onko olemassa todisteita siitä, että annoksen pienentäminen asteittain vähentää tämän riskin todennäköisyyttä. Oireiden uuden pahenemisen riski on lisätty valmisteyhteenvedoon markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella. Nämä tiedot eivät sisällä todisteita siitä, että Daivobet-voiteen annoksen asteittainen vähentäminen vähentäisi oireiden uuden pahenemisen riskiä. Tämän vuoksi kohdan 4.4 lausekkeeseen ei voitu lisätä muuta sanamuotoa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltija on perustellut oireiden uutta pahenemista tai atrofiaa koskevan erityisen sanamuodon lisäämättä jättämisen ja toimittanut kaikki pyydytetyt tiedot.

Myyntiluvan haltija on ajantasaistanut lapsilla käyttöä koskevat tiedot asiakirjojen laatuarvioita koskevien ohjeiden mukaisesti. Lauseketta ”*alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret*” on yksinkertaistettu muotoon ”*alle 18-vuotiaat lapset*”.

### **Kohta 4.3 – Vasta-aiheet**

Myyntiluvan haltija ehdotti keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyyn valmisteyhteenvedon mukaista sanamuotoa, joka oli suurelta osin samanlainen kuin useiden jäsenvaltioiden kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen sanamuoto.

Kolmessa jäsenvaltiossa kortikosteroideihin liittyvää vasta-aihetta koskeva sanamuoto oli yleisempi kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija ehdotti tarkempaa tekstiä beetametasonidipropionaatin tunnetuista

ihovaikutuksista. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja yksityiskohtaisemman sanamuodon lisäämisen sellaisista tilanteista, joissa steroideja ei pidä käyttää, ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”*Valmisteen sisältämän kortikosteroidin vuoksi Daivobet-voidetta ei tule käyttää seuraavien sairauksien/iho-oireiden yhteydessä: virusperäiset ihomuutokset (esimerkiksi herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehdukset, loisinfektiot, tuberkuloosiin tai kuppaan liittyvät iho-oireet, perioraali dermatiitti, atrofinen iho, striae atrophicae, ihon pintaverisuonten hauraus, iktyoosi, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, haavaumat, haavat, perianaali- ja genitaalialueen kutina*”.

Daivobet-voiteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole olemassa dokumentoitua tietoa guttatan, erythrodermisen, eksfoliativisen eikä pustulaarisen psoriasiksen hoidossa eikä käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija ehdotti vasta-aiheen lisäämistä näissä tapauksissa sillä perusteella, että ne suljettiin pois kliinisten tutkimusten ohjelmasta.

Lääkevalmistekomitea totesi, että erythrodermistä, eksfoliativista ja pustulaarista psoriasista koskevat vasta-aiheet perustuvat käytön lääketieteelliseen riskiin näiden sairauksien yhteydessä, ja katsoi niiden sen vuoksi olevan absoluuttisia vasta-aiheita.

Psoriasis guttataa koskeva vasta-aihe on lisätty valmisteyhteenvedoon sillä perusteella, että myös se suljettiin pois kliinisten tutkimusten ohjelmasta. Myyntiluvan haltija katsoi kuitenkin, ettei tämä ole absoluuttinen vasta-aihe, ja ehdotti sen siirtämistä kohtaan 4.4. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän ehdotuksen.

Vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin liittyvää vasta-aihetta koskien myyntiluvan haltija selvensi, että tämä vasta-aihe on lisätty valmisteyhteenvedoon sillä perusteella, että se suljettiin pois kliinisten tutkimusten ohjelmasta. Koska se ei ole absoluuttinen vasta-aihe, tieto poistettiin kohdasta 4.3 ja kohtaan 4.2 lisättiin seuraava sanamuoto: ”*Daivobet-voiteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta*”. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen yhtenäistetystä sanamuodosta.

Yhden jäsenvaltion valmisteyhteenvedossa oli vasta-aihe potilaille, joilla on kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Lääkevalmistekomitea katsoi sellaisia potilaita koskevan vasta-aiheen olevan tarkoituksenmukainen, joilla on todettu kalsiumaineenvaihdunnan häiriö, ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”*Valmisteen sisältämän kalsipotriolin vuoksi Daivobet-voide on vasta-aiheinen sellaisille potilaille, joilla on todettu kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä*”.

#### **Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Myyntiluvan haltija ehdotti muutamin muutoksin yhtenäistettyä tekstiä, joka on laadittu keskinäisen tunnustamisen menettelyssä käytetyn tekstin perusteella. Tietojen järjestystä on muutettu ja sanamuotoa on muutettu niin, että se vastaa Daivobet-geelin valmisteyhteenvedon tietoja: sana ”*vahva*” on poistettu beetametasonidipropionaatin määritelmästä, joka on luokiteltu tehokkaaksi ryhmän III steroidiksi.

Kasvoja ja genitaalialuetta koskevista varoimista on poistettu tieto ”*Pitkäaikaista hoitoa näillä kehon alueilla tulee välttää*” paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten suuren riskin vuoksi.

#### **Paikalliset haittavaikutukset**

Useissa jäsenvaltioissa valmisteyhteenvedossa ollut voiteen käyttöä kasvoilla koskeva varoitus oli sanamuodossa ”*voidetta ei saa/pidä/tule käyttää kasvojen alueella*” sanamuodon ”*käyttöä tulee välttää*” sijaan. Lisäksi neljässä jäsenvaltiossa teksti ”*Kasvojen ja sukuelinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Näitä alueita tulisi hoitaa ainoastaan miedommilla kortikosteroideilla*” oli jätetty pois valmisteyhteenvedosta joko osittain tai kokonaan.

Kasvojen ja sukuelinten ihon sarveiskerroksen ohuuden vuoksi nämä alueet ovat erityisen herkkiä kortikosteroidien aiheuttamille paikallisille ja systeemisille haittavaikutuksille. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei valmisteyhteenvedossa ollut selkeää lauseketta siitä, ettei tätä valmistetta tule käyttää

näillä ihoalueilla, ja hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn sanamuodon: ”*Kasvojen ja sukuelinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Lääkevalmistetta ei tule käyttää näillä ihoalueilla*”.

#### Vaikutus kalsiumaineenvaihduntaan

Useissa jäsenvaltioissa valmisteyhteenvedossa ei ollut lauseketta ”*hoidettava ihoalue ei saisi ylittää 30:tä prosenttia kehon pinta-alasta*”, ja myyntiluvan haltija ehdotti tämän sanamuodon lisäämistä kohtaan 4.4.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja lisäsi ristiviittauksen kohtaan 4.2, koska kirjallisuudessa on ilmoitettu muutamasta tapauksesta, joissa liiallinen altistuminen kalsiportriolille aiheutti hyperkalsemiaa.

#### Samanaikaiset ihoinfektiot

Kahdessa jäsenvaltiossa tekstiä ”*Sekundäärisesti infektoiduneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee*” ei ollut lisätty valmisteyhteenvedoon. Sekundäärinen infektio on paikallisten kortikosteroidihoitojen dokumentoitu paikallinen haittavaikutus. Lääkevalmistekomitea hyväksyi edellä mainitun sanamuodon lisäämisen yhtenäistettyyn tekstiin.

#### Hoidon lopettaminen ja pitkäaikainen käyttö

Yhdessä jäsenvaltiossa ei viitattu oireiden uuteen pahenemiseen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen.

Oireiden uusi paheneminen on dokumentoitu hyvin, ja EU:n psoriasiksen hoitoon tarkoitettujen valmisteiden tutkimusta koskevista ohjeista suositellaan oireiden uuden pahenemisen tutkimista. Samassa jäsenvaltiossa hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa ei ollut myöskään mainintaa kortikosteroideihin liittyvien paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten lisääntyneestä riskistä pitkäaikaisessa käytössä. Pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sellaisia systeemisiä haittavaikutuksia, jotka ovat hyvin tunnettuja ja dokumentoituja.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tällaisten varoitusten maininnan.

#### Arvioimattomat käytöt

Kolmessa jäsenvaltiossa valmisteyhteenvedossa oli varoitus ”*koska kokemuksia ei ole, valmistetta tulee käyttää tavallista varovaisemmin potilailla, joilla on vaikeita maksan tai munuaisten sairauksia*”. Viittaus potilaisiin, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikeita maksasairauksia, poistettiin tästä kohdasta ja lisättiin kohtaan 4.2.

#### Samanaikainen hoito ja UV-säteilylle altistuminen

Myyntiluvan haltija ehdotti sanan *paikallisesti* poistamista seuraavasta tekstistä: ”*Muiden paikallisesti tai systeemisesti annosteltavien psoriasislääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti ei ole kokemuksia*”.

Daivobet-geelin kehittämistä varten toteutetussa tutkimuksessa MBL 0404 FR tutkittiin adrenaliinivastetta adrenokortikotrooppiseen hormoniin (ACTH), ja sen tulokset lisättiin Daivobet-geelin hyväksytyyn valmisteyhteenvedoon. Tutkimuksessa MBL 0404 FR tutkittiin myös Daivobet-geelin (hiuspohjaan) ja Daivobet-voiteen (vartalolle) samanaikaisen käytön systeemisiä vaikutuksia sellaisilla potilailla, joilla on psoriasis vulgaris näillä alueilla. Potilailla, joilla on psoriasis vulgaris, on usein psoriasialueita sekä hiuspohjassa että eri puolilla vartaloa. Muiden tutkimusten tietoja toimitettiin vartalolla käytettävän Daivobet-voiteen tehoa ja turvallisuutta koskevien tietojen tueksi (MCB 9802 INT ja MCB 9904 INT). Näihin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden sallittiin käyttää muuta paikallista lääkevalmistetta hiuspohjan psoriasikseen. Myyntiluvan haltija ehdotti yksityiskohtaisten tietojen lisäämistä näistä mainituista tutkimuksista yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon.

Lääkevalmistekomitea katsoi olevan hyväksyttävää, että geeli- ja voidelääkemuotojen samanaikaisen käytön tueksi toteutetuissa tutkimuksissa sallittiin vartalon ja hiuspohjan psoriasiksen samanaikainen hoito. Muita hoitoja sallittiin vartalon psoriasiksen hoitoon arvioitaessa geeliä ja hiuspohjan psoriasista. Muita hoitoja sallittiin kasvojen ja hiuspohjan hoitoon arvioitaessa voidetta ja vartalon psoriasista.

Kävi ilmi, ettei Daivobetin ja muiden paikallisten hoitojen yhdistelmäkäytöstä ole kokemuksia samasta tutkimuspaikasta. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan lausekkeen: ”Tämän lääkevalmisteen käytöstä hiuspohjassa ei ole kokemuksia. Vartalon psoriasiksen ihomuutosten hoitoon tarkoitettua Daivobet-voidetta on käytetty yhdistelmähoitona hiuspohjan psoriasiksen ihomuutosten hoitoon tarkoitettun Daivobet-geelin kanssa, mutta Daivobetin käytöstä yhdistelmähoitona muiden paikallisten psoriasivalmisteiden kanssa samalla hoitoalueella, muiden systeemisesti annettavien psoriasislääkevalmisteiden tai valohoidon kanssa ei ole kokemuksia”.

Yhdessä jäsenvaltiossa tekstiä ”Daivobet-voidehoidon aikana lääkärin on suositeltavaa neuvoa potilasta välttämään osittain tai kokonaan altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolia tulisi käyttää UV-säteilyn kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit (ks. kohta 5.3)” ei ollut lisätty valmisteyhteenvetoon. Tämä suositus perustuu ei-kliinisiin tietoihin (yhteis-  
)fotokarsinogeenisuudesta. Markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella kalsipotriolin tavanomainen käyttö, jota seuraa keskimääräinen tai tavanomainen altistuminen UV-säteilylle, ei näytä viittaavan erityiseen riskiin kalsipotriolia käyttäville potilaille. Lääkevalmistekomitea katsoi tämän suosituksen olevan asianmukainen ja riittävä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvetoon.

#### **Kohta 4.6 – Raskaus ja imetys**

Useissa jäsenvaltioissa kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen sanamuoto oli suurelta osin sama kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyyn valmisteyhteenvedon sanamuoto. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän kohdan yhtenäistetyn tekstin.

#### **Kohta 4.8 – Haittavaikutukset**

Myyntiluvan haltija ehdotti muutamin muutoksin yhtenäistettyä tekstiä, joka on laadittu keskinäisen tunnustamisen menettelyssä käytetyn tekstin perusteella.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen kohdassa 4.4. mainitun *Oireiden uusi paheneminen* -kohdan lisäämisen ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”*Oireiden uudesta pahenemisesta hoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu, mutta esiintymistiheyttä ei tiedetä*”.

Lääkevalmistekomitea on hyväksynyt myös tekstin ”*vaikutus diabetes mellituksen aineenvaihdunnan hallintaan*” beetametasonidipropionaatin haittavaikutuksiksi kohtaan 4.4 tehdyn ristiviittauksen mukaisesti.

Yhdessä valmisteyhteenvedossa haittavaikutuksia ei esitetty MedDRA SOC (elinluokka) -luokituksen mukaisessa taulukossa EU:n valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaisesti. Myöskään yleisemmin esiintyvien systeemisten vaikutusten mahdollisuutta ”*okklusiositeen alla*” ei mainittu. Valmisteyhteenvedoon lisättiin myös sanamuoto ”*Penetroituminen ihon sarveiskerroksen läpi tehostuu okklusiositeen alla*”, jotta lääkärit osaavat ottaa tämän mahdollisuuden huomioon.

Yhdessä valmisteyhteenvedossa ei ollut seuraavaa tekstiä: ”*Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella yleiset haittavaikutukset ovat kutina, ihottuma ja kuumoittava tunne iholla. Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat kivun tunne iholla tai ärsytys, dermatiitti, eryteema, psoriasisin vaikeutuminen, follikuliitti ja hoidettavan ihoalueen pigmenttimuutokset. Psoriasis pustulosa on harvinainen haittavaikutus*”. Myyntiluvan haltija uskoi näiden tietojen muodostavan lääkärielle hyödyllisen lyhyen tiivistelmän tämän kohdan tiedoista ja Daivobet-voiteen harvinaisemmista haittavaikutuksista.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdottamat muutokset olivat nykyisiä turvallisuutta koskevia kokemuksia vastaavia.

#### **Kohta 4.9 – Yliannostus**

Useissa jäsenvaltioissa kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen sanamuoto oli suurelta osin sama kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytty sanamuoto.

Kahdessa jäsenvaltiossa valmisteyhteenvedossa ei ollut tietoja Daivobet-voiteen yliannostuksen spontaanista ilmoittamisesta. Myyntiluvan haltija katsoi olevan hyödyllistä lisätä seuraava sanamuoto: ”*Yhdellä potilaalla on hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen raportoitu väärinkäytön yhteydessä Cushingin oireyhtymä ja psoriasis pustulosa. Potilaan laajaa erythrodermiaa hoidettiin 5 kuukauden ajan Daivobet-voiteella 240 g/viikko (vastaa noin 34 gramman vuorokausiannosta, kun suositeltu enimmäisannos on 15 g vuorokaudessa)*”.

Lääkevalmistekomitea katsoi Daivobetin väärinkäyttöä koskevien tietojen lisäämisen olevan hyödyllistä ja tarkoituksenmukaista, ja muiden muutosten katsottiin olevan hyväksyttävää.

#### **Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka**



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

Useissa jäsenvaltioissa kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen sanamuoto oli suurelta osin sama kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyyn valmisteyhteenvedon sanamuoto. Joissakin jäsenvaltioissa beetametasonidipropionaatin kuvailtiin olevan ”glukokortikoidi, jolla on osoitettu olevan kortikosteroidien yleiset ominaisuudet”. Tämä kuvaus on yleisempi kuin keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa: ”Muiden topikaalisten kortikosteroidien tapaan beetametasonidipropionaatilla on anti-inflammatorista, antipruriittista, vasokonstriktiivista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Nämä eivät kuitenkaan paranna perimmäistä sairautta”. Ehdotetusta tekstistä lääkärit saivat lisää hyödyllisiä tietoja Daivobet-voiteen kortikosteroidi-ainesosan erityisistä vaikutuksista. Myös lääkeyhymä ”Muiden topikaalisten kortikosteroidien tapaan” on lisätty. Tämä vastaa Daivobet-geelin hajautetun menettelyn kautta hyväksytyä valmisteyhteenvedoa.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa selventämään kortikoidien pitkäaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia. Myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa muutosta kohtaan 5.1: ”Turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 634 psoriasispotilasta, tutkittiin Daivobet-voiteella toistettuja hoitajaksoja. Voidetta käytettiin kerran vuorokaudessa tarpeen mukaan, joko yksittäishoitona tai vaihdellen Daivonexin kanssa enintään 52 viikon ajan. Tutkimuksessa verrattiin Daivonexia yksittäishoitona käytettynä 48 viikon ajan ensimmäisen hoitajakson jälkeen, jonka aikana käytettiin Daivobet-voidetta. Haittavaikutuksia ilmoitettiin 21,7 prosentilla Daivobet-voideryhmän potilaista, 29,6 prosentilla Daivobet-voide-/Daivonex-vaihteluryhmän potilaista ja 37,9 prosentilla Daivonex-ryhmän potilaista. Haittavaikutukset, joista ilmoitti yli kaksi prosenttia Daivobet-voideryhmän potilaista, olivat kutina (5,8 %) ja psoriasis (5,3 %). Haittavaikutuksista, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttöön (esimerkiksi ihon atrofia, folliculiitti, pigmentin muuttuminen, furunkkeli ja purppura), ilmoitti 4,8 prosenttia Daivobet-voideryhmän potilaista, 2,8 prosenttia Daivobet-voide-/Daivonex-vaihteluryhmän potilaista ja 2,9 prosenttia Daivonex-ryhmän potilaista.”

Kuten kohdassa 4.4 esitetään, valmisteyhteenvedoon on lisätty tiedot kliinisestä tutkimuksesta MBL 0404 FR saadut tulokset, joissa määritettiin adrenaliinivaste adrenokortikotropiseen hormoniin (ACTH).

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon, jotta teksti olisi entistä selkeämpi: ”Adrenaliinivaste ACTH-hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitasoja potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriasis sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 grammaa Daivobet-geeliä ja Daivobet-voidetta. Kortisolivasteen havaittiin hieman heikentyneen ACTH-rasituskokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15,6 %) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18,2 %), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa veren seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. Näin ollen tämä tutkimus osoittaa HPA-suppressioon liittyen, että Daivobet-geelin ja -voiteen hyvin suurilla annoksilla saattaa olla heikko vaikutus HPA-akseliin.”

## **Kohta 5.2 – Farmakokinetiikka**

**Ehdotettu teksti:** Kliiniset tutkimukset radioleimatulla voiteella osoittavat, että kalsipotriolin ja beetametasonin imeytyminen elimistöön Daivobet-voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2,5 g), kun voide sivellään terveelle iholle (625 cm<sup>2</sup>) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriasisläiskille ja käyttö okklusiositeen alla saattaa lisätä paikallisten kortikosteroidien imeytymistä.

*Systeemisen altistumisen jälkeen molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattuja kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa.*

Tämä ehdotettu teksti on sama kuin nykyisessä keskinäisen tunnistamisen menettelyn kautta hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa, lukuun ottamatta seuraavaa kohtaa:

Kuten kohdassa 4.4 esitetään, valmisteyhteenvetoon on lisätty tiedot kliinisen tutkimuksen MBL 0404 FR farmakokineettisistä tuloksista seuraavasti: ”Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin määrät olivat kvantiointirajan alapuolella kaikissa verinäytteissä, jotka otettiin 34 potilaalta, joiden laaja-alaista sekä hiuspohjan että vartalon psoriasista hoidettiin 4 tai 8 viikkoa sekä Daivobet-geelillä että Daivobet-voiteella. Joiltakin potilailta voitiin mitata yksi kalsipotriolin metaboliitti ja yksi beetametasonidipropionaatin metaboliitti.”

Useissa jäsenvaltioissa kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen sanamuoto oli suurelta osin sama kuin keskinäisen tunnistamisen menettelyn kautta hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa. Kolmessa jäsenvaltiossa valmisteyhteenveto oli yleisempi eikä sisältänyt mitään tutkimustuloksia. Myyntiluvan haltijan ehdottama teksti sisälsi lääkäreille hyödyllisiä, tarkempia tietoja saatavilla olevista farmakokineettisistä tiedoista.

Yhdessä valmisteyhteenvedossa ei ollut tietoja topikaalisten steroidien mahdollisesti lisääntyvästä imeytymisestä okklusiositeen alla. Penetroituminen ihon sarveiskerroksen läpi tehostuu okklusiositeen alla. Siksi tämä tieto lisättiin valmisteyhteenvetoon, jotta lääkärit osaavat ottaa tämän mahdollisuuden huomioon.

Lääkevalmistekomitea katsoi myyntiluvan haltijan ehdotuksen olevan tarkoituksenmukainen ja hyväksyttävä ja hyväksyi tämän kohdan yhtenäistetyn sanamuodon.

### **Kohta 5.3 – Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Myyntiluvan haltijan ehdottama yhtenäistetty teksti vastasi keskinäisen tunnistamisen menettelyn kautta hyväksytyä valmisteyhteenvetoa. Useissa jäsenvaltioissa kansallisissa menettelyissä on kuitenkin lisätty vaihtoehtoisia tekstejä. Myyntiluvan haltija ehdotti tätä tekstiä alunperin osana tyyppi II muutosta, jolla valmisteyhteenveto ajantasaistettiin sen jälkeen, kun tulokset saatiin kahdesta ei-kliinisestä tutkimuksesta, karsinogeenisuustutkimuksesta ja (yhteis-)fotokarsinogeenisuustutkimuksista.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaan ei-kliinisten tutkimusten eli karsinogeenisuustutkimuksen ja (yhteis-)fotogeenisuustutkimuksen havainnot tulee kuvailla lyhyesti laadullisten lausuntojen ohessa.

Myyntiluvan haltija vastasi, että he säilyttäisivät mieluummin tutkimusten tarkan kuvauksen, koska niiden tulokset osoittavat, että ihokasvaimia aiheuttava UV-säteilyn altistusaika lyhenee uroshiirillä. Vertailukelpoisia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Tämän vuoksi näiden tietojen katsottiin olevan merkityksellisiä lääkettä määräävälle lääkärille, joka saa tietoja Daivobet-voiteen turvallisuusprofiilista, ja tukevan varotoimia, jotka on lisätty valmisteyhteenvedon muihin asianmukaisiin kohtiin, kuten kohtaan 4.4.

Lääkevalmistekomitea ei katsonut olevan tarpeen esittää tarkkoja tietoja fotokarsinogeenisuustutkimuksesta ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”Hiirillä tehdyt (yhteis-)fotokarsinogeenisuustutkimukset osoittavat, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteiden ihokasvaimia aiheuttavaa vaikutusta”.

## DAIVOBET-GEELI

Daivobet-geelin valmisteyhteenvedon ei tarvittu merkittäviä muutoksia Daivobet-voiteen (keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta hyväksytyn) valmisteyhteenvedon hyväksymisen myötä.

### **Kohta 4.8 – Haittavaikutukset**

Myyntiluvan haltija ehdotti muutamia muutoksia yhtenäistettyä tekstiä, joka vastaa hajautetun menettelyn kautta hyväksyttyä valmisteyhteenvedoa. Beetametasonidipropionaatin haittavaikutuksiin on lisätty teksti ”*vaikutus diabetes mellituksen aineenvaihdunnan hallintaan*”, kuten hajautetun menettelyn kautta hyväksytyn valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 on jo mainittu.

Lääkevalmistekomitea katsoi ehdotettujen muutosten olevan tarkoituksenmukaisia ja hyväksyttäviä.

### **Laatumoduuli**

Myös Daivobet-voiteen laatumoduuli on arvioitu, ja lääkevalmistekomitea on hyväksynyt sen yhtenäistämisen. Myyntiluvan haltija pyysi laatumoduulin yhtenäistämistä tämän menettelyn alussa.

## **Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle**

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyt tieteellisen keskustelun pohjalta,

lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat Daivobetia ja muita kauppanimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III.

**LIITE III**  
**VALMISTEYHTEENVETO,**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**Huom: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste olivat ajantasaisia komission päätöstä annettaessa.**

**Komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa, päivittävät tuoteinformaatiota tarvittaessa. Siksi tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g voide  
[Katso liite I – Täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Voide.

Luonnonvalkoisesta keltaiseen

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Paikallishoitoon soveltuvan stabiilin plakkipsoriaasin (psoriasis vulgaris) hoidoksi aikuisilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

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

#### Lapset

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

#### Antotapa

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

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

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

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Vaikutukset umpieritykseen

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

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

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

##### Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

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

##### Paikalliset haitat

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Valmistetta ei tule käyttää näillä alueilla. Potilaalle tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään voiteen joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

##### Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundäärisesti infektioituneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee.

##### Hoidon lopettaminen

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

##### Pitkäaikainen käyttö

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

##### Käyttö, jonka turvallisuutta ei ole arvioitu

Daivobet voiteen käytöstä psoriasis guttatan hoidossa ei ole kokemusta.

##### Muu samanaikainen hoito ja UV altistus

Daivobet voiteen käytöstä hiuspohjaan ei ole käyttökokemusta. Daivobet voiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä Daivobet geelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden saman hoitoalueen paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä



samanaikaisesti Daivobet valmisteiden kanssa ei ole kokemusta.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Valmisteen käytön turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa. Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. (kts. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Daivobet voidetta tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

##### Imetys

Beetametasoni erittyy äidinmaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä ohjeannostusta. Kalsipotriolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa määrätessä Daivobet voidetta imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Daivobet voidetta tule käyttää rinnan iholla imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Daivobet voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Daivobet voiteen tutkimusohjelmassa on tähän mennessä ollut mukana yli 2500 potilasta ja tämän perusteella noin 10 % potilaista voidaan odottaa saavan ei-vakavan haittavaikutuksen. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä, pääasiassa erilaisia ihoreaktioita kuten kutina, ihottuma ja kuumoittava tunne iholla. Psoriasis pustulosa on harvinainen haittavaikutus. Psoriaasioireiden palaamista hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu, mutta tämän yleisyys ei ole tiedossa.

Seuraavassa on luettelo Daivobet voiteen haittavaikutuksista, joka perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset on luetteloitu MedDRA System Organ classification –luokituksen mukaisesti ja yksittäiset haittavaikutukset on listattu yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmistä raportoituista.

Yleisyysryhmissä haitat on luetteloitu vakavimmista lievempiin.

Seuraavaa termistöä on käytetty haittavaikutusten yleisyyden luokittelussa:

Erittäin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10.000$ ja $< 1/1.000$
Erittäin harvinainen	$< 1/10.000$
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Kutina Ihottuma Kuumottava tunne iholla
Melko harvinainen	Psoriaasin paheneminen Kivun tunne iholla tai ihon ärsytys Dermatiitti Eryteema Folikuliitti Pigmenttimuutokset hoidettavalla ihoalueella
Harvinainen	Psoriasis pustulosa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Tuntematon	Psoriaasioireiden palaaminen (ks. kohta 4.4)

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

#### Kalsipotrioli

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

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

#### Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikalliskortikosteroidien käyttö, erityisesti pitkäaikaiskäyttö, saattaa aiheuttaa ihossa muutoksia kuten atrofiaa, telangiektasioita, strioja, follikuliittia, liiallista karvankasvua, perioraali dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, milioita ja ihon pigmenttimuutoksia. Käytettäessä paikalliskortikosteroidia psoriaasin hoitoon on yleisen psoriasis pustulosan puhkeaminen mahdollista.

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

### **4.9 Yliannostus**

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

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

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Daivobet -tutkimuksessa, jossa oli mukana 634 psoriaasipotilasta, tutkittiin Daivobet voiteen turvallisuutta kerran päivässä annosteltuna joko yksin tai vuorottaisesti Daivonex voiteen kanssa 52 viikon ajan. Vertailussa oli mukana Daivonex -hoito, jota käytettiin Daivobet aloitushoidon jälkeen 48 viikon ajan. Haittavaikutuksia raportoitiin 21.7 %:lla Daivobet -ryhmässä, 29.6 %:lla Daivobet/Daivonex -vuorottaishoitoryhmässä ja 37.9 %:lla Daivonex -ryhmässä. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin Daivobet-ryhmässä yli 2%:lla potilaista olivat kutina (5.8 %) ja psoriaasi (5.3 %). Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidin pitkäaikaiskäyttöön (esim. ihoatrofia, folliculiitti, pigmenttimuutokset, furunkkeli ja purppura), oli 4.8 %:lla Daivobet-ryhmän potilaista, 2.8 %:lla Daivobet/Daivonex -ryhmän potilaista ja 2.9 % Daivonex -ryhmän potilaista.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH –hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitasoja potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 g Daivobet geeliä ja Daivobet voidetta. Kortisolin erityksen havaittiin hieman heikentyneen ACTH rasituskokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15.6%) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18.2%), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa veren seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. HPA –toiminnan häiriöön liittyen tutkimus osoittaa, että hyvin suurilla Daivobet geeli- ja voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus HPA-akseliin.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella isotoopilla merkityllä Daivobet-voiteella ovat osoittaneet, että kalsipotriolin ja beetametasonin systeeminen imeytyminen Daivobet voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2.5 g), jota oli sivelty terveelle iholle (625 cm<sup>2</sup>) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja okklusiositeen käyttö saattaa lisätä paikallisen kortikosteroidin imeytymistä.

Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24 %.

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

radioleimattuja kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa..

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Hiirillä tehty ihokarsinogeenisuustutkimus ei osoittanut erityistä vaaraa ihmiselle.

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

Karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty beetametasonidipropionaatilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Nestemäinen parafiini,  
Polyoksipropyleeni-15-stearyylietteri,  
All-rac- $\alpha$ -Tokoferoli,  
Valkovaseliini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 2 vuotta.

Kesto aika putken avaamisen jälkeen on 1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I – Täytetään kansallisesti]

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

[Täytetään kansallisesti]

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta.

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daivobet ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrog/0,5 mg/g geeli  
[Katso liite I – Täytetään kansallisesti]

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet: butyylihydroksitolueeni 160 mikrogrammaa/g geeli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Melkein kirkas, väritön tai harmahtavan valkoinen geeli.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

##### *Hiuspohjan hoito*

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

##### Erityisryhmät

###### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

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

##### Lapset

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

### Antotapa

Pulloa ravistellaan ennen käyttöä, jonka jälkeen Daivobet geeli annostellaan psoriaasialueille. Geelin joutumista kasvoille tai silmiin on vältettävä. Kädet tulee pestä huolellisesti käytön jälkeen. Parhaan tehon saamiseksi suihkua tai kylpyä tulee välttää heti Daivobet geelin levittämisen jälkeen. Jos geelillä hoidetaan hiuspohjaa, ei hiuksia tulisi pestä heti geelin levittämisen jälkeen. Geeli tulisi jättää iholle yöksi tai päiväksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

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

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikutukset umpieritykseen

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

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

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

#### Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemiaa saattaa esiintyä, jos päivittäinen enimmäismäärä (15 g) ylitetään. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu kuitenkin nopeasti, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun kalsipotriolihoitoa koskevat suositukset huomioidaan. Hoidettava ihoalue ei saisi ylittää 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.2.).

#### Paikalliset haitat

Kasvojen ja sukuelinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Näitä alueita ei tule hoitaa Daivobet geelillä. Melko harvinaisia paikallisia haittavaikutuksia (kuten silmien tai kasvojen ihon ärsytys) havaittiin kun lääkettä vahingossa joutui kasvoille tai silmiin / silmien sidekalvoille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Potilaalle tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään geelin joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

#### Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundäärisesti infektoituneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee.

#### Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallinen kortikosteroidihoito saattaa hoidon lopettamisen jälkeen aiheuttaa yleisen psoriasis pustulosan puhkeamisen tai oireiden palaamisen. Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

#### Pitkäaikainen käyttö

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

#### Käyttö, jonka turvallisuutta ei ole arvioitu

Daivobet geelin käytöstä psoriasis hoidossa ei ole kokemusta.

#### Muu samanaikainen hoito ja UV altistus

Daivobet voiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä Daivobet geelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden saman hoitoalueen paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti Daivobet valmisteiden kanssa ei ole kokemusta.

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

#### Apuainehaitat

Daivobet geeli sisältää butyylihydroksitolueeniä (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Daivobet geeliä tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Daivobet geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Daivobet geelin tutkimusohjelmassa on tähän mennessä ollut mukana yli 4700 potilasta, joista yli



2100 sai Daivobet geeli -hoitoa. Näistä potilaista noin 8% sai ei-vakavan haittavaikutuksen. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä, pääasiassa erilaisia ihoreaktioita, joista yleisin on kutina.

Seuraavassa on luettelo Daivobet geelin haittavaikutuksista, joka perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Haittavaikutukset on luetteloitu MedDRA System Organ Class –luokituksen mukaisesti ja yksittäiset haittavaikutukset on listattu yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmistä raportoiduista. Yleisyysryhmissä haitat on luetteloitu vakavimmista lievempiin.

Seuraavaa termistöä on käytetty haittavaikutusten yleisyyden luokittelussa:

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥1/100 ja <1/10
Melko harvinainen	≥1/1000 ja <1/100
Harvinainen	≥1/10.000 ja <1/1.000
Hyvin harvinainen	<1/10.000

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

• <b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Silmä-ärsytys
• <b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	
Yleinen	Kutina
Melko harvinainen	Psoriaasin paheneminen Kuumottava tunne iholla Kivun tunne iholla tai ärsytys Follikuliitti Dermatiitti Eryteema Akne Kuiva iho Ihottuma Märkärakkulainen ihottuma

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

#### Kalsipotrioli

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

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

#### Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikalliskortikosteroidien käyttö, erityisesti pitkäaikaiskäyttö, saattaa aiheuttaa ihossa muutoksia kuten atrofiaa, telangiektasioita, strioja, follikuliittia, liiallista karvankasvua, perioraali dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, milioita ja ihon pigmenttimuutoksia. Käytettäessä paikalliskortikosteroidia psoriaasin hoitoon on yleisen psoriasis pustulosan puhkeaminen mahdollista.

Kortikosteroidien paikallisen käytön jälkeen esiintyvät systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla hyvin harvinaisia, joskin ne saattavat olla esiintyessään vakavia. Lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan heikentymistä, kaihia, tulehduksia, vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon ja silmänpaineen nousua saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä

useammin, kun valmistetta on käytetty okklusiohoitona (muovikalvon alla, ihopoimuun), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona, ks. kohta 4.4.

## 4.9 Yliannostus

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

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

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH –hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitasoja potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 g Daivobet geeliä ja Daivobet voidetta. Kortisolin erityksen havaittiin hieman heikentyneen ACTH rasisuokokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15.6 %) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18.2%), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa veren seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. HPA –toiminnan häiriöön liittyen, tutkimus osoittaa, että hyvin suurilla Daivobet geeli- ja voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus HPA-akseliin.

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

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

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

Daivobet geelin tehoa muilla ihoalueilla tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 8 viikon kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana 296 potilasta, joilla oli IGA asteikolla arvioituna lievä tai keskivaikea psoriaasi. Vertailuvalmisteina, joita kaikkia annosteltiin kerran päivässä, kuten Daivobet geeliäkin, olivat geelipohjaan sekoitettu beetametasonidipropionaatti, geelipohjaan sekoitettu kalsipotrioli sekä geelipohja yksinään. Ensisijaisia arviointikriteerejä olivat IGA asteikolla arvioiden hoitovasteen saavuttaminen 4 ja 8 viikon hoidon jälkeen. Hoitovaste määriteltiin ”oireeton” tai ”lievät oireet” potilailla, joilla oli keskivaikea psoriaasi lähtötasolla, tai ”oireeton” potilailla, joilla oli lievä psoriaasi lähtötasolla. PASI-arvojen (Psoriasis Severity and Area Index) prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolle 4 ja 8 olivat toissijaiset arviointikriteerit.

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

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

PASI-arvon keskimääräinen lasku (%) (SD)	Daivobet geeli (n=126)	Beetametasoni-dipropionaatti (n=68)	Kalsipotrioli (n=67)	Geelipohja (n=35)
viikko 4	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) <sup>1</sup>	32.1 (23.6) <sup>1</sup>	17.0 (31.8) <sup>1</sup>
viikko 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> Tilastollisesti merkitsevästi tehottomampi kuin Daivobet geeli (P<0.05)

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Elimistön altistuminen paikallisesti annosteltavan Daivobet geelin kalsipotriolille ja beetametasonidipropionaatille on verrattavissa Daivobet voiteeseen rotilla ja minipossuilla. Kliiniset tutkimukset radioleimatulla Daivobet voiteella osoittavat, että kalsipotriolin ja beetametasonin imeytyminen elimistöön Daivobet voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2.5 g), kun voide sivellään terveelle iholle (625 cm<sup>2</sup>) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja käyttö okklusiositeen alla saattaa lisätä paikallisten kortikosteroidien imeytymistä. Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24%.

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Hiirillä tehty ihokarsinogeenisuustutkimus ei osoittanut erityistä vaaraa ihmiselle.

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

Karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty beetametasonidipropionaatilla.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Parafiini, nestemäinen  
Polyoksipropyleeni-15-stearyylietteri,  
Risiiniöljy, hydrattu  
Butyylihydroksitolueeni (E321)  
All-rac- $\alpha$ -Tokoferoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Pidä pullo ulkopakkauksessa suojassa valolta

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 15, 30, 60 ja 2 x 60 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I – Täytetään kansallisesti]

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

[Täytetään kansallisesti]

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta.

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Daivobet voide, putkilo, 15 g, 30 g, 60 g, 100 g, 120 g**

Tekstit ulkopakkauksessa (kartonki) ja sisäpakkauksessa (pullo) ovat samat, paitsi jos ne on erikseen eriteltyinä.

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

[Täytetään kansallisesti]

Daivobet ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g voide

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

Calcipotriol/betamethason

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 g voidetta: Calcipotriol. hydr. respond. calcipotriol 50 mikrog, betamethason.dipropion. respond. betamethason 0,5 mg,

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Paraffin. liq., polyoxypropylen.15 aether stearylic., all-rac- $\alpha$ -tocopherol, vaselin. alb.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Voide

Pakkauskoot:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ulkoiseen käyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ulkopakkauksen teksti: Käytettävä 1 vuoden kuluessa avaamisesta.

Ulkopakkauksen teksti: Pakkaus avattu: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[Täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[Täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

15 g, 30 g, 60 g, 100 g, 120 g ulkopakkaukset:

[Täytetään kansallisesti]

daivobet 50 mikrogrammaa/0.5 mg/g voide



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Daivobet voide 3 g**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

[Täytetään kansallisesti]

Daivobet ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g voide

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

Calcipotriol/betamethason

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 g voidetta: Calcipotriol. hydr. respond. calcipotriol 50 mikrog, betamethason.dipropion. respond. betamethason 0,5 mg,

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Paraffin. liq., all-rac- $\alpha$ -tocopherol, polyoxypropylen.15 aether stearylic., vaselin. alb.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Voide

Pakkauskoot:

3 g

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ulkoiseen käyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytettävä 1 vuoden kuluessa avaamisesta.

Pakkaus avattu: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[Täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[Täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[Täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

3 g ulkopakkaus:

[Täytetään kansallisesti]

Daivobet voide

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT,  
PUTKILO**

**Daivobet voide, putkilo 3 g**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

[Täytetään kansallisesti]

Daivobet ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g voide

[Ks liite - Täytetään kansallisesti]

Calcipotriol/betamethason

Ulkoiseen käyttöön.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

[Täytetään kansallisesti]

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

Daivobet geeli, 15 g, 30 g, 60 g pullossa

**Tekstit ulkopakkauksessa (kartonki) ja sisäpakkauksessa (pullo) ovat samat, paitsi jos ne on erikseen eriteltyinä.**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

[Täytetään kansallisesti]

Daivobet ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mikrog/0,5 mg/g geeli

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

Calcipotriol / betamethason

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 g geeliä: Calcipotriol.monohydr. respond. calcipotriol. 50 mikrog, betamethason.dipropion. respond. betamethason 0,5 mg.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Paraffin. liq., polyoxypropylen-15 aether stearylic., ricin. ol. hydrogenat., butylhydroxytoluen. (E321), int-rac- $\alpha$ -tocopherol.

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Geeli

**Teksti pullon päällä:**

15 g

30 g

60 g

**Teksti ulkopakkauksessa:**

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (koskee pakkausta, jossa kaksi 60 g pulloa)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ravistettava.

Ei suoraan kasvoille tai silmiin.

Pese kädet käytön jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Iholle.

Ulkoiseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Pullon teksti: Lot/EXP – katso pullon pohja  
Avattu pakkaus tulee käyttää 3 kuukauden kuluessa.

Ulkopakkauksen teksti: Lot/EXP - katso pullon pohja  
Avattu pakkaus tulee käyttää 3 kuukauden kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä.  
Pidä pullo ulkopakkauksessa suojassa valolta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[Täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Pullon teksti: Lot/EXP – katso pullon pohja.

-  
Ulkopakkauksen teksti: Lot/EXP – katso pakkauksen pohja.

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[Täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[Täytetään kansallisesti]  
Ulkopakkauksen teksti: Daivobet geeli

## **PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### **Daivobet ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g voide**

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]  
kalsipotrioli/ beetametasoni

#### **Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä Daivobet on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Daivobet voidetta
3. Miten Daivobet voidetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daivobet voiteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ DAIVOBET ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Daivobet voide on lääkevalmiste, jota käytetään plakkipsoriaasin (Psoriasis vulgaris) hoitoon aikuisilla. Psoriaasissa ihosolujasi tuotetaan liian nopeasti. Tämä aiheuttaa ihon punoitusta, hilseilyä ja paksuuntumista.

Daivobet voide sisältää kalsipotriolia ja beetametasonia. Kalsipotrioli helpottaa ihosolujen uusiutumisen palautumista normaaliksi ja beetametasoni lievittää tulehdusta.

### **2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DAIVOBET VOIDETTA**

#### **Älä käytä Daivobet voidetta**

- jos olet yliherkkä (allerginen) kalsipotriolille, beetametasonille tai jollekin muulle voiteen aineosalle
- jos sinulla on ongelmia veren kalsiumarvojen kanssa (kysy lääkäriltäsi)
- jos sinulla on tietyn tyyppinen psoriaasi: psoriasis pustulosa, psoriasis exfoliativa tai erythroderminen psoriasis (kysy lääkäriltäsi).

Koska Daivobet voide sisältää vahvaa kortikosteroidia, ÄLÄ käytä voidetta iholle, jossa on:

- virusinfektio (esim. herpes tai vesirokko)
- sieni-infektio (esim. jalkasieni tai silsa)
- bakteeri-infektio
- loisista aiheutunut infektio (esim. syyhy)
- ihotuberkuloosi tai kuppa
- suunympärysihottuma
- ohentunut iho, ihojuovia, ihon pintaverisuonten hauraus
- kalansuomutauti (iktyoosi)
- akne
- ruusufinni (voimakas lehahtelu tai punoitus kasvojen iholla)
- haavoja, haavaumia
- peräaukon tai sukupuolielinten kutinaa.



### **Ole erityisen varovainen Daivobet voiteen suhteen**

Kerro lääkärillesi/ hoitajalle/ apteekkiin ennen valmisteen käytön aloittamista, jos jokin alla olevista pitää kohdallasi paikkansa.

- jos käytät muita kortikosteroidivalmisteita (haittavaikutusriski)
- olet käyttänyt valmistetta pitkään ja haluat lopettaa hoidon (psoriaasi voi pahentua tai oireet palata hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen)
- jos sinulla on diabetes mellitus (sokeritauti), koska voiteen sisältämä kortikosteroidi voi vaikuttaa verensokeritasoosi
- jos ihosi infektoituu, koska hoito saatetaan joutua keskeyttämään
- jos sinulla on tietyntyyppinen psoriaasi: psoriasis guttata
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksasairaus.

### Erityisohjeet

- vältä Daivobet voiteen käyttöä laajoilla ihoalueilla (yli 30 % ihon pinta-alasta) tai enemmän kuin 15 g/päivä
- vältä voiteen käyttöä hautovan siteen alla, koska se lisää kortikosteroidin imeytymistä
- vältä voiteen käyttöä laajasti vahingoittuneella iholla tai ihopoimuissa (esim. nivuset, kainalot tai rintojen alla), koska se lisää kortikosteroidin imeytymistä
- vältä valmisteen käyttöä kasvoilla tai sukupuolielinten iholla, koska nämä ihoalueet ovat hyvin herkkiä kortikosteroideille
- vältä liiallista altistumista keinotekoiselle ja luonnolliselle UV-säteilylle (kuten solariumille ja auringonvalolle).

### **Käyttö lapsille**

Daivobet geeliä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsille.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Daivobet voidetta, jos olet raskaana tai imetät, ellei lääkäri ole toisin neuvonut. Jos lääkärisi antaa luvan imettää, älä käytä Daivobet voidetta rinnan alueella.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Daivobet voiteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttöön.

## **3. MITEN DAIVOBET VOIDETTA KÄYTETÄÄN**

Käytä Daivobet voidetta lääkärin ohjeen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Kuinka Daivobet voidetta käytetään: Iholle.

### Käyttöohje

- Käytä lääkettä ainoastaan psoriaasin hoitoon
- Avaa korkki ja tarkista ennen ensimmäistä käyttöä, että voideputken suulla oleva sinetti on ehjä
- Riko sinetti korkin kääntöpuolen muovisella kärjellä
- Purista voidetta voideputkesta puhtaalle sormelle
- Hiero kevyesti voidetta ihoon kunnes suurin osa siitä on imeytynyt.
- Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä tai tiukalla suojalla.
- Pese kädet heti voiteen levittämisen jälkeen, (jos ne eivät ole hoidon kohteena), jotta välttyään voiteen joutumista muualle kehoon (erityisesti kasvoihin, hiuspohjaan, suuhun ja silmiin).

- Jos voidetta joutuu vahingossa terveelle iholle, pyyhi se pois.
- Parhaimman hoitotuloksen saamiseksi, älä käy suihkussa tai kylvyssä heti Daivobet voiteen levittämisen jälkeen.
- Voide saattaa jättää tahroja arkoihin tekstiileihin, esim. silkkiin.

#### Hoidon kesto

- Levitä voidetta hoidettaville ihoalueille kerran päivässä, mieluiten iltaisin.
- Tavallisesti Daivobet voiteen käyttö aloitetaan 4 viikon hoitajaksoilla, mutta lääkäri voi määrätä myös muun mittaisen hoitajakson.
- Lääkäri voi määrätä uuden hoitokuurin
- Älä käytä voidetta enempää kuin 15 g/päivä.

Jos käytät jotain muita kalsipotriolivalmisteita, kalsipotriolivalmisteiden kokonäismäärä ei saa ylittää 15 g/päivä eikä hoidettava ihoalue saa ylittää 30% kehon pinta-alasta.

#### **Mitä voin odottaa, kun käytän Daivobet voidetta?**

Useimmat potilaat näkevät selvän muutoksen parempaan 2 viikon hoidon jälkeen, vaikka psoriaasi ei olisikaan kokonaan oireeton.

#### **Jos käytät enemmän Daivobet voidetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet käyttänyt voidetta liikaa (yli 15 g/päivä), ota yhteys lääkäriin.

Hyvin pitkäaikainen, liiallinen Daivobet voiteen käyttö saattaa kohottaa veren kalsiumpitoisuutta. Kalsiumpitoisuus normalisoituu tavallisesti, kun hoito keskeytetään.

Daivobet voiteen yliannostustapauksissa lääkäri saattaa ottaa verikokeen, josta voidaan nähdä ovatko kalsiumarvot kohonneet.

Hyvin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnan heikkenemistä (lisämunuaiset sijaitsevat munuaisten lähistöllä ja tuottavat hormoneja).

#### **Jos unohtat käyttää Daivobet voidetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Daivobet voiteen käytön**

Hoito tulee lopettaa lääkärin ohjeiden mukaan. Pitkään jatkunut hoito kannattaa lopettaa asteittain.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Daivobet voidekin voi aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Noin 1 potilaan 10 potilaasta oletetaan saavan haittavaikutuksen.

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat lievät ja ohimenevät ihoreaktiot hoidettavalla ihoalueella.

#### Vakavat haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Daivobet voiteelle:

Melko harvinaisia (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- Psoriaasin pahentuminen. Jos psoriaasiasi pahenee, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Harvinaisia (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 1000:sta)

- Pustulaarinen psoriaasi (punaisia läikkiä, joissa keltaisia märkärakkuloita, tavallisesti käsissä tai jaloissa). Jos havaitset näitä oireita, keskeytä hoito ja ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Joitakin vakavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä beetametasonihoidon aikana. Beetametasoni on vahva kortikosteroidi, yksi Daivobet voiteen aineosista. Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos seuraavia haittavaikutuksia ilmenee:

- Lisämunuaisten toiminnan häiriöt. Oireina ovat väsymys, masennus ja ahdistuneisuus.
- Harmaakaihi (oireina näön samentuminen, hämäränäön heikkeneminen ja valonherkkyys) tai silmänpaineen kohoaminen (oireina silmäkipu, punainen silmä, huonontunut näkö).
- Infektiot (vastustuskyky voi heikentyä)
- Vaikutus sokeritaudin hoitotasapainoon (jos sinulla on sokeritauti (diabetes), veren sokeritasot voivat vaihdella).

Nämä haittavaikutukset ovat tavallisempia pitkään jatkuneen hoidon jälkeen, käytettäessä voidetta ihopoimuihin (esim. nivusiin, kainaloihin tai rintojen alla), hautovan siteen alla tai laajoilla ihoalueilla.

Vakavia haittavaikutuksia, joita saattaa ilmetä kalsipotriolin vuoksi

- Allergiset reaktiot, esim. kasvojen tai muiden kehon osien, kuten käsien ja jalkojen, syvä turvotus. Suun/kurkun turpoamista ja hengitysvaikeuksia saattaa esiintyä. Jos saat allergisen reaktion, keskeytä hoito ja ota heti yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimpään lääkäripäivystykseen.
- Hoito tällä voiteella voi aiheuttaa veren tai virtsan kalsiumarvojen kohoamista (tavallisesti, jos voidetta on käytetty liian suurina määriä). Oireita ovat luukipu, ummetus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu. Tämä voi olla vakavaa, joten ota heti yhteys lääkäriisi. Kalsiumarvot palautuvat normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen.

#### Vähemmän vakavat haittavaikutukset

Seuraavia vähemmän vakavia haittavaikutuksia on myös raportoitu Daivobet hoidon yhteydessä. Jos jokin näistä jatkuu pidempään tai ne vaivaavat sinua, ilmoita asiasta lääkäriillesi.

Yleinen (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kutina
- Ihottuma
- Polttava tunne iholla.

Melko harvinainen (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- Kivun tai ärsytyksen tunne iholla
- Ihotulehdus (dermatiitti)
- Verisuonten laajenemisesta johtuva ihon punoitus (eryteema)
- Ihon karvatupen tulehdus (follikuliitti)
- Pigmenttimuutokset hoidettavalla ihoalueella.

Yleisyys ei tiedossa:

- Psorioireiden palaaminen hoidon lopettamisen jälkeen.

Vähemmän vakavia haittavaikutuksia pitkään jatkuneen beetametasonihoidon jälkeen ovat seuraavat. Ota näissä tapauksissa mahdollisimman pian yhteys lääkäriisi:

- Ihon oheneminen
- Ihon pintaverisuonten laajeneminen tai ihojuovat
- Muutokset karvankasvussa
- Suunympärysihottuma (perioraali dermatiitti)
- Allerginen kosketusihottuma (allergeenin aiheuttama ihottuma, jossa tulehdusta tai turvotusta)
- Pienet kellertävät näppylät (miliat)
- Ihon vaaleneminen (pigmenttimuutokset).

Vähemmän vakavia kalsipotriolista aiheutuvia haittavaikutuksia ovat:

- Kuiva iho
- Ihon valoherkkyys, josta voi seurata ihottuma
- Ihottuma.

Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista oireista tai jokin muu muutos terveydentilassa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## 5. DAIVOBET VOITEEN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä voidetta pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen (lyhenne EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25°C.
- Avatun voideputken käyttöaika on 1 vuosi. Merkitse voideputken avaamispäivä pahvikotelossa sille tarkoitettuun kohtaan.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Daivobet voide sisältää

Vaikuttavat aineet ovat:

Kalsipotrioli ja beetametasoni.

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

Muut aineet ovat:

- nestemäinen parafiini
- all-rac- $\alpha$ -Tokoferoli
- polyoksipropyleeni-15-stearyylietteri
- valkovaseliini.

### Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost

Luonnonvalkoinen/keltainen voide alumiini/epoksifenoliputkiloissa, joissa polyetyleenikierrekorkki.

Pakkauskoost: 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ja 120 g.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

Valmistaja:

LEO Laboratories Limited, Cashel Road, Dublin 12, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

[Täytetään kansallisesti]

### Tämä lääkevalmiste on hyväksytty muissa EU-maissa seuraavilla nimillä:

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta.

## PAKKAUSSELOSTE

### Daivobet ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrog/0.5 mg/g geeli

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]  
kalsipotrioli / beetametasoni

#### Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

#### Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Daivobet on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Daivobet geeliä
3. Miten Daivobet geeliä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daivobet geelin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## 1. MITÄ DAIVOBET ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Daivobet geeliä käytetään aikuisten psoriaasin paikallishoitoon hiuspohjassa sekä lievän ja keskivaikean plakkipsoriaasin hoitoon muilla ihoalueilla. Psoriaasissa ihosolujasi tuotetaan liian nopeasti. Tämä aiheuttaa ihon punoitusta, hilseilyä ja paksuuntumista.

Daivobet geeli sisältää kalsipotriolia ja beetametasonia. Kalsipotrioli palauttaa ihosolujen uusiutumisen normaaliksi. Beetametasoni lievittää tulehdusta.

## 2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DAIVOBET GEELIÄ

### Älä käytä Daivobet geeliä

- jos olet yliherkkä (allerginen) kalsipotriolille, beetametasonille tai jollekin muulle Daivobet geelin aineosalle
- jos sinulla on ongelmia veren kalsiumarvojen kanssa (kysy lääkäriltäsi)
- jos sinulla on tietyn tyyppinen psoriaasi: psoriasis pustulosa, psoriasis exfoliativa tai erythroderminen psoriasis (kysy lääkäriltäsi).

Koska Daivobet geeli sisältää vahvaa kortikosteroidia, ÄLÄ käytä geeliä iholle, jossa on:

- virusinfektio (esim. herpes tai vesirokko)
- sieni-infektio (esim. jalkasieni tai silsa)
- bakteeri-infektio
- loisista aiheutunut infektio (esim. syyhy)
- ihotuberkuloosi tai kuppa
- suunypärysihottuma (perioraalidermatiitti)
- ohentunut iho, ihojuovia, ihon pintaverisuonten hauraus
- kalansuomutauti (iktyoosi)
- akne
- ruusufinni (voimakas lehahtelu tai punoitus kasvojen iholla)
- haavoja, haavaumia
- peräaukon tai sukupuolielinten kutinaa

### Ole erityisen varovainen Daivobet geelin suhteen

Kerro lääkärillesi/ hoitajalle/ apteekkiin ennen valmisteen käytön aloittamista, jos

- käytät muita kortikosteroidivalmisteita (haittavaikutusriski)
- olet käyttänyt valmistetta pitkään ja haluat lopettaa hoidon (psoriaasi voi pahentua tai oireet palata hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen)
- sinulla on diabetes mellitus (sokeritauti), koska geelin sisältämä kortikosteroidi voi vaikuttaa verensokeritasoosi
- ihosi infektoituu, koska hoito saatetaan joutua keskeyttämään
- jos sinulla on tiettyntyyppinen psoriaasi: psoriasis guttata
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksasairaus.

#### Erityisohjeet

- vältä geelin käyttöä laajoilla ihoalueilla (yli 30% ihon pinta-alasta), älä käytä geeliä enempää kuin 15 g/ päivä
- vältä geelin käyttöä suihkupäähineen tai hautovan siteen alla, koska se lisää kortikosteroidin imeytymistä
- vältä geelin käyttöä laajasti vahingoittuneella iholla tai ihopoimuissa (nivuset, kainalot, iho rintojen alla), koska se voi lisätä kortikosteroidin imeytymistä
- vältä valmisteen käyttöä kasvoilla tai sukupuolielimissä, koska niiden iho on hyvin herkkä kortikosteroideille
- vältä liiallista auringonottoa ja altistumista keinotekoiselle UV-säteilylle (kuten solarium ja muut valohoidot).

#### **Käyttö lapsille**

Daivobet geeliä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsille.

#### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

#### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen Daivobet geelin käyttöä.

Jos lääkärisi antaa luvan imettää, älä käytä Daivobet geeliä rinnan alueella.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttöön.

#### **Tärkeää tietoa Daivobet geelin sisältämistä aineista**

Daivobet geeli sisältää butyylihydroksitolueeniä (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

### **3. MITEN DAIVOBET GEELIÄ KÄYTETÄÄN**

Käytä Daivobet geeliä niin kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Kuinka Daivobet geeliä käytetään: Iholle.

#### Käyttöohje

- Käytä geeliä vain ihoalueelle, jossa on psoriaasi, älä terveelle iholle.
- Ravista pullo ennen sen avaamista.
- Purista geeliä puhtaalle sormelle tai suoraan psoriaasiläiskälle.
- Levitä geeliä hoidettavalle iholle sormenpäillä varovasti hieroen kunnes hoidettava ihoalue on ohuelti geelin peitossa.

- Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä tai tiukalla suojalla.
- Pese kädet huolellisesti käytön jälkeen. Näin vältät valmisteen joutumisen muualle kehoon (erityisesti kasvoille, suuhun tai silmiin).
- Jos geeliä joutuu vahingossa terveelle iholle, pyyhi se pois.
- Parhaimman hoitotuloksen saamiseksi, älä käy suihkussa tai kylvyssä heti Daivobet geelin levittämisen jälkeen.
- Geeli saattaa jättää tahroja arkoihin tekstiileihin, esim. silkkiin.

#### Jos sinulla on hiuspohjan psoriaasi

- Ennen Daivobet geelin levittämistä, kampa ensin hiukset irtonaisen hilseen poistamiseksi. Kallista päätä taaksepäin, jotta valmiste ei valu kasvoille. Valmiste on helppo levittää, kun jaat psoriaasiläiskän kohdalla olevat hiukset jakaukselle. Levitä geeli hiuspohjaan sormenpäillä varovasti hieroen.
- Tavallisesti 1-4 grammaa on riittävä määrä hiuspohjan hoitoon (4 grammaa vastaa 1 teelusikallista)
- Hiuksia ei tarvitse pestä ennen Daivobet geelin levittämistä.
- Jotta hoitotulos on paras mahdollinen, älä pese hiuksia heti geelin levittämisen jälkeen. Jätä geeli hiuspohjaan yöksi tai päiväksi.

#### Hoidon kesto

- Levitä geeliä hoidettaville ihoalueille kerran päivässä, mieluiten iltaisin
- Tavallisin aloitushoidon kesto on hiuspohjan alueella 4 viikkoa ja muilla alueilla 8 viikkoa
- Lääkäri voi määrätä myös muun hoidon kestoajan
- Lääkäri voi määrätä uuden hoitokuurin
- Älä käytä geeliä enempää kuin 15 g/päivä.

Jos käytät jotain muuta kalsipotriolivalmistetta, niin kalsipotriolivalmisteiden kokonaismäärä ei saa ylittää 15 g/päivä eikä hoidettava ihoalue saa ylittää 30% kehon pinta-alasta.

#### **Mitä voin odottaa, kun käytän Daivobet geeliä?**

Useimmat potilaat näkevät selvän muutoksen parempaan 2 viikon hoidon jälkeen, vaikka psoriaasi ei olisikaan kokonaan oireeton.

#### **Jos olet käyttänyt enemmän Daivobet geeliä kuin sinun olisi pitänyt**

Jos luulet, että olet käyttänyt voidetta yli 15 g/päivä, ota yhteys lääkäriin.

Pitkäaikainen, liiallinen Daivobet geelin käyttö saattaa kohottaa veren kalsiumpitoisuutta.

Kalsiumpitoisuus normalisoituu tavallisesti, kun hoito keskeytetään.

Daivobet geelin yliannostustapauksissa lääkäri saattaa ottaa verikokeen, josta voidaan nähdä ovatko kalsiumarvot kohonneet.

Pitkäaikainen, liiallinen käyttö voi heikentää lisämunuaisten kuorikerroksen toimintaa (lisämunuaiset sijaitsevat munuaisten lähistöllä ja tuottavat hormoneja).

#### **Jos unohtat käyttää Daivobet geeliä**

Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Daivobet geelin käytön**

Hoito tulee lopettaa lääkärin ohjeiden mukaan. Pitkään jatkunut hoito kannattaa lopettaa asteittain.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Daivobet geelikin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki

eivät kuitenkaan niitä saa.

Noin 1 potilaan 12 potilaasta oletetaan saavan haittavaikutuksen. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat ihoreaktiot hoidettavalla ihoalueella.

#### Vakavat haittavaikutukset

Ota heti yhteys lääkäriin, jos seuraavia haittavaikutuksia ilmenee. Hoidon keskeyttäminen voi tulla kysymykseen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Daivobet geelille

Melko harvinaisia (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- Psoriaasin pahentuminen. Jos psoriaasiasi pahenee, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Joitakin vakavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä beetametasonin vuoksi. Beetametasoni on vahva kortikosteroidi, yksi Daivobet geelin aineosista. Jos saat vakavan haittavaikutuksen, kerro siitä lääkäriillesi niin pian kuin mahdollista. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisempia pitkään jatkuneen hoidon aikana tai hautovan siteen alla.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

- Lisämunuaisten toiminnan häiriöt. Oireita ovat väsymys, masentuneisuus ja ahdistus
- Harmaakaihi (oireita ovat näön samentuminen, hämäräsokeus ja valonarkuus) tai silmänpaineen kohoaminen (oireita ovat: silmäkipu, silmän punaisuus, huonontunut tai samea näkö)
- Infektiot (vastustuskyky voi heikentyä)
- Pustulaarinen psoriaasi (punaisia läikkiä, joissa keltaisia märkärakkuloita, tavallisesti käsissä tai jaloissa). Jos havaitset näitä oireita, keskeytä hoito ja ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.
- Vaikutus sokeritaudin hoitotasapainoon (jos sinulla on sokeritauti (diabetes), veren sokeritasot voivat vaihdella).

Vakavia haittavaikutuksia, joita saattaa ilmetä kalsipotriolin vuoksi

- Allergiset reaktiot, esim. kasvojen tai muiden kehon osien, kuten käsien ja jalkojen, syvä turvotus. Suun/kurkun turpoamista ja hengitysvaikeuksia voi esiintyä. Jos saat allergisen reaktion, keskeytä hoito ja ota heti yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimpään lääkäripäivystykseen.
- Hoito tällä geelillä voi aiheuttaa veren tai virtsan kalsiumarvojen kohoamista (yleensä, jos geeliä on käytetty liian suurina määriä). Oireet kohonneista kalsiumarvoista ovat luustokivut, ummetus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu. Tämä voi olla vakavaa, joten ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Kalsiumarvot palautuvat normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen.

#### Vähemmän vakavat haittavaikutukset

Seuraavia vähemmän vakavia haittavaikutuksia on raportoitu Daivobet hoidon yhteydessä

Yleinen (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kutina.

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- Silmä-ärsytys
- Polttava tunne iholla
- Kivun tai ärsytyksen tunne iholla
- Ihon karvatupen tulehdus
- Ihotulehdus (dermatiitti)
- Verisuonten laajenemisesta johtuva ihon punoitus (eryteema)
- Akne
- Kuiva iho
- Ihottuma
- Märkärakkulainen ihottuma.

Vähemmän vakavia haittavaikutuksia pitkään jatkuneen beetametasonihoidon jälkeen ovat seuraavat.

Ota näissä tapauksissa yhteys lääkäriisi mahdollisimman nopeasti

- Ihon oheneminen
- Ihon pintaverisuonten laajeneminen tai ihojuovat (striat)
- Muutokset karvankasvussa



- Suunympärysihottuma (perioraalidermatiitti)
- Allerginen kosketusihottuma
- Pienet valkoiset näppylät (miliat)
- Ihon vaaleneminen (pigmenttimuutokset).

Muita vähemmän vakavia haittavaikutuksia on myös raportoitu

- Ihon valoherkkyys, josta voi seurata ihottuma
- Ihottuma.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista oireista tai jokin muu muutos terveydentilassa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## 5. DAIVOBET GEELIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä geeliä pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä säilytä kylmässä. Pidä pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
- Avatun pullon käyttöaika on 3 kuukautta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Daivobet geeli sisältää

Vaikuttavat aineet ovat:

Kalsipotrioli ja beetametasoni.

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

Muut aineet ovat:

- parafiini, nestemäinen
- polyoksipropyleeni-15-stearyylietteri
- risiiniöljy, hydrattu
- butyylihydroksitolueeni (E321)
- all-rac- $\alpha$ -Tokofelori.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Melkein kirkas, väritön tai hieman harmahtavan valkoinen geeli kovasta polyetyleenistä valmistetussa pullossa (HDPE), jossa pehmeästä polyetyleenistä valmistettu suukappale (LDPE) ja polyetyleenikierrekorkki (HDPE).

Pullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 15 g, 30 g, 60 g ja 2 x 60 g pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja  
[Täytetään kansallisesti]

**Tämä lääkevalmiste on hyväksytty EU-maissa seuraavilla nimillä**  
[Ks liite I - Täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**  
[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}  
kotisivuilta.