

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Belģija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Belģija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Bulgārija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet®	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Kipra	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Čehijas Republika	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet mast	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Dānija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Dānija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Igaunija	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	DAIVOBET	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Somija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Somija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Francija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Vācija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Vācija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Grieķija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Grieķija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Ungārija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Īslande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 mikrógrömm/0 ,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Īslande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslī	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Īrija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īrija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Itālija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Itālija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Latvija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Lietuva	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Luksemburga	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Luksemburga	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Nīderlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Nīderlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Norvēģija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Norvēģija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Polija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	DAIVOBET	(50 µg + 0,5 mg)/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Portugāle	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Portugāle	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Rumānija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Slovēnija	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovēnija	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Spānija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Spānija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Zviedrija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības turētājs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Apvienotā Karaliste	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gels	Lietošanai uz ādas
Apvienotā Karaliste	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dānija	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, etiķešu un lietošanas pamācības izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Daivobet un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Daivobet ziede ir kombinēts līdzeklis, kas satur D vitamīna analogu, calcipotriola monohidrātu un betametazona dipropionātu.

Daivobet gēls ir citāda zāļu forma, kas satur tās pašas aktīvās vielas tādā pašā koncentrācijā kā *Daivobet* ziede.

Šīs saskaņā ar 30. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras mērķis ir saskaņot *Daivobet* ziedes zāļu aprakstu Eiropas Savienības dalībvalstīs, kurās tā reģistrēta saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru (SAP) un valsts reģistrācijas procedūru. Turklāt *Daivobet* gēla dokumentācija ir sagatavota, izmantojot *Daivobet* ziedes dokumentāciju, un zāļu aprakstos ir konstatētas dažas atšķirības.

DAIVOBET ZIEDE

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Jaunākā apstiprinātā indikācija dalībvalstīs bija “*psoriasis vulgaris* ārstēšanai”, un divās citās dalībvalstīs indikācija bija “psoriāzes kombinētai ārstēšanai”.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks kā saskaņoto tekstu ziedei ierosināja šādu formulējumu: “Stabilas plāksņveida *psoriasis vulgaris* lokāla ārstēšana, kad lokāla terapija ir iespējama.” Tas precīzi raksturo pacientus, kuri iekļauti klīniskos pētījumos, kas iesniegti, lai apliecinātu *Daivobet* ziedes efektivitāti un drošību. Šie pētījumi bija MCB 9802 INT un MCB 9904 INT. Šajos pētījumos varēja piedalīties pacienti ar “*psoriasis vulgaris*, kad iespējama ārstēšana ar lokālas darbības līdzekļiem”, un no pētījumiem izslēdza pacientus, kam bija nepieciešama sistēmiska pretpsoriāzes terapija vai fototerapija. No pētījumiem izslēdza arī pacientus ar nestabilu psoriāzi (eritrodermisku, eksfoliatīvu vai pustulāru psoriāzi).

CHMP apstiprināja šīs izmaiņas, jo ar tām tiek uzlabota mērķa populācijas definīcija un tās atspoguļo datus, kas iesniegti saistībā ar indikāciju. Tomēr, lai atbilstu vadlīnijai par zāļu aprakstiem jaunākajai redakcijai, indikāciju grozīja, kā ārstēšanas mērķa populāciju norādot *pieaugušos*.

CHMP apstiprināja šādu šī apakšpunkta redakciju:

Daivobet ziedes zāļu apraksts: “Stabilas plāksņveida *psoriasis vulgaris* lokāla ārstēšana pieaugušajiem, kad lokāla terapija ir iespējama.”

Daivobet gēla zāļu apraksts: “Skalpa psoriāzes lokāla ārstēšana pieaugušajiem. Vieglas līdz vidēji smagas citu ķermeņa daļu, nevis skalpa, plāksņveida *psoriasis vulgaris* lokāla ārstēšana pieaugušajiem.”

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Valstu zāļu aprakstu formulējumi galvenokārt bija iekļauti SAP zāļu aprakstā:

Trīs dalībvalstu zāļu aprakstos bija norādīts: “iegūta pieredze par atkārtotu *Daivobet* lietošanu līdz 52 nedēļām ilgi,” ko apliecina pētījums MCB 0102 INT. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dzēst šo teikumu, bet CHMP uzskatīja, ka ir lietderīgi iekļaut šādu informāciju saskaņotajā zāļu aprakstā.

Vienas dalībvalsts zāļu aprakstā nebija iekļauta informācija, ka pēc četrām nedēļām medicīniskā uzraudzībā var sākt atkārtotu ārstēšanu ar *Daivobet* ziedi. *Daivobet* ziedes efektivitāte un drošība pētījumā MCB 0102 INT ir pētīta ilgāk par četrām nedēļām.

Daudziem pacientiem, kuriem ir laba atbildes reakcija pret *Daivobet* ziedi ieteicamajā četras nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā, vēl ir nepieciešama atkārtota ārstēšana, lai nodrošinātu ilgstošu psoriāzes kontroli. Pētījumā MCB 0102 INT konstatēja izteiktāku efektivitātes tendenci un mazāku blakusparādību sastopamību pacientiem, kuri turpināja lietot *Daivobet* ziedi atbilstoši norādījumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri sāka lietot citus ārstēšanas līdzekļus.

CHMP uzskatīja, ka formulējums “pēc šī perioda medicīniskā uzraudzībā var sākt atkārtotu ārstēšanu ar *Daivobet* ziedi”, ir neskaidrs, jo ārstēšanu ar *Daivobet* parasti sāk un uzrauga ārsts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita ierosinājumam par 4.2. apakšpunkta formulējuma izmaiņām, un *CHMP* apstiprināja šādu ierosināto formulējumu: “Ja pēc šī perioda nepieciešams turpināt vai atsākt ārstēšanu, ārstēšana jāturpina pēc medicīniskā stāvokļa izvērtēšanas un regulārā medicīniskā uzraudzībā.”

Vienas dalībvalsts zāļu aprakstā nebija ieteikumu par maksimālo dienas devu (15 g) vai ārstējamās ķermeņa virsmas laukuma procentuālo apjomu (30 %). Tādēļ ierosināja pievienot šādu tekstu “maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 15 g, un maksimālā nedēļas deva nedrīkst pārsniegt 100 g” un “ķermeņa virsmas laukuma daļa, kas tiek ārstēta ar kalcipotriolu saturošiem līdzekļiem, nedrīkst pārsniegt 30 %”. Šos ierobežojumus noteica, lai izvairītos no pārmērīgas kalcipotriola iedarbības un ar D vitamīnu saistītu nevēlamu blakusparādību (piemēram, hiperkalciēmijas) iespējamības. Dažos gadījumos literatūrā aprakstītas ar D vitamīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, ko izraisa pārmērīga kalcipotriola iedarbība.

CHMP komentēja, ka saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto formulējumu pacients, kurš lieto maksimālo dienas devu 15 g, pārsniegs maksimālo nedēļas devu 100 g, sasniedzot 105 g. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uz šo komentāru atbildēja, ka dažiem pacientiem pirmajās ārstēšanas dienās var būt nepieciešama 15 g dienas deva, bet tā kā efektivitāte pirmajā ārstēšanas nedēļā ir liela, ir pamats sagaidīt, ka pacienti nedēļas beigās lietos mazāk zāļu, jo psoriāzes bojājumu izmērs un smaguma pakāpe būs mazinājušies. *CHMP* ierosināja reģistrācijas apliecības īpašniekam nenorādīt nedēļas devu un apstiprināja šādu formulējumu: “Lietojot kalcipotriolu saturošus līdzekļus, maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 15 g.”

Attiecībā uz atsitiena efekta risku, kas minēts 4.4. apakšpunktā, *CHMP* jautāja, vai ir kādi pierādījumi, ka devas pakāpeniska samazināšana mazinātu šādas ietekmes iespējamību. Informācija par atsitiena efekta risku zāļu aprakstā iekļauta, pamatojoties uz pēcreģistrācijas laikā iegūtajiem datiem. Šie dati nesatur nekādus pierādījumus, ka pakāpeniska *Daivobet* ziedes devas samazināšana mazinās atsitiena efekta risku. Tādēļ nebija iespējams pievienot papildu tekstu 4.4. apakšpunktā.

CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir pamatojis specifiska teksta nepievienošānu par atsitiena efektu vai atrofiju un ir iesniedzis visu pieprasīto informāciju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atjaunināja informāciju par lietošanu bērniem saskaņā ar dokumentu kvalitātes pārskatīšanas vadlīniju. Formulējumu “bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam” vienkāršoja, norādot “bērniem līdz 18 gadu vecumam”.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu, kas atbilst SAP zāļu aprakstam, kas jau lielā mērā atbilst vairāku dalībvalstu zāļu aprakstos iekļautajam formulējumam.

Trīs dalībvalstīs teksts par kortikosteroīdu kontrindikācijām bija vispārīgāks nekā SAP zāļu aprakstā. Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izmantot konkrētāku tekstu par zināmām betametazona dipropionāta izraisītām ādas reakcijām. *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam un papildu informācijas norādīšanai par situācijām, kad steroīdus nedrīkst lietot, un apstiprināja šādu tekstu: “*Daivobet* ziede satur kortikosteroīdus, tādēļ tā ir kontrindicēta šādos gadījumos: vīrusu (piemēram, herpes vai vējbaku) izraisīti ādas bojājumi, sēnīšu vai bakteriālas ādas infekcijas, parazītu invāzijas, ar tuberkulozi vai sifilisu saistītas ādas izpausmes, periorāls dermatīts, ādas atrofija, atrofiskas strijas, trauslas ādas vēnas, ihtioze, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, čūlas, brūces, perianāla un dzimumorgānu nieze.”

Tā kā nav dokumentētas informācijas par *Daivobet* ziedes drošību un efektivitāti punktveida, eritrodermiskās, ekfoliatīvās un pustulārās psoriāzes gadījumā, kā arī pacientiem ar smagu nieru

mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šos gadījumus noteikt kā kontrindikācijas *Daivobet* lietošanai, jo tie bija izslēgti no klīnisko pētījumu programmas.

CHMP pieņēma zināšanai, ka kontrindikācijas eritrodermiskās, ekfoliatīvās un pustulārās psoriāzes gadījumā ir noteiktas, ņemot vērā lietošanas medicīnisko risku šajās situācijās, un tādēļ tās jāuzskata par absolūtām kontrindikācijām.

Attiecībā uz kontrindikāciju punktteida psoriāzes gadījumā – tā ir iekļauta zāļu aprakstā, pamatojoties uz to izslēgšanu no klīnisko pētījumu programmas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka tā nav absolūta kontrindikācija un ierosināja to norādīt 4.4. apakšpunktā. *CHMP* piekrita šim ierosinājumam.

Attiecībā uz kontrindikāciju pacientiem ar smagiem nieru un smagiem aknu darbības traucējumiem reģistrācijas apliecības īpašnieks skaidroja, ka kontrindikācija zāļu aprakstā ir iekļauta, ņemot vērā šo klīnisko traucējumu izslēgšanu no klīnisko pētījumu programmas, un tā kā tā nav absolūta kontrindikācija, informāciju izņēma no 4.3. apakšpunkta, un 4.2. apakšpunktam pievienoja šādu informāciju: “*Daivobet* ziedes drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēti.” *CHMP* apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu par teksta saskaņošanu.

Vienas dalībvalsts zāļu aprakstā kā kontrindikācija bija norādīti kalcija vielmaiņas traucējumi. *CHMP* kontrindikācija pacientiem ar diagnosticētiem kalcija vielmaiņas traucējumiem šķita piemērota, un tādēļ tā apstiprināja šādu formulējumu: “*Daivobet* ziede satur kalcipotriolu, tādēļ tā ir kontrindicēta pacientiem ar diagnosticētiem kalcija vielmaiņas traucējumiem.”

4.4. apakšpunkts – īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņota teksta projektu atbilstoši SAP procedūrā izmantotam tekstam ar dažām izmaiņām. Informācijas secība ir mainīta un izteikta citiem vārdiem, lai atbilstu *Daivobet* gēla zāļu aprakstā sniegtajai informācijai: vārds “spēcīgs” dzēsts no betametazona dipropionāta definīcijas, kas ir klasificēts kā iedarbīgs trešās grupas steroīds.

Attiecībā uz piesardzības pasākumiem, lietojot uz sejas un dzimumorgāniem, dzēsta informācija “jāizvairās no ilgstošas šo ķermeņa daļu ārstēšanas”, jo pastāv augsts lokālu un sistēmisku blakusparādību risks.

Lokālas blakusparādības

Vairākās dalībvalstīs zāļu aprakstos brīdinājums par lietošanu uz sejas bija izteikts ar vārdiem “ziedi nedrīkst lietot uz sejas” nevis kā “izvairīties no lietošanas”. Turklāt četrās dalībvalstīs teksts “Sejas un dzimumorgānu āda ir ļoti jutīga pret kortikosteroīdiem. Šos apvidus drīkst ārstēt tikai ar vājākiem kortikosteroīdiem” zāļu aprakstā bija iekļauts daļēji vai nemaz.

Tā kā uz sejas un dzimumorgāniem ir plāns raga slānis, šie apvidi ir īpaši jutīgi pret kortikosteroīdu lokālām un sistēmiskām blakusparādībām. *CHMP* konstatēja, ka nav skaidras norādes, ka šo līdzekli nedrīkst lietot uz šīm ķermeņa daļām, un apstiprināja šādu saskaņotu formulējumu: “Sejas un dzimumorgānu āda ir ļoti jutīga pret kortikosteroīdiem. Šīs zāles nedrīkst lietot uz šīm ķermeņa daļām.”

Ietekme uz kalcija vielmaiņu

Vairākās dalībvalstīs zāļu aprakstā nebija iekļauts formulējums “jāizvairās ārstēt vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas”, un reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut šo tekstu 4.4. apakšpunktā. Ņemot vērā, ka literatūrā sniegti ziņojumi par dažiem hiperkalciēmijas gadījumiem, ko izraisa pārmērīga kalcipotriola iedarbība, *CHMP* apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un pievienoja krustenisku atsauci uz 4.2. apakšpunktu.

Vienlaicīgas ādas infekcijas

Divās dalībvalstīs teksts “Kad bojājumos iekļūst sekundāra infekcija, tie jāārstē ar antibakteriāliem līdzekļiem. Tomēr, ja infekcija pastiprinās, ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāpārtrauc” nebija iekļauts zāļu aprakstā. Sekundārā infekcija ir dokumentēta lokālas kortikosteroīdu terapijas nevēlama blakusparādība. *CHMP* apstiprināja iepriekš minētās informācijas iekļaušanu saskaņotajā tekstā.

Ārstēšanas pārtraukšana un ilgstoša lietošana

Vienā dalībvalstī nebija norādīta informācija par atsītiena efektu, pārtraucot ārstēšanu ar kortikosteroīdiem.

Atsītiena efekts ir labi dokumentēts, turklāt Eiropas Savienības vadlīnijās par psoriāzes ārstēšanas līdzekļu izpēti ieteikts pētīt atsītiena efektu.

Tās pašas dalībvalsts zāļu aprakstā nebija sniegta informācija par palielināto lokālo un sistēmisko kortikosteroīdu blakusparādību risku, lietojot tos ilgstoši, kas var izraisīt sistēmiskas nevēlamas blakusparādības, kas arī ir zināmas un dokumentētas.

CHMP apstiprināja šādu brīdinājumu iekļaušanu.

Lietošana nenovērtētās situācijās

Trīs dalībvalstīs bija sniegts brīdinājums “tā kā nav pieredzes, nopietnas aknu vai nieru slimības gadījumā jāievēro lielāka piesardzība”. Atsauci uz pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem izņēma no šā apakšpunkta un iekļāva 4.2. apakšpunktā.

Vienlaikus terapija un UV starojuma iedarbība

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dzēst vārdu “lokāli” no šā teikuma: “Nav pieredzes par vienlaikus citu lokāli vai sistēmiski lietojamu pretpsoriāzes līdzekļu vai fototerapijas lietošanu.” Pētījumā MBL 0404 FR, kas veikts *Daivobet* gēla izstrādei, pētīja virsnieru atbildes reakciju pret adrenokortikotropo hormonu (AKTH), un tā rezultātus iekļāva apstiprinātajā *Daivobet* gēla zāļu aprakstā. Pētījumā MBL 0404 FR pētīja arī kombinētas *Daivobet* gēla (uz skalpa) un *Daivobet* ziedes (uz ķermeņa) lietošanu pacientiem ar šo ķermeņa daļu *psoriasis vulgaris*. Pacientiem ar *psoriasis vulgaris* nereti ir skalpa, kā arī ķermeņa bojājumi. Citus pētījumus iesniedza, lai apliecinātu uz ķermeņa lietotas *Daivobet* ziedes efektivitāti un drošību (MCB 9802 INT un MCB 9904 INT), pacientiem šajos pētījumos bija ļauts lietot citus skalpa psoriāzes ārstēšanai paredzētus lokālas darbības līdzekļus. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pievienot papildu informāciju no iepriekš minētiem pētījumiem saskaņotajā zāļu aprakstā.

CHMP uzskatīja par pieņemamu, ka šajos pētījumos, kas veikti gēla un ziedes zāļu formas atbalstam, bija ļauts lietot vienlaikus citas zāles psoriāzes ārstēšanai attiecīgi uz ķermeņa un skalpa. Kad gēls un galvas matainās daļas psoriāze bija novērtēti, ķermeņa psoriāzes ārstēšanai bija ļauts izmantot citus ārstēšanas līdzekļus. Kad bija novērtēta ziede un ķermenī, sejas un galvas matainās daļas ārstēšanai bija ļauts izmantot citus ārstēšanas līdzekļus.

Atklājās, ka nebija pieredzes par *Daivobet* un citu lokālas terapijas līdzekļu vienlaikus lietošanu, tādēļ CHMP apstiprināja šādu teikumu: “Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu uz skalpa. *Daivobet* ziede ķermeņa psoriāzes izraisītu bojājumu ārstēšanai ir lietota kombinācijā ar *Daivobet* gēlu galvas matainās daļas psoriāzes izraisītu bojājumu ārstēšanai, bet nav pieredzes par *Daivobet* lietošanu kombinācijā ar citiem lokālas darbības pretpsoriāzes līdzekļiem tajā pašā ārstēšanas apvidū, citiem sistēmiski lietotiem pretpsoriāzes līdzekļiem vai fototerapiju.”

Vienā dalībvalstī teksts “Ārstēšanas laikā ar *Daivobet* ziedi, ārstiem ieteicams norādīt pacientiem ierobežot pārmērīgu dabiskās vai mākslīgās saules gaismas ietekmi vai izvairīties no tās. Lokāli kalcipotriolu vienlaikus ar UV starojumu drīkst lietot tikai tad, ja ārsts un pacients uzskata, ka iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku (skatīt 5.3. apakšpunktu)” nebija iekļauts zāļu aprakstā. Šis ieteikums ir pamatots ar neklīniskiem foto(ko)kancerogenitātes datiem. Ņemot vērā pēcreģistrācijas datus, nešķiet, ka kalcipotriola lietošana standarta veidā ar tai sekojošu mērenu un standarta UV starojuma iedarbību izraisītu kādu īpašu risku pacientiem, kuri lieto kalcipotriolu. CHMP uzskatīja šo ieteikumu par nozīmīgu un atbilstošu saskaņotajam zāļu aprakstam.

4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšana

Teksts valsts zāļu aprakstā vairākās dalībvalstīs lielā mērā atspoguļoja SAP zāļu aprakstā izmantotos formulējumus.

CHMP apstiprināja šā apakšpunkta saskaņoto tekstu.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņota teksta projektu atbilstoši SAP procedūrā izmantotam tekstam ar dažām izmaiņām.

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam par “Atsitiena efekta” pievienošanu, kā norādīts 4.4. apakšpunktā, un apstiprināja šādu formulējumu: “Ir ziņots par atsitiena efektu pēc ārstēšanas pabeigšanas, bet tā sastopamības biežums nav zināms.”

CHMP piekrita arī kā betametazona dipropionāta nevēlamo blakusparādību saskaņā ar krustenisko atsauci no 4.4. apakšpunkta norādīt tekstu “ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli”.

Vienā zāļu aprakstā nevēlamās blakusparādības nebija norādītas tabulas veidā atbilstoši *MedDRA OSK* (orgānu sistēmu klasifikācijai), kā ieteikts Eiropas Savienības zāļu aprakstu veidošanas vadlīnijā. Nebija sniegta informācija arī par biežāku sistēmisko blakusparādību iespējamību “lietojot zem nosedzoša pārsēja”. Lai informētu klīnikas speciālistu par šo iespējamību, pievienoja informāciju “Lietojojam zem pārsēja, pastiprinās penetrācija caur ādu”.

Vienā zāļu aprakstā nebija norādīta šāda informācija: “Ņemot vērā datus no klīniskiem pētījumiem un par pēcreģistrācijas lietošanu, bieži sastopamas blakusparādības bija nieze, izsitumi un ādas dedzināšanas sajūta. Retāk sastopamas nevēlamās blakusparādības ir ādas sāpes vai kairinājums, dermatīts, eritēma, psoriāzes paasinājums, folikulīts un pigmentācijas pārmaiņas lietošanas vietā. Pustulāra psoriāze ir reti sastopama nevēlamā blakusparādība.” Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka šīs informācijas pievienošana šajā apakšpunktā sniegtu klīnikas speciālistam noderīgu atvasināto datu īsu kopsavilkumu un ziņas par retāk sastopamām *Daivobet* ziedes blakusparādībām. CHMP pieņēma zināšanai, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātās izmaiņas atspoguļo pašreizējo pieredzi par drošību

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Teksts valsts zāļu aprakstā vairākās dalībvalstīs lielā mērā atspoguļoja SAP izmantotos formulējumus. Divās dalībvalstīs zāļu aprakstā nebija iekļauta informācija par spontāniem *Daivobet* ziedes pārdozēšanas gadījumu ziņojumiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja par noderīgu šādas informācijas iekļaušanu: “Ziņots, ka nepareizas lietošanas dēļ vienam pacientam ar plašu eritrodermisku psoriāzi, kā ārstēts ar 240 g *Daivobet* ziedes nedēļā (kas atbilst dienas devai aptuveni 34 g) piecus mēnešus (maksimālā ieteicamā deva ir 15 g dienā), pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas tika izraisīts Kušinga sindroms un pustulāra psoriāze.”

CHMP uzskatīja, ka informācijas pievienošana par *Daivobet* nepareizu lietošanu ir noderīga un piemērota un arī citas izmaiņas uzskatīja par pieņemamām.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Kalcipotriols ir D vitamīna analogs. *In vitro* dati liecina, ka kalcipotriols izraisa keratinocītu diferenciāciju un nomāc proliferāciju. Uzskata, ka tas ir iedarbības pamats psoriāzes gadījumā.

Teksts valsts zāļu aprakstā vairākās dalībvalstīs lielā mērā atspoguļoja SAP zāļu aprakstā izmantotos formulējumus.

Dažās dalībvalstīs betametazona dipropionāts bija aprakstīts kā “glikokortikoīds, kam piemīt vispārējās kortikosteroīdu īpašības”. Šis apraksts ir daudz vispārīgāks nekā SAP zāļu aprakstā: “Tāpat kā citiem lokālas darbības kortikosteroīdiem, betametazona dipropionātam ir pretiekaisuma, pretniezes, vazokonstriktīvas un imūnsupresīvas īpašības, taču tas neārstē pamatslimību.” Ierosinātā teksta apstiprināšana dotu klīnikas speciālistiem papildu noderīgu informāciju par *Daivobet* ziedes kortikosteroīdu sastāvdaļas specifisko iedarbību. Pievienota arī informācija par farmakoterapeitisko grupu “Tāpat kā citi lokāli lietojami kortikosteroīdi”. Tas atbilst decentralizētā procedūrā apstiprinātam *Daivobet* gēla zāļu aprakstam.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam izskaidrot blakusparādības, kas, iespējams, saistītas ar ilgstošu kortikoīdu lietošanu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja 5.1. apakšpunktā veikt šādas izmaiņas: “Drošības pētījumā ar 634 psoriāzes slimniekiem pētīja atkārtotu *Daivobet* ziedes lietošanu vienreiz dienā atsevišķi vai pārmaiņus ar *Daivonex* līdz 52 nedēļām ilgi, salīdzinot ar *Daivonex* lietošanu atsevišķi 48 nedēļas pēc sākotnējas *Daivobet* ziedes lietošanas. Par nevēlamām zāļu blakusparādībām ziņoja 21,7 % pacientu *Daivobet* ziedes grupā, 29,6 % *Daivobet* ziedes/*Daivonex* pārmaiņus terapijas grupā un 37,9 % pacientu *Daivonex* grupā. Nevēlamas zāļu blakusparādības, par kurām ziņoja vairāk nekā 2 % pacientu *Daivobet* ziedes grupā, bija nieze (5,8 %) un psoriāze (5,3 %). Par nevēlamām blakusparādībām, kas, iespējams, saistītas ar ilgstošu kortikosteroīdu lietošanu (piemēram, ādas atrofija, folikulīts, depigmentācija, furunkuls un purpura), ziņoja 4,8 % *Daivobet* ziedes grupā, 2,8 % *Daivobet* ziedes/*Daivonex* pārmaiņus terapijas grupā un 2,9 % *Daivonex* grupā.”

Kā norādīts 4.4. apakšpunktā, iekļauta informācija par klīniskā pētījuma MBL 0404 FR, kurā noteica virsnieru atbildes reakciju pret adrenokortikotropo hormonu (AKTH), rezultātiem. Lai uzlabotu šīs informācijas saprotamību, CHMP apstiprināja šādu formulējumu: “Virsnieru atbildes reakciju pret AKTH noteica, mērot kortizola līmeni serumā pacientiem ar plašu skalpa un ķermeņa psoriāzi, lietojot *Daivobet* gēla un *Daivobet* ziedes kombināciju līdz 106 g nedēļā. Nelielu kortizola atbildes reakcijas samazināšanos 30 minūtes pēc AKTH ievadīšanas novēroja pieciem no 32 pacientiem (15,6 %) pēc četrām ārstēšanas nedēļām un diviem no 11 pacientiem (18,2 %), kuri turpināja ārstēšanu līdz astoņām nedēļām ilgi. Visos gadījumos kortizola līmenis serumā 60 minūtes pēc AKTH ievadīšanas bija normāls. Šiem pacientiem nenovēroja kalcija vielmaiņas izmaiņas. Tādēļ attiecībā uz HPA nomākšanu šis pētījums sniedz dažus pierādījumus, ka ļoti lielas *Daivobet* gēla un ziedes devas var nedaudz ietekmēt HPA asi.”

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Ierosinātais teksts: “Klīniskie pētījumi ar radioloģiski iezīmētu ziedi liecina, ka kalcipotriola un betametazona sistēmiska uzsūkšanās no *Daivobet* ziedes ir mazāka par 1 % devas (2,5 g), uzklājot uz normālas ādas (625 cm²) 12 stundas. Uzklāšana uz psoriātiskiem bojājumiem un zem pārsēja var palielināt lokāli lietoto kortikosteroīdu uzsūkšanos.

Pēc sistēmiskas iedarbības abas aktīvās vielas – kalcipotriols un betametazona dipropionāts – tiek strauji un plaši metabolizētas. Galvenais kalcipotriola izvadīšanas ceļš ir ar izkārnījumiem (žurkām un jūras cūciņām) un betametazona dipropionātam – ar urīnu (žurkām un pelēm). Žurkām pētījumi par radioloģiski iezīmēta kalcipotriola un betametazona dipropionāta izkliedi audos liecināja, ka augstākais radioaktivitātes līmenis ir nierēs un aknās.”

Šis ierosinātais teksts ir identisks spēkā esošajam SAP zāļu aprakstam, izņemot šādu informāciju: “Kā norādīts 4.4. apakšpunktā, iekļauta šāda informācija par klīniskā pētījuma MBL 0404 FR farmakokinētiskajiem rezultātiem: “Kalcipotriola un betametazona dipropionāta līmenis bija zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas visos asins paraugos 34 pacientiem, kuriem četras vai astoņas nedēļas ar *Daivobet* gēlu un *Daivobet* ziedi ārstēta plaša psoriāze, kas skar ķermeni un skalpu. Dažiem pacientiem kvantitatīvi varēja noteikt vienu kalcipotriola un vienu betametazona dipropionāta metabolītu.”

Vairāku dalībvalstu zāļu aprakstos izmantotais teksts lielā mērā bija iekļauts arī SAP zāļu aprakstā. Trīs dalībvalstīs zāļu apraksts bija vispārīgāks, un tajā nebija iekļauti pētījuma rezultāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais teksts sniedza konkrētāku informāciju par pieejamiem farmakokinētikas datiem.

Vienā zāļu aprakstā nebija iekļauta informācija par palielinātas uzsūkšanās iespējamību, lietojot lokāli lietojamus steroīdus zem nosedzošiem pārsējiem. Zem pārsēja pastiprinās penetrācija caur raga slāni, tādēļ šīs informācijas pievienošana sniegs klīnikas speciālistam informāciju par šādu iespējamību.

CHMP atzina reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu par piemērotu un pieņemamu un apstiprināja šā apakšpunkta saskaņoto tekstu.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais saskaņotais teksts atbilda SAP zāļu aprakstam. Tomēr vairākās dalībvalstīs pēc nacionālo procedūru iznākuma iekļāva citādu tekstu. Šo tekstu sākotnēji ierosināja reģistrācijas apliecības īpašnieks 2. tipa grozījumu ietvaros, lai atjauninātu zāļu aprakstā iekļautu informāciju pēc divu neklīnisku pētījumu – kancerogenitātes pētījuma un foto(ko)kancerogenitātes pētījuma – rezultātu saņemšanas.

CHMP pieņēma zināšanai, ka saskaņā ar zāļu aprakstu vadlīniju neklīnisko pārbaūžu, kancerogenitātes pētījuma un foto(ko)kancerogenitātes pētījuma rezultāti jāapraksta īsos un kvalitatīvos formulējumos. Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja, ka labprāt atstātu detalizēto pārbaūžu aprakstu, jo to rezultāti liecina par laika samazināšanos, kāds nepieciešams, lai UV starojums izraisītu ādas audzēju veidošanos peļu tēviņiem. Klīniskos pētījumos līdzīgas blakusparādības nenovēroja.

Tādēļ uzskatīja, ka šī informācija ir zāļu parakstītājam nozīmīga, lai zinātu *Daivobet* ziedes drošības īpašības un apstiprinātu piesardzības pasākumus, par kuriem tāda pat informācija kā 4.4. apakšpunktā norādīta citos atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos.

CHMP uzskatīja, ka nav nepieciešams sniegt papildu informāciju par fotokancerogenitātes pētījumu un apstiprināja šādu formulējumu: “Foto(ko)kancerogenitātes pētījumi ar pelēm liecina, ka kalciptriols var pastiprināt UV starojuma ietekmi, izraisot ādas audzējus.”

DAIVOBET GĒLS

Nozīmīgi papildinājumi *Daivobet* gēla zāļu aprakstā sakarā ar *Daivobet* ziedes zāļu apraksta (SAP) apstiprināšanu nebija nepieciešami.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņoto tekstu atbilstoši decentralizētās procedūras zāļu aprakstam ar dažām izmaiņām. Betametazona dipropionāta blakusparādībām pievienoja tekstu “īetekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli”, kas jau iekļauta decentralizētās procedūras zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

CHMP atzina ierosinātās izmaiņas par piemērotām un pieņemamām.

Kvalitātes modulis

Novērtēja arī *Daivobet* ziedes kvalitātes moduli, un *CHMP* apstiprināja tā saskaņošanu. Veikt kvalitātes moduļa saskaņošanu lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieks šīs pārskatīšanas procedūras sākumā.

Pamatojums zāļu aprakstu, etiķešu un lietošanas pamācību izmaiņu veikšanai

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, etiķešu un lietošanas pamācību saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, etiķešu tekstus un lietošanas pamācības vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Daivobet* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, etiķešu un lietošanas pamācības teksts ir iekļauts III pielikumā.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme. Šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir Komisijas lēmuma laikā spēkā esošā versija.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalsts kompetentā iestāde sadarbībā ar atsauces dalībvalsti pēc vajadzības aktualizēs informāciju par preparātu. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija var arī neatbilst aktuālajam tekstam.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g ziede
[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens grams ziedes satur 50 mikrogramus kalcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ziede.

Bālgana līdz iedzeltena.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Stabilas *psoriasis vulgaris*, kas pakļaujas vietējai terapijai, vietējai ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Daivobet ziede jāuzziež slimības skartajam ādas apvidum vienu reizi dienā. Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 4 nedēļas. Ir pieredze, pielietojot atkārtotus Daivobet kursus 52 nedēļu garumā. Ja pēc 4 nedēļām ārstēšanu nepieciešams turpināt vai atsākt, ārstēšana jāturpina pēc medicīniskas pārskatīšanas un tai jānorit regulārā medicīnu uzraudzībā.

Lietojot zāles, kuru sastāvā ietilpst kalcipotriols, maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 15 g. Ar zālēm, kuras satur kalcipotriolu, ārstētais ķermeņa virsmas laukums nedrīkst būt lielāks par 30% (skatīt apakšpunktu 4.4).

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Daivobet ziedes drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

Pediātriskā populācija

Daivobeta ziedes drošība un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Daivobet ziede jāuzklāj uz slimības skartā apvidus. Lai panāktu optimālu efektu, tūlīt pēc Daivobet ziedes uzklāšanas nav ieteicama duša vai vanna.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) un/vai jebkuru no palīgvielām.

Daivobet ziede ir kontrindicēta eritrodermiskās, eksfoliatīvās un pustulārās psoriāzes gadījumā.

Sastāvā ietilpstošā kalcipotriola dēļ, Daivobet ziede ir kontrindicēta pacientiem ar zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem.

Sastāvā ietilpstošā kortikosteroīda dēļ, Daivobet ziede ir kontrindicēta šādos gadījumos: vīrusu (piemēram, herpes vai vējbaku) izraisīti ādas bojājumi, sēnīšu vai baktēriju izraisītas ādas infekcijas, parazitiskas infekcijas, ar tuberkulozi vai sifilisu saistīti ādas simptomi, periorāls dermatīts, ādas atrofija, *striae atrophicae*, trauslas ādas vēnas, ihtioze, *acne vulgaris*, *acne rosacea*, rozācija, čūlas, brūces, nieze perianālajā un dzimumorgānu rajonā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz endokrīno sistēmu

Daivobet ziede satur spēcīgas iedarbības III grupas steroīdu; jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem steroīdiem. Sistēmiskas uzsūkšanās dēļ arī vietējas kortikosteroīdu terapijas gadījumā var rasties nevēlamās reakcijas, kuras raksturīgas sistēmiskai kortikosteroīdu terapijai, piemēram, virsnieru garozas darbības nomākums vai ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli. Jāizvairās uzklāt ziedi zem nosedzošiem pārsējiem, jo tādējādi tiek palielināta kortikosteroīdu sistēmiskā uzsūkšanās. Jāizvairās ziest medikamentu uz lieliem bojātas ādas apvidiem, uz gļotādām vai ādas krokās, jo tas palielina kortikosteroīdu sistēmisku uzsūkšanos (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar plašu galvas matainās daļas un ķermeņa psoriāzi, kuri lietoja kombināciju, ko veidoja lielas Daivobet gela devas (uz galvas ādas) un lielas Daivobet ziedes devas (uz ķermeņa), 5 no 32 pacientiem pēc 4 nedēļas ilgās ārstēšanas bija vērojams robežstāvoklis attiecībā uz samazinātu kortizola reakciju uz kairinājumu ar adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz kalcija metabolismu

Zāļu sastāvā ietilpstošā kalcipotriola dēļ var rasties hiperkalciēmija, ja tiek pārsniegta maksimālā dienas deva (15 g). Tomēr, pārtraucot ārstēšanu, kalcija līmenis serumā neilgā laikā atgriežas normas robežās. Ievērojot uz kalcipotriolu attiecināmos ieteikumus, hiperkalciēmijas risks ir minimāls. Jāizvairās ārstēt vairāk nekā 30% no ķermeņa virsmas laukuma (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vietējas nevēlamās blakusparādības

Sejas un dzimumorgānu āda ir ļoti jutīga pret kortikosteroīdiem. Uz minētajām ķermeņa daļām šīs zāles nedrīkst lietot. Pacientiem jāsniedz norādījumi par medikamenta pareizu lietošanu, lai novērstu tā uzklāšanu vai nejaušu nokļūšanu uz sejas, mutē vai acīs. Pēc katras zāļu lietošanas reizes jāmazgā rokas, lai novērstu nejaušu to nokļūšanu uz minētajām ķermeņa daļām.

Vienlaicīgas ādas infekcijas

Ādas bojājumi sekundāras infekcijas gadījumā ārstējami, izmantojot pretmikrobu terapiju. Tomēr infekcijas saasinājuma gadījumā ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāpārtrauc.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja psoriāzi ārstē ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem, terapijas pārtraukšanas gadījumā var būt ģeneralizētas pustulāras psoriāzes vai "rikošeta" (*rebound*) efekta risks. Tādēļ medicīniska uzraudzība jāturpina arī pēc ārstēšanas.

Ilgstoša lietošana

Ilgstošas lietošanas gadījumā pastāv palielināts vietēju un sistēmisku kortikosteroīdiem raksturīgo nevēlamo blakusparādību risks. Ja rodas ar kortikosteroīdu ilgstošu lietošanu saistītas nevēlamās reakcijas, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neizvērtēta lietošana

Nav pieredzes, lietojot Daivobet ziedi plīnveida psoriāzes (*psoriasis guttata*) gadījumā.

Vienlaicīga terapija un UV starojuma iedarbība

Nav pieredzes par šī medikamenta lietošanu galvas matainajā daļā. Daivobet ziede psoriāzes bojājumu novēršanai uz ķermeņa ir lietota kombinācijā ar Daivobet gelu psoriāzes bojājumu novēršanai galvas matainajā daļā, taču nav pieredzes, lietojot Daivobet kombinācijā ar citiem vietēji lietojamiem pretpsoriāzes līdzekļiem uz tā paša ādas apvidus, citiem sistēmiski lietotiem pretpsoriāzes līdzekļiem vai ar fototerapiju.

Ieteicams, lai ārsti pacientiem Daivobet ziedes terapijas laikā norādītu ierobežot vai izvairīties no pārmērīgas dabiskā vai mākslīgā saules starojuma ietekmes. Kalcipotriola vietēja lietošana kombinācijā ar UV starojumu pieļaujama vienīgi tad, ja ārsts un pacients uzskata, ka potenciālais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par Daivobet ziedes lietošanu grūtniecēm. Glikokortikosteroīdu pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3), taču vairākos epidemioloģiskajos pētījumos zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar kortikosteroīdiem, iedzimtas patoloģijas nav konstatētas. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ grūtniecības laikā Daivobet ziedi drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums atsvēr iespējamo risku.

Zīdīšanas periods

Betametazons nonāk mātes pienā, taču, lietojot terapeitiskās devas, nevēlamu reakciju risks zīdaiņim ir maz ticams. Nav datu par kalcipotriola izdalīšanos mātes pienā. Parakstot Daivobet ziedi sievietēm, kuras zīda bērnu, jāievēro piesardzība. Paciente jāinformē, ka zīdīšanas periodā Daivobet ziedi nedrīkst lietot uz krūtīm.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām, tām perorāli lietojot kalcipotriolu vai betametazona dipropionātu, ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav konstatēta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daivobet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Daivobet ziedes pētījumu programmā līdz šim ir tikuši iekļauti vairāk nekā 2500 pacientu, un ir pierādīts, ka nenozīmīgas nevēlamās blakusparādības ir paredzamas aptuveni 10% pacientu. Parasti šīs blakusparādības ir vieglas, un galvenokārt tās ir dažādas ādas reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze un ādas dedzināšanas sajūta. Retos gadījumos ir ziņots par pustulāru psoriāzi. Ir ziņots par "rikošeta efektu" pēc ārstēšanas beigām, taču šīs parādības biežums nav zināms.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos un lietojot zāles pēcreģistrācijas periodā, Daivobet ziedei ir noskaidrotas tālāk minētās blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir minētas atbilstoši MedDRA Sistēmas orgānu klasēm un sakārtotas, sākot ar visbiežāk novērotajām. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasificēšanai izmantota šāda terminoloģija:

Ļoti bieži	≥1/10
Bieži	≥1/100 un <1/10
Retāk	≥1/1000 un <1/100
Reti	≥1/10 000 un <1/1000
Ļoti reti	<1/10,000
Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)	

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nieze Izsitumi Ādas dedzināšana
Retāk	Psoriāzes saasinājums Ādas sāpīgums vai kairinājums Dermatīts Eritēma Folikulīts Pigmentācijas pārmaiņas ziedes uzklāšanas vietā
Reti	Pustulāra psoriāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Nav zināmi	"Rikošeta" efekts — minēts apakšpunktā 4.4

Tālāk minētās nevēlamās reakcijas uzskata par saistītām ar kalcipotriola un betametazona farmakoloģiskajām klasēm.

Kalcipotriols

Nevēlamās reakcijas ir reakcijas uzklāšanas vietā, nieze, ādas kairinājums, dedzināšanas un dzelošu sāpju sajūta, sausa āda, eritēma, izsitumi, dermatīts, ekzēma, psoriāzes saasinājums, fotosensitivitātes un paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp ļoti reti angioneirotiskās tūskas un sejas tūskas gadījumi. Ļoti reti pēc vietējas lietošanas iespējama sistēmiska iedarbība, izraisot hiperkalciēmiju vai hiperkalciūriju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Betametazons (dipropionāta veidā)

Pēc vietējas lietošanas, jo īpaši, ja zāles lieto ilgstoši, var rasties lokālas reakcijas, tostarp ādas atrofija, teleangiektāzija, strijas, folikulīts, hipertrichoze, periorāls dermatīts, alerģisks kontaktdermatīts, depigmentācija un *acne vulgaris* tipa elementi ar saistaudu pārmaiņām (*colloid milia*). Ārstējot psoriāzi, var būt ģeneralizētas pustulāras psoriāzes risks. Pieaugušajiem kortikosteroīdu vietēja lietošana reti izraisa sistēmiskas reakcijas, taču tās var būt smagas. Var rasties virsnieru garozas darbības nomākums, katarakta, infekcijas, ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli un intraokulārā spiediena paaugstināšanās, jo īpaši pēc ilgstošas ārstēšanas. Sistēmiskas reakcijas rodas biežāk, ja ziedi uzklāj zem nosedzošas virsmas (plastmasa, ādas krokas) vai uz lieliem ādas laukumiem vai ja ārstēšana ir ilgstoša (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Ieteiktās devas pārsniegšana var izraisīt paaugstinātu kalcija līmeni serumā, kam vajadzētu ātri pazemināties, pārtraucot ārstēšanu.

Ilgstoša un pārmērīga vietējo kortikosteroīdu lietošana var nomākt hipofīzes-virsnieru funkcijas, kā rezultātā var rasties sekundāra virsnieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Šādos gadījumos indicēta simptomātiska ārstēšana.

Hroniskas toksicitātes gadījumā pakāpeniski jāpārtrauc kortikosteroīdu terapija.

Ir ziņots, ka vienam pacientam ar plašu eritrodermisko psoriāzi, kas, nepareizi ārstējoties, lietoja 240 g Daivobet ziedes nedēļā (kas atbilst aptuveni 34 g dienas devai) 5 mēnešu garumā (maksimālā ieteicamā deva ir 15 g dienā), radās Kušinga sindroms un pustulāra psoriāze pēc ārstēšanas pēkšņas pārtraukšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpsoriāzes līdzekļi. Citi vietēji lietojami pretpsoriāzes līdzekļi, *Calcipotriolum*, kombinācijas. ATĶ kods: D05AX52.

Kalcipotriols ir D vitamīna analogs. *In vitro* pētījumu dati ļauj domāt, ka kalcipotriols inducē keratinocītu diferenciāciju un nomāc to proliferāciju. To piedāvā kā mehānismu tā ietekmei psoriāzes gadījumā.

Tāpat kā citiem vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem, betametazona dipropionātam piemīt pretiekaisuma, pretniezes, asinsvadus sašaurinoša un imūnsistēmu nomācoša iedarbība, taču tas neārstē pamatslimību. Oklūzijas gadījumā efekts var pastiprināties, jo viela pastiprināti penetrē caur ādas raga slāni. Tā rezultātā palielināsies blakusparādību biežums. Vietēji lietojamu steroīdu pretiekaisuma darbības mehānisms kopumā nav skaidrs.

Drošības pētījumā, kurā tika iesaistīti 634 ar psoriāzi sirgstoši pacienti, ir pētīta Daivobet ziedes lietošana atkārtotu kursu veidā 52 nedēļu garumā, lietojot zāles vienu reizi dienā pēc vajadzības — vai nu monoterapijas veidā, vai pārmaiņus ar Daivonex, salīdzinājumā ar Daivonex monoterapiju 48 nedēļu garumā pēc sākotnēja ārstēšanas kursa ar Daivobet ziedi. Par zāļu nevēlamajām blakusparādībām Daivobet ziedes grupā ziņoja 21,7% pacientu, Daivobet ziedes/Daivonex maiņterapijas grupā — 29,6% pacientu, un Daivonex grupā — 37,9% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja vairāk nekā 2% Daivobet ziedes grupas pacientu, bija nieze (5,8%) un psoriāze (5,3%). Par nevēlamajām blakusparādībām, kas iespējami saistītas ar kortikosteroīdu ilgstošu lietošanu (piemēram, ādas atrofija, folikulīts, depigmentācija, furunkuli un purpura), Daivobet ziedes grupā ziņoja 4,8% pacientu, Daivobet ziedes/Daivonex maiņterapijas grupā — 2,8% pacientu, un Daivonex grupā — 2,9% pacientu.

Virsnieru atbildreakciju uz AKTH noteica, pacientiem ar plašu psoriāzi galvas matainajā daļā un uz ķermeņa, kuri lietoja Daivobet gela un Daivobet ziedes kombināciju līdz 106 g nedēļā, mērot kortizola koncentrāciju serumā. Robežstāvoklim atbilstošu pavājinātu kortizola atbildreakciju 30 minūtes pēc kairinājuma ar AKTH novēroja 5 no 32 pacientiem (15,6%) pēc 4 nedēļas ilgas ārstēšanas un 2 no 11 pacientiem (18,2%), kuriem ārstēšana tika turpināta 8 nedēļu garumā. Visos gadījumos 60 minūtes pēc kairinājuma ar AKTH kortizola līmenis serumā atbilda normai. Šiem pacientiem netika konstatētas pazīmes, kas liecinātu par kalcija metabolisma izmaiņām. Tādēļ attiecībā uz HPA nomākumu šajā pētījumā ir atrasti daži pierādījumi tam, ka ļoti lielas Daivobet gela un ziedes devas varētu nedaudz ietekmēt HPA asi.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskie pētījumi ar radioaktīvi iezīmētu ziedi liecina, ka no Daivobet ziedes, kas 12 stundas bijusi uzklāta uz veselas ādas (625 cm²), sistēmiski uzsūcas mazāk nekā 1% no kalcipotriola un betametazona devas (2,5 g). Ja ziedi uzklāj uz psoriāzes plankumiem vai zem oklūzīva pārsēja, vietēji lietotu kortikosteroīdu uzsūkšanās var pastiprināties. Uzsūkšanās apjoms caur bojātu ādu ir aptuveni 24%.

Pēc sistēmiskas lietošanas abas aktīvās vielas — kalcipotriols un betametazona dipropionāts — tiek ātri un apjomīgi metabolizētas. Saistīšanās ar proteīniem notiek aptuveni 64% apjomā. Pēc

intravenozas lietošanas eliminācijas pusperiods plazmā ir 5–6 stundas. Tā kā pēc dermālas lietošanas veidojas zāļu depo ādā, tās gadījumā eliminācijas laiks ir vairākas dienas. Betametazons pamatā tiek metabolizēts aknās, taču arī nierēs notiek tā pārvēršana glikuronīdā un sulfāta esteros. Kalcipotriols izdalās galvenokārt ar fēcēm (žurkām un minicūciņām), bet betametazona dipropionāts — ar urīnu (žurkām un pelēm). Ar žurkām veiktos pētījumos par radioaktīvi iezīmēta kalcipotriola un betametazona dipropionāta izkliedi audos visaugstākais radioaktivitātes līmenis konstatēts attiecīgi nierēs un aknās.

Visos asins paraugos no 34 pacientiem, kuriem ar Daivobet gelu un Daivobet ziedi 4 vai 8 nedēļu garumā ārstēta plaša psoriāze uz ķermeņa un galvas matainajā daļā, kalcipotriola un betametazona dipropionāta koncentrācija bija zem noteikšanas robežas. Dažiem no šiem pacientiem bija iespējams kvantitatīvi noteikt vienu kalcipotriola metabolītu un vienu betametazona dipropionāta metabolītu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kortikosteroīdu pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte (aukslēju šķeltne, skeleta anomālijas). Reproductīvās toksicitātes pētījumos, ilgstoši perorāli lietojot kortikosteroīdus žurkām, konstatēta ieilgusi grūsnība un ieilgušas un sarežģītas dzemdības. Turklāt novērots, ka samazinās izdzīvojušo pēcnācēju skaits, pēcnācēju ķermeņa masa un ķermeņa masas pieaugums. Auglības pasliktināšanās netika konstatēta. Šo datu nozīmīgums attiecībā uz cilvēkiem nav zināms.

Kalcipotriola dermālas kancerogenitātes pētījumā ar pelēm īpašs risks cilvēkiem nav atklāts.

Foto(ko)kancerogenitātes pētījumi ar pelēm ļauj domāt, ka kalcipotriols varētu pastiprināt UV starojuma ādas audzēju veidošanos inducējošo iedarbību.

Kancerogenitātes un fotokancerogenitātes pētījumi ar betametazona dipropionātu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Šķidrās parafīns
Polioksipropilēn-15-stearilēteris
All-rac- α -tokoferols
Baltais mīksts parafīns

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmreizējas atvēršanas: 1 gads.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/epoksifenola tūbiņas ar skrūvējamu polietilēna vāciņu.

Tūbiņu izmēri: 3 g (paraugs), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g un 120 g.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {DV/aģentūra} mājas lapā:

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g gels
[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens grams gela satur 50 mikrogramus kalcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

Palīgviela: 160 mikrogrami butilhidroksitoluola /g gela

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Gels.

Gandrīz dzidrs, bezkrāsas līdz viegli bālgans gels.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Galvas matainās daļas psoriāzes vietēja ārstēšana pieaugušajiem. Vieglas līdz mēreni izteiktas *psoriasis vulgaris*, kas neskar galvas mataino daļu, ārstēšana pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Daivobet gels jāuzziež slimības skartajam ādas apvidum vienu reizi dienā. Ārstējot galvas mataino daļu, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 4 nedēļas, bet, ārstējot citas ķermeņa daļas — 8 nedēļas. Ja pēc šī laika perioda ārstēšanu nepieciešams turpināt vai atsākt, ārstēšana jāturpina pēc medicīniskas pārskatīšanas un tai jānorit regulārā medicīnu uzraudzībā.

Lietojot zāles, kuru sastāvā ietilpst kalcipotriols, maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 15 g. Ar zālēm, kuras satur kalcipotriolu, ārstētais ķermeņa virsmas laukums nedrīkst būt lielāks par 30% (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ja preparāts lietots galvas matainajā daļā

Ar Daivobet gelu var ārstēt visas galvas matainās daļas zonas, ko skārusi slimība. Parasti galvas matainās daļas ārstēšanai pietiek ar daudzumu no 1 līdz 4 g (4 g atbilst vienai tējkarotei).

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Daivobet gela drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

Pediātriskā populācija

Daivobeta gela drošība un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pirms lietošanas pudele jāsakrata un Daivobet gels jāuzklāj uz slimības skartā ādas apvidus. Daivobet gelu nedrīkst lietot tieši uz sejas vai acīs. Pēc lietošanas jāmazgā rokas. Lai panāktu optimālu efektu, tūlīt pēc Daivobet gela uzklāšanas nav ieteicams mazgāties dušā vai vannā vai — ja preparāts uzklāts galvas matainajā daļā — mazgāt matus. Daivobet gelam jāpaliek uz ādas visu nakti vai dienu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) un/vai jebkuru no palīgvielām.

Daivobet gels ir kontrindicēts eritrodermiskās, eksfoliatīvās un pustulārās psoriāzes gadījumā.

Sastāvā ietilpstošā kalcipotriola dēļ Daivobet gels ir kontrindicēts pacientiem ar zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem.

Sastāvā ietilpstošā kortikosteroīda dēļ Daivobet gels ir kontrindicēts šādos gadījumos: vīrusu (piemēram, herpes vai vējbaku) izraisīti ādas bojājumi, sēnīšu vai baktēriju izraisītas ādas infekcijas, parazitiskas infekcijas, ar tuberkulozi vai sifilisu saistīti ādas simptomi, periorāls dermatīts, ādas atrofija, striae atrophicae, trauslas ādas vēnas, ihtioze, *acne vulgaris*, *acne rosacea*, rozācija, čūlas, brūces, nieze perianālajā un dzimumorgānu apvidū.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz endokrīno sistēmu

Daivobet gels satur spēcīgas iedarbības III grupas steroīdu; jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem steroīdiem. Sistēmiskas uzsūkšanās dēļ arī vietējas kortikosteroīdu terapijas gadījumā var rasties nevēlamas reakcijas, kuras raksturīgas sistēmiskai kortikosteroīdu terapijai, piemēram, virsnieru garozas darbības nomākums vai ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli. Jāizvairās uzklāt gelu zem nosedzošiem pārsējiem, jo tādējādi tiek palielināta kortikosteroīdu sistēmiskā uzsūkšanās. Jāizvairās ziest medikamentu uz lieliem bojātas ādas apvidiem, uz gļotādām vai ādas krokās, jo tas palielina kortikosteroīdu sistēmisku uzsūkšanos (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar plašu galvas matainās daļas un ķermeņa psoriāzi, kuri lietoja kombināciju, ko veidoja lielas Daivobet gela devas (uz galvas ādas) un lielas Daivobet ziedes devas (uz ķermeņa), 5 no 32 pacientiem pēc 4 nedēļas ilgas ārstēšanas bija vērojams robežstāvoklis attiecībā uz samazinātu kortizola reakciju uz kairinājumu ar adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz kalcija metabolismu

Zāļu sastāvā ietilpstošā kalcipotriola dēļ var rasties hiperkalciēmija, ja tiek pārsniegta maksimālā dienas deva (15 g). Tomēr, pārtraucot ārstēšanu, kalcija līmenis serumā neilgā laikā atgriežas normas robežās. Ievērojot uz kalcipotriolu attiecināmos ieteikumus, hiperkalciēmijas risks ir minimāls. Jāizvairās ārstēt vairāk nekā 30% no ķermeņa virsmas laukuma (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vietējas nevēlamās blakusparādības

Sejas un dzimumorgānu āda ir ļoti jutīga pret kortikosteroīdiem. Uz minētajām ķermeņa daļām šīs zāles nedrīkst lietot. Retāk vietējas nevēlamās blakusparādības (piemēram, acu vai sejas ādas kairinājums) novērotas, kad zāles nejauši lietotas uz sejas vai nejauši nokļuvušas acīs vai konjunktīvā (skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.1). Pacientiem jāsniedz norādījumi par medikamenta pareizu lietošanu, lai novērstu tā uzklāšanu vai nejaušu nokļūšanu uz sejas, mutē vai acīs. Pēc katras zāļu lietošanas reizes jāmazgā rokas, lai novērstu nejaušu to nokļūšanu uz minētajām ķermeņa daļām.

Vienlaicīgas ādas infekcijas

Ādas bojājumu sekundāras infekcijas gadījumā ārstējami, izmantojot pretmikrobu terapiju. Tomēr infekcijas saasinājuma gadījumā ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāpārtrauc.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja psoriāzi ārstē ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem, terapijas pārtraukšanas gadījumā var būt ģeneralizētas pustulāras psoriāzes vai "rikošeta" (*rebound*) efekta risks. Tādēļ medicīniska uzraudzība jāturpina arī pēc ārstēšanas.

Ilgstoša lietošana

Ilgstošas lietošanas gadījumā pastāv palielināts vietēju un sistēmisku kortikosteroīdiem raksturīgo nevēlamo reakciju risks. Ja rodas ar kortikosteroīdu ilgstošu lietošanu saistītas nevēlamās reakcijas, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neizvērtēta lietošana

Nav pieredzes, lietojot Daivobet gelu pilienvēda psoriāzes (*psoriasis guttata*) gadījumā.

Vienlaicīga terapija un UV starojuma iedarbība

Daivobet ziede psoriāzes bojājumu novēršanai uz ķermeņa ir lietota kombinācijā ar Daivobet gelu psoriāzes bojājumu novēršanai galvas matainajā daļā, taču nav pieredzes, lietojot Daivobet kombinācijā ar citiem vietēji lietojamiem pretpsoriāzes līdzekļiem uz tā paša ādas apvidus, citiem sistēmiski lietotiem pretpsoriāzes līdzekļiem vai ar fototerapiju.

Ieteicams, lai ārsti pacientiem Daivobet gela terapijas laikā norādītu ierobežot vai izvairīties no pārmērīgas dabiskā vai mākslīgā saules starojuma ietekmes. Kalcipotriola vietēja lietošana kombinācijā ar UV starojumu pieļaujama vienīgi tad, ja ārsts un pacients uzskata, ka potenciālais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt apakšpunktu 5.3).

Nevēlamas reakcijas pret palīgvielām

Daivobet gels satur butilētu hidroksitoluolu (E321), kas var izraisīt vietējas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par Daivobet gela lietošanu grūtniecēm. Glikokortikosteroīdu pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3), taču vairākos epidemioloģiskajos pētījumos zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar kortikosteroīdiem, iedzimtas patoloģijas nav konstatētas. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ grūtniecības laikā Daivobet gelu drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums atsvēr iespējamo risku.

Zīdīšanas periods

Betametazons nonāk mātes pienā, taču, lietojot terapeitiskās devas, nevēlamu reakciju risks zīdaiņim ir maz ticams. Nav datu par kalcipotriola izdalīšanos mātes pienā. Parakstot Daivobet gelu sievietēm, kuras zīda bērnu, jāievēro piesardzība. Paciente jāinformē, ka zīdīšanas periodā Daivobet nedrīkst lietot uz krūīm.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām, tām perorāli lietojot kalcipotriolu vai betametazona dipropionātu, ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav konstatēta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daivobet gels neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Daivobet gela klīnisko pētījumu programmā līdz šim piedalījušies vairāk nekā 4700 pacienti, no kuriem vairāk nekā 2100 ārstēti ar Daivobet gelu. Aptuveni 8% ar Daivobet gelu ārstēto pacientu radās nevēlamās blakusparādības, kuras nebija nopietnas.

Parasti šīs blakusparādības ir vieglas, un galvenokārt tās ir dažādas ādas reakcijas, visbiežākā no kurām ir nieze.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos un lietojot zāles pēcreģistrācijas periodā, Daivobet gelam ir noskaidrotas tālāk minētās blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir minētas atbilstoši MedDRA sistēmas orgānu klasēm un sakārtotas, sākot ar visbiežāk novērotajām. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasificēšanai izmantota šāda terminoloģija:

Ļoti bieži	≥1/10
Bieži	≥1/100 un <1/10
Retāk	≥1/1000 un <1/100
Reti	≥1/10 000 un <1/1000
Ļoti reti	<1/10 000

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Acu bojājumi	
Retāk	Acu kairinājums
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nieze
Retāk	Psoriāzes saasinājums Ādas dedzināšana Ādas sāpīgums vai kairinājums Folikulīts Dermatīts Eritēma Akne Sausa āda Izsitumi Pustulāri izsitumi

Tālāk minētās nevēlamās reakcijas uzskata par saistītām ar kalcipotriola un betametazona farmakoloģiskajām klasēm.

Kalcipotriols

Nevēlamās reakcijas ir reakcijas uzklāšanas vietā, nieze, ādas kairinājums, dedzināšanas un dzelošu sāpju sajūta, sausa āda, eritēma, izsitumi, dermatīts, ekzēma, psoriāzes saasinājums, fotosensitivitātes un paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp ļoti reti angioneirotiskās tūskas un sejas tūskas gadījumi. Ļoti reti pēc vietējas lietošanas iespējama sistēmiska iedarbība, izraisot hiperkalciēmiju vai hiperkalciūriju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Betametazons (dipropionāta veidā)

Pēc vietējas lietošanas, jo īpaši, ja zāles lieto ilgstoši, var rasties lokālas reakcijas, tostarp ādas atrofija, teleangiektāzija, strijas, folikulīts, hipertrihoze, periorāls dermatīts, alerģisks kontaktdermatīts, depigmentācija un *acne vulgaris* tipa elementi ar saistaudu pārmaiņām (*colloid milia*). Ārstējot psoriāzi, var būt ģeneralizētas pustulāras psoriāzes risks.

Pieaugušajiem kortikosteroīdu vietēja lietošana reti izraisa sistēmiskas reakcijas, taču tās var būt smagas. Var rasties virsnieru garozas darbības nomākums, katarakta, infekcijas, ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli un intraokulārā spiediena paaugstināšanās, jo īpaši pēc ilgstošas ārstēšanas. Sistēmiskas reakcijas rodas biežāk, ja gelu uzklāj zem nosedzošas virsmas (plastmasa, ādas krokas) vai uz lieliem ādas laukumiem vai ja ārstēšana ir ilgstoša (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Ieteiktās devas pārsniegšana var izraisīt paaugstinātu kalcija līmeni serumā, kam vajadzētu ātri pazemināties, pārtraucot ārstēšanu.

Ilgstoša un pārmērīga vietējo kortikosteroīdu lietošana var nomākt hipofīzes-virsnieru funkcijas, kā rezultātā var rasties sekundāra virsnieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Šādos gadījumos indicēta simptomātiska ārstēšana.

Hroniskas toksicitātes gadījumā pakāpeniski jāpārtrauc kortikosteroīdu terapija.

Ir ziņots, ka vienam pacientam ar plašu eritrodermisko psoriāzi, kas, nepareizi ārstējoties, lietoja 240 g Daivobet ziedes nedēļā (kas atbilst 34 g dienas devai) 5 mēnešu garumā (maksimālā ieteicamā deva ir 15 g dienā), radās Kušinga sindroms un pustulāra psoriāze pēc ārstēšanas pēkšņas pārtraukšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpsoriāzes līdzekļi. Citi vietēji lietojami pretpsoriāzes līdzekļi, *Calcipotriolum*, kombinācijas. ATĶ kods: D05AX52.

Kalcipotriols ir D vitamīna analogs. *In vitro* pētījumu dati ļauj domāt, ka kalcipotriols inducē keratinocītu diferenciaciju un nomāc to proliferāciju. To piedāvā kā mehānismu tā ietekmei psoriāzes gadījumā.

Tāpat kā citiem vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem, betametazona dipropionātam piemīt pretiekaisuma, pretniezes, asinsvadus sašaurinoša un imūnsistēmu nomācoša iedarbība, taču tas neārstē pamatslimību. Oklūzijas gadījumā efekts var pastiprināties, jo viela pastiprināti penetrē caur ādas raga slāni. Tā rezultātā palielināsies blakusparādību biežums. Kopumā vietēji lietojamu steroīdu pretiekaisuma darbības mehānisms nav skaidrs.

Virsnieru atbildreakciju uz AKTH noteica, pacientiem ar plašu psoriāzi galvas matainajā daļā un uz ķermeņa, kuri lietoja Daivobet gela un Daivobet ziedes kombināciju līdz 106 g nedēļā, mērot kortizola koncentrāciju serumā. Robežstāvoklim atbilstošu pavājinātu kortizola atbildreakciju 30 minūtes pēc kairinājuma ar AKTH novēroja 5 no 32 pacientiem (15,6%) pēc 4 nedēļas ilgas ārstēšanas un 2 no 11 pacientiem (18,2%), kuriem ārstēšana tika turpināta līdz 8 nedēļu garumā. Visos gadījumos 60 minūtes pēc kairinājuma ar AKTH kortizola līmenis serumā atbilda normai. Šiem pacientiem netika konstatētas pazīmes, kas liecinātu par kalcija metabolisma izmaiņām. Tādēļ attiecībā uz HPA nomākumu šajā pētījumā ir atrasti daži pierādījumi tam, ka ļoti lielas Daivobet gela un ziedes devas varētu nedaudz ietekmēt HPA asi.

Vienu reizi dienā lietota Daivobet gela efektivitāte pētīta divos nejaušinātos, dubultmaskētos 8 nedēļu klīniskajos pētījumos, kuros kopumā piedalījušies vairāk nekā 2900 pacienti ar galvas matainās daļas psoriāzi, kura bijusi kā minimums viegli izteikta saskaņā ar izpētes veicēja vispārējo slimības smaguma novērtējuma skalu (*Investigator's Global Assessment, IGA*). Salīdzinošie preparāti bija

betametazona dipropionāts gela nesējvielā, kalcipotriols gela nesējvielā un (vienā no pētījumiem) tikai gela nesējviela; visi preparāti lietoti vienu reizi dienā. Vērtējot primāro atbildreakcijas kritēriju (neesoša vai ļoti viegli izteikta slimība saskaņā ar IGA pēc 8 nedēļām), rezultāti liecināja, ka Daivobet gels bija statistiski nozīmīgi efektīvāks par salīdzinājumiem preparātiem. Arī efekta parādīšanās ātruma rezultāti, pamatojoties uz līdzīgiem datiem pēc 2 nedēļām, liecināja, ka Daivobet gels ir statistiski nozīmīgi efektīvāks par salīdzinājumiem preparātiem.

Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem slimība nebija konstatējama vai bija ļoti viegli izteikta	Daivobet gels (n=1108)	Betametazona dipropionāts (n=1118)	Kalcipotriols (n=558)	Gela nesējviela (n=136)
2. nedēļa	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
8. nedēļa	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Statistiski nozīmīgi mazāk efektīvs nekā Daivobet gels (P<0,001)

Vienu reizi dienā uz citām ķermeņa daļām, nevis galvas matainās daļas, lietota Daivobet gela efektivitāte pētīta nejausinātā, dubultmaskētā 8 nedēļu klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 296 pacienti ar *psoriasis vulgaris* vieglā vai mēreni izteiktā formā saskaņā ar IGA. Salīdzinātie preparāti bija betametazona dipropionāts gela nesējvielā, kalcipotriols gela nesējvielā un tikai gela nesējviela; visi preparāti lietoti vienu reizi dienā. Primārais atbildreakcijas kritērijs bija kontrolēta slimība saskaņā ar IGA 4. un 8. nedēļā. Kontrolēta slimība bija definēta kā “tīra āda” vai “minimālas slimības pazīmes” pacientiem, kam sākumā slimība bija mēreni izteikta, un “tīra āda” pacientiem, kam sākumā slimība bija viegli izteikta. Psoriāzes smaguma un laukuma indeksa (*Psoriasis Severity and Area index*, PASI) procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļai un 8. nedēļai bija sekundārie atbildreakcijas kritēriji.

Pacientu ar kontrolētu slimību procentuālais daudzums	Daivobet gels (n=126)	Betametazona dipropionāts (n=68)	Kalcipotriols (n=67)	Gela nesējviela (n=35)
4. nedēļa	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
8. nedēļa	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Statistiski nozīmīgi mazāk efektīvs nekā Daivobet gels (P<0,05)

PASI vidējais procentuālais samazinājums (SN)	Daivobet gels (n=126)	Betametazona dipropionāts (n=68)	Kalcipotriols (n=67)	Gela nesējviela (n=35)
4. nedēļa	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
8. nedēļa	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistiski nozīmīgi mazāk efektīvs nekā Daivobet gels (P<0,05)

Citā nejausinātā, no izpētes veicēja puses maskētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 312 pacienti ar galvas matainās daļas psoriāzi, kas saskaņā ar IGA klasifikāciju bija vismaz mēreni smaga, tika pētīta Daivobet lietošana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar Daivonex Scalp šķīdumu divreiz dienā 8 nedēļu garumā. Vērtējot primāro atbildreakcijas kritēriju (neesoša vai ļoti viegli izteikta slimība saskaņā ar IGA pēc 8 nedēļām), rezultāti liecināja, ka Daivobet gels bija statistiski nozīmīgi efektīvāks nekā Daivonex Scalp šķīdums.

Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem slimība nebija konstatējama vai bija ļoti viegli izteikta	Daivobet gels (n=207)	Daivonex Scalp šķīdums (n=105)
8. nedēļa	68,6%	31,4% ¹

¹ Statistiski nozīmīgi mazāk efektīvs nekā Daivobet gels (P<0,001)

Nejaušinātā, dubultmaskētā ilgtermiņa klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 873 pacienti ar galvas matainās daļas psoriāzi, kura bija vismaz mēreni smaga (saskaņā ar IGA klasifikāciju), tika pētīta Daivobet gela lietošana salīdzinājumā ar kalcipotriolu gela nesējvielā. Abus līdzekļus lietoja vienu reizi dienā, periodiski pēc nepieciešamības, 52 nedēļu garumā. Nevēlamās blakusparādības, kas iespējami saistītas ar kortikosteroīdu ilgstošu lietošanu galvas matainajā daļā, noteica neatkarīga, maskēta dermatologu grupa. Pacientu, kam radās šādas nevēlamās blakusparādības, procentuālais daudzums starp terapijas grupām neatšķīrās (2,6% Daivobet gela grupā un 3,0% kalcipotriola grupā; P=0,73). Ziņojumi par ādas atrofijas gadījumiem nav saņemti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Žurkām un minicūciņām kalcipotriola un betametazona dipropionāta sistēmiskā iedarbība pēc vietēji lietota Daivobeta ir līdzīga kā pēc Daivobet ziedes lietošanas. Klīniskie pētījumi ar radioaktīvi iezīmētu ziedi liecina, ka no Daivobet ziedes, kas 12 stundas bijusi uzklāta uz veselas ādas (625 cm²), sistēmiski uzsūcas mazāk nekā 1% no kalcipotriola un betametazona devas (2,5 g). Ja ziedi uzklāj uz psoriāzes plankumiem vai zem okluzīva pārsēja, vietēji lietotu kortikosteroīdu uzsūkšanās var pastiprināties. Uzsūkšanās apjoms caur bojātu ādu ir aptuveni 24%.

Pēc sistēmiskas lietošanas abas aktīvās vielas — kalcipotriols un betametazona dipropionāts — tiek ātri un apjomīgi metabolizētas. Saistīšanās ar proteīniem notiek aptuveni 64% apjomā. Pēc intravenozas lietošanas eliminācijas pusperiods plazmā ir 5–6 stundas. Tā kā pēc dermālas lietošanas veidojas zāļu depo ādā, tās gadījumā eliminācijas laiks ir vairākas dienas. Betametazons pamatā tiek metabolizēts aknās, taču arī nierēs notiek tā pārvēršana glikuronīdā un sulfāta esteros. Kalcipotriols izdalās galvenokārt ar fēcēm (žurkām un minicūciņām), bet betametazona dipropionāts — ar urīnu (žurkām un pelēm). Ar žurkām veiktos pētījumos par radioaktīvi iezīmēta kalcipotriola un betametazona dipropionāta izkliedi audos visaugstākais radioaktivitātes līmenis konstatēts attiecīgi nierēs un aknās.

Visos asins paraugos no 34 pacientiem, kuriem ar Daivobet gelu un Daivobet ziedi 4 vai 8 nedēļu garumā ārstēta plaša psoriāze uz ķermeņa un galvas matainajā daļā, kalcipotriola un betametazona dipropionāta koncentrācija bija zem noteikšanas robežas. Dažiem no šiem pacientiem bija iespējams kvantitatīvi noteikt vienu kalcipotriola metabolītu un vienu betametazona dipropionāta metabolītu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kortikosteroīdu pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte (aukslēju šķeltne, skeleta anomālijas). Reproductīvās toksicitātes pētījumos, ilgstoši perorāli lietojot kortikosteroīdus žurkām, konstatēta ietilgusi grūsnība un ietilgušas un sarežģītas dzemdības. Turklāt novērots, ka samazinās izdzīvojušo pēcnācēju skaits, pēcnācēju ķermeņa masa un ķermeņa masas pieaugums. Auglības pasliktināšanās netika konstatēta. Šo datu nozīmīgums attiecībā uz cilvēkiem nav zināms.

Kalcipotriola dermālas kancerogenitātes pētījumā ar pelēm īpašs risks cilvēkiem nav atklāts.

Foto(ko)kancerogenitātes pētījumi ar pelēm ļauj domāt, ka kalciprotriols varētu pastiprināt UV starojuma ādas audzēju veidošanos inducējošo iedarbību.

Kancerogenitātes un fotokancerogenitātes pētījumi ar betametazona dipropionātu nav veikti.

Vietējās panesamības pētījumos ar trušiem Daivobet gels izraisīja viegli izteiktu līdz mērenu ādas kairinājumu un vieglu, pārejošu acu kairinājumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Šķidrāis parafīns
Polioksipropilēn-15-stearilēteris
Hidrogenēta rīcineļļa
Butilhidroksitoluols (E321)
All-rac- α -tokoferols

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmreizējas atvēršanas: 3 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt. Uzglabāt zāles ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna pudeles ar zema blīvuma polietilēna sprauslu un skrūvējamu augsta blīvuma polietilēna vāciņu. Pudeles ir ievietotas kartona kastītēs.

Iepakojumu lielums: 15, 30, 60 un 2 x 60 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {DV/aģentūras nosaukums} mājas lapā:

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Daivobet ziede 15 g, 30 g, 60 g, 100 g vai 120 g tūbiņās

Teksts uz ārējā iepakojuma (kastītes) un uz tiešā iepakojuma (tūbiņas) ir identisks, izņemot, ja norādīts, ka tas parādās attiecīgi uz kastītes vai tūbiņas.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g ziede

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Calcipotriolum/Betamethasonum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens grams ziedes satur 50 mikrogramus calcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pārējās sastāvdaļas:

šķidrāis parafīns, all-rac- α -tokoferols, polioksipropilēn-15-stearilēteris, baltais mīkstais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

Iepakojumu lielums:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai uz ādas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Kastīte: Uzglabāšanas laiks pēc pirmreizējas atvēršanas: 1 gads

Kastīte: Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kastīte 15 g, 30 g, 60 g, 100 g vai 120 g iepakojumiem:

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet 50 mikrogramu/0.5 mg/g ziede

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Daivobet ziede 3 g tūbiņās

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g ziede

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Calcipotriolum/Betamethasonum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens grams ziedes satur 50 mikrogramus calcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pārējās sastāvdaļas:

šķidrās parafīns, all-rac- α -tokoferols, polioksipropilēn-15-stearilēteris, baltais mīkstais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

Iepakojumu lielums:

3 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai uz ādas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Uzglabāšanas laiks pēc pirmreizējas atvēršanas: 1 gads

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kastīte 3 g iepakojumam:

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet ziede

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA, TŪBIŅA

Daivobet ziede 3 g tūbiņās

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g ziede

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Calcipotriolum/Betamethasonum

Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

[Aizpilda nacionāli]

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Daivobet gēls 15 g, 30 g un 60 g pudelēs

Teksts uz ārējā iepakojuma (kastītes) un uz tiešā iepakojuma (pudeles) ir identisks, izņemot, ja norādīts, ka tas parādās attiecīgi uz kastītes vai pudeles.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

[Aizpilda nacionāli]

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mikrogramu/0,5 mg/g gels

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Calcipotriolum/Betamethasonum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens grams gela satur 50 mikrogramus calcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pārējās sastāvdaļas:

šķidrāis parafīns, polioksipropilēn-15-stearilēteris, hidroģenēta rīcineļļa, butilhidroksitoluols (E321), all-rac- α -tokoferols.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Gels

Teksts uz pudeles:

15 g

30 g

60 g

Teksts uz kastītes:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (iepakojumiem, kuros ar divas 60 g pudeles)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas sakratīt pudeli.

Neuzklāt tieši uz sejas vai acīs.

Pēc lietošanas mazgājiet rokas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai uz ādas.

Tikai ārīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Teksts uz pudeles: Sērija/Der. līdz — skatīt pudeles apakšu.
Pēc pirmreizējas atvēršanas: 3 mēneši.

Teksts uz kastītes: Sērija/Der. līdz — skatīt kastītes apakšu.
Pēc pirmreizējas atvēršanas: 3 mēneši.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt. Uzglabāt zāles ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Teksts uz pudeles: Sērija/Der. līdz — skatīt pudeles apakšu.

-

Teksts uz kastītes: Sērija/Der. līdz — skatīt kastītes apakšu.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

Teksts uz kasītes: Daivobet gels.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **50 mikrogramu/0,5 mg/g ziede**

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Calcipotriolum/Betamethasonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daivobet un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Daivobet lietošanas
3. Kā lietot Daivobet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daivobet
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DAIVOBET UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Daivobet ziedi lieto uz ādas, lai ārstētu psoriāzi (*psoriasis vulgaris*) pieaugušajiem. Psoriāzes cēlonis ir ādas šūnu pārāk strauja veidošanās. Tas izraisa ādas apsārtumu, zvīņošanu un sabiezējumus.

Daivobet ziede satur calcipotriolu un betametazonu. Calcipotriols palīdz no jauna normalizēt ādas šūnu augšanu, un betametazons darbojas, lai mazinātu iekaisumu.

2. PIRMS DAIVOBET LIETOŠANAS

Nelietojiet Daivobet šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret calcipotriolu, betametazonu vai kādu citu Daivobet sastāvdaļu;
- ja Jums ir problēmas ar kalcija līmeni organismā (vaicājiet ārstam);
- ja Jums ir kāds no noteiktiem psoriāzes veidiem: eritrodermiskā, ekfoliatīvā vai pustulārā psoriāze (vaicājiet ārstam).

Tā kā Daivobet sastāvā ietilpst spēcīgas darbības steroīds, **NELIETOJIET** uz ādas, kuru skārusi:

- vīrusu izraisīta infekcija (piemēram, aukstumpumpas vai vējbakas);
- sēnīšu izraisīta infekcija (piemēram, atlēta pēda vai mikoze);
- baktēriju izraisīta infekcija;
- parazītu izraisīta infekcija (piemēram, kašķis);
- tuberkuloze (TB) vai sifiliss;
- periorāls dermatīts (sarkani izsitumi ap muti);
- plāna āda, trauslas vēnas, strijas;
- ihtioze (sausā āda ar zivīm līdzīgām zvīņām);
- akne (pūtītes);
- rozācija (spēcīgs sejas ādas piesārtums);
- čūlas vai bojāta āda;
- nieze anālās atveres vai dzimumorgānu rajonā.

Īpaša piesardzība, lietojot Daivobet, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medicīnas māsu, vai farmaceitu, ja:

- Jūs lietojat citas kortikosteroīdus saturošas zāles, jo Jums var rasties blakusparādības;
- Jūs esat lietojis šīs zāles ilgu laiku un plānojat pārtraukt to lietošanu (jo pastāv psoriāzes saasinājuma vai uzliesmojuma risks, pēkšņi pārtraucot steroīdu lietošanu);
- Jums ir cukura diabēts (diabēts), jo steroīdi var ietekmēt cukura/glikozes līmeni Jūsu asinīs;
- Jums rodas ādas infekcija, jo var būt nepieciešams pārtraukt Jūsu ārstēšanu;
- Jums ir noteikts psoriāzes veids, t.s., pilienveida psoriāze;
- Jums ir smaga aknu vai nieru slimība.

Īpaši brīdinājumi

- Centieties, lai ārstējamais apvidus nebūtu lielāks par 30% no Jūsu ķermeņa virsmas, kā arī centieties nelietot vairāk nekā 15 g dienā.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas zem saitēm vai pārsējiem, jo tādējādi palielinās steroīda uzsūkšanās apjoms.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas uz lieliem bojātas laukumiem vai ādas krokās (cirkšņos, padusēs, zem krūtīm), jo tādējādi palielinās steroīda uzsūkšanās apjoms.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas uz sejas vai dzimumorgāniem, jo tie ir ļoti jutīgi pret steroīdiem.
- Izvairieties no pārmērīgas uzturēšanās saulē un pārmērīgas solārija un citu gaismas terapijas veidu izmantošanas.

Bērni

Daivobet neiesaka lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Daivobet, ja esat grūtniece (vai ja Jums varētu būt iestājusies grūtniecība) vai zīdāt bērnu, ja vien iepriekš neesat konsultējies par to ar savu ārstu. Ja ārsts ir piekritis, ka Jūs drīkstat zīdīt bērnu, uzmanieties, lai Daivobet netiktu lietots krūšu apvidū.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīm zālēm nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. KĀ LIETOT DAIVOBET

Vienmēr lietojiet Daivobet tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā uzklāt Daivobet: Lietošanai uz ādas.

Instrukcijas pareizai lietošanai

- Lietojiet tikai psoriāzes skartajās vietās — nelietojiet uz ādas, kuru nav skārusi psoriāze.
- Pirms ziedes pirmās lietošanas reizes noņemiet vāciņu un pārlicinieties, ka tūbiņas aizzīmogojums nav bojāts.
- Lai salauztu aizzīmogojumu, izmantojiet punktu vāciņa aizmugurē.
- Izspiediet ziedi uz tīra pirksta.
- Maigi iemasējiet ādā, pārklājot psoriāzes skarto ādas apvidu, līdz lielākā daļa ziedes ir iesūkusies ādā.
- Uz ārstētā ādas apvidus nelietojiet saiti vai stingru pārsēju un neaptiniet to.

- Pēc Daivobet lietošanas rūpīgi mazgājiet rokas (ja vien ziede netiek lietota roku ārstēšanai). Tas ļaus izvairīties no ziedes nejaušas nonākšanas uz citām ķermeņa daļām (jo īpaši uz sejas, galvas matainās daļas, kā arī mutē un acīs).
- Neraizējieties, ja neliels daudzums ziedes nejauši nonāk uz veselas ādas psoriāzes skarto laukumu tuvumā, bet notīriet, ja tā nonākusi pārāk tālu.
- Lai panāktu optimālu efektu, tūlīt pēc Daivobet ziedes uzklāšanas nav ieteicama duša vai vannošānās.
- Pēc ziedes uzklāšanas izvairieties no saskares ar audumiem, ko viegli notraipīt ar taukainām vielām (piemēram, zīdu).

Ārstēšanas ilgums

- Lietojiet ziedi vienreiz dienā. Ērtāk varētu būt lietot ziedi vakarā.
- Parasti sākotnējā ārstēšanas kursa ilgums ir 4 nedēļas, taču Jūsu ārsts var izlemt par citādu ārstēšanas kursa ilgumu.
- Jūsu ārsts var izlemt atkārtot ārstēšanas kursu.
- Nelietojiet vairāk par 15 gramiem vienā dienā.

Ja Jūs lietojat citus kalcipotriolu saturošus medikamentus, kopējais kalcipotriola medikamentu daudzums nedrīkst pārsniegt 15 gramus dienā, un ārstējamais laukums nedrīkst būt lielāks par 30% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma.

Ko es varu sagaidīt, lietojot Daivobet?

Vairumam pacientu rezultāts ir manāms pēc 2 nedēļām, pat ja psoriāze tobrīd vēl nav izzudusi.

Ja esat lietojis Daivobet vairāk nekā noteikts

Sazinieties ar ārstu, ja esat lietojis vairāk par 15 gramiem vienas dienas laikā.

Ilgstoši un pārmērīgi lietojot Daivobet, var rasties problēmas ar kalciju Jūsu asinīs, bet parasti stāvoklis normalizējas, pārtraucot ārstēšanu.

Jūsu ārstam var būt jāveic Jums asinsanalīzes, lai pārlicinātos, vai pārāk liela ziedes daudzuma lietošana nav radījusi problēmas ar kalciju Jūsu asinīs.

Zāļu ilgstošas un pārmērīgas lietošanas gadījumā var arī pārtraukt pareizi darboties virsnieru dziedzeri (tie atrodas netālu no nierēm un ražo hormonus).

Ja esat aizmirsis lietot Daivobet

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Daivobet

Daivobet lietošana jāpārtrauc saskaņā ar ārsta norādījumiem. Šo zāļu lietošana var būt jāpārtrauc pakāpeniski, jo īpaši, ja tās lietotas ilgstoši.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Daivobet var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties aptuveni 1 no 10 cilvēkiem, taču vairums no tām ir reakcijas ziedes uzklāšanas vietā un parasti ir viegli izteiktas un pārejošas.

Nopietnas blakusparādības

Lietojot Daivobet, ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Psoriāzes saasinājums. Ja Jums rodas psoriāzes saasinājums, informējiet par to savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Reti (rodas mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem)

- Var rasties pustulāra psoriāze (sarkans laukums ar iedzeltenām pūtītēm, parasti uz plaukstām vai pēdām). Ja to pamanāt, pārtrauciet Daivobet lietošanu un informējiet ārstu, cik drīz vien iespējams.

Ir zināms, ka dažas nopietnas blakusparādības izraisa betametazons (spēcīgas iedarbības steroīds), kas ir viena no Daivobet sastāvdaļām. Jums pēc iespējas drīzāk jāinformē ārsts, ja rodas jebkāda nopietna blakusparādība:

- var pārtraukt pareizi darboties Jūsu virsnieru dziedzeri. Pazīmes, kas par to liecina, ir nogurums, depresija un trauksme;
- katarakta (pazīmes, kas par to liecina, ir neskaidra redze un redzes miglošanās, apgrūtināta redze tumsā un jutīgums pret gaismu) vai paaugstināts acs iekšējais spiediens (pazīmes, kas par to liecina, ir acu sāpes, acu apsārtums, pavājināta vai neskaidra redze);
- infekcijas (jo imūnsistēma, kura cīnās ar infekcijām, var būt nomākta vai novājināta);
- ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli (ja Jums ir diabēts, var svārstīties glikozes līmenis Jūsu asinīs).

Lielāka šādu blakusparādību rašanās iespējamība ir pēc zāļu ilgstošas lietošanas vai ja zāles lietotas ādas krokās (piemēram, cirkšņos, padusēs vai zem krūtīm), zem saitēm vai pārsējiem vai uz lieliem ādas laukumiem.

Nopietnas blakusparādības, ko izraisa kalcipotriols

- Alerģiskas reakcijas ar stipru sejas vai citu ķermeņa daļu, piemēram, plaukstu vai pēdu, tūsku. Iespējama mutes/rīkles tūska un apgrūtināta elpošana. Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Daivobet un nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.
- Ārstēšana ar šo ziedi var paaugstināt kalcija līmeni Jūsu asinīs vai urīnā (parasti tad, ja lietots pārāk daudz ziedes). Pazīmes, kas liecina par paaugstinātu kalcija līmeni asinīs, ir kaulu sāpes, aizcietējums, slikta ēstgriba, slikta dūša un vemšana. Tas var būt nopietni, un Jums jāsažinās ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams. Taču pēc ārstēšanas pārtraukšanas kalcija līmenis normalizējas.

Mazāk nopietnas blakusparādības

Lietojot Daivobet, ziņots par šādām mazāk nopietnām blakusparādībām. Ja kāda no tām saglabājas ilgstoši vai rada problēmas, Jums par to jāinformē ārsts vai medicīnas māsa.

Biežas blakusparādības (rodas mazāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Nieze
- Izsitumi
- Dedzinoša sajūta.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Ādas sāpīgums vai kairinājums
- Izsitumi ar ādas iekaisumu (dermatīts)
- Ādas apsārtums mazo asinsvadu paplašināšanās dēļ (eritēma)
- Matu saknīšu iekaisums vai pietūkums (folikulīts)
- Ādas krāsas pārmaiņas ziedes lietošanas vietā.

Biežums nav zināms

- "Atsitiena" efekts: simptomu/psoriāzes saasinājums pēc ārstēšanas beigām.

Mazāk nopietnas blakusparādības, ko izraisa betametazona lietošana, ir šādas. Ja pamanāt tās, Jums pēc iespējas drīzāk jāinformē par to ārsts.

- Ādas biezuma samazināšanās
- Virspusējo asinsvadu vai striju parādīšanās
- Matu augšanas pārmaiņas
- Sarkani izsitumi ap muti (periorāls dermatīts)
- Ādas izsitumi ar iekaisumu vai tūsku (alerģiskais kontaktdermatīts)
- Pūtītes, kas pildītas ar spīdīgu, brūnu želejveida masu (*colloid milia*)

- Gaišākas ādas krāsas veidošanās (depigmentācija).

Mazāk nopietnas blakusparādības, ko izraisa kalcioptriols, ir šādas

- Sausa āda
- Ir ziņots arī par ādas jutīgums pret gaismu, kā rezultātā rodas izsitumi
- Ekzēma.

Ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs pamanāt iepriekš minētas vai jebkādas citas izmaiņas Jūsu veselības stāvoklī, informējiet par to savu ārstu.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DAIVOBET

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Daivobet pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- 1 gadu pēc pirmreizējas atvēršanas tūbiņa jāiznīcina. Uz kastītes tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad pirmoreiz atvērāt tūbiņu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Daivobet satur

Aktīvās vielas ir:

kalcioptriols un betametazons.

Viens grams ziedes satur 50 mikrogramus kalcioptriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- šķidrās parafīns;
- all-rac- α -tokoferols;
- polioksipropilēn-15-stearilēteris;
- baltais mīksts parafīns.

Daivobet ārējais izskats un iepakojums

Daivobet ziede ir bālgana līdz dzeltenas krāsas ziede, kas iepildīta alumīnija/epoksifenola tūbiņās ar skrūvējamu polietilēna vāciņu.

Iepakojumu lielums: 15, 30, 60, 100 un 120 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Ražotājs:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12, Īrija.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

[Aizpilda nacionāli]

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama [DV/Aģentūra] mājas lapā

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Daivobet un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **50 mikrogramu/0,5 mg/g gels**
[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]
Calcipotriolum/Betamethasonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daivobet un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Daivobet lietošanas
3. Kā lietot Daivobet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daivobet
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DAIVOBET UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Daivobet lieto kā vietēju terapiju galvas matainās daļas psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem un viegli līdz mēreni izteiktas psoriāzes (*psoriasis vulgaris*), kas skar citas ķermeņa daļas, ārstēšanai pieaugušajiem. Psoriāzes cēlonis ir ādas šūnu pārāk strauja veidošanās. Tas izraisa ādas apsārtumu, zvīņošanu un sabiezējumus.

Daivobet satur calcipotriolu un betametazonu. Calcipotriols palīdz no jauna normalizēt ādas šūnu augšanu, un betametazons darbojas, lai mazinātu iekaisumu.

2. PIRMS DAIVOBET LIETOŠANAS

Nelietojiet Daivobet šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret calcipotriolu, betametazonu vai kādu citu Daivobet sastāvdaļu;
- ja Jums ir problēmas ar kalcija līmeni organismā (vaicājiet ārstam);
- ja Jums ir kāds no noteiktiem psoriāzes veidiem: eritrodermiskā, ekfoliatīvā vai pustulārā psoriāze (vaicājiet ārstam).

Tā kā Daivobet sastāvā ietilpst spēcīgas darbības steroīds, **NELIETOJIET** uz ādas, kuru skārusi:

- vīrusu izraisīta infekcija (piemēram, aukstumpumpas vai vējbakas);
- sēnīšu izraisīta infekcija (piemēram, atlēta pēda vai mikoze);
- baktēriju izraisīta infekcija;
- parazītu izraisīta infekcija (piemēram, kašķis);
- tuberkuloze (TB) vai sifiliss;
- periorāls dermatīts (sarkani izsitumi ap muti);
- plāna āda, trauslas vēnas, strijas;
- ihtioze (sausā āda ar zivīm līdzīgām zvīņām);
- akne (pūtītes);
- rozācija (spēcīgs sejas ādas piesārtums);
- čūlas vai bojāta āda;
- nieze anālās atveres vai dzimumorgānu rajonā.

Īpaša piesardzība, lietojot Daivobet, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medicīnas māsu, vai farmaceitu, ja:

- Jūs lietojat citas kortikosteroīdus saturošas zāles, jo Jums var rasties blakusparādības;
- Jūs esat lietojis šīs zāles ilgu laiku un plānojat pārtraukt to lietošanu (jo pastāv psoriāzes saasinājuma vai uzliesmojuma risks, pēkšņi pārtraucot steroīdu lietošanu);
- Jums ir cukura diabēts (diabēts), jo steroīdi var ietekmēt cukura/glikozes līmeni Jūsu asinīs;
- Jums rodas ādas infekcija, jo var būt nepieciešams pārtraukt Jūsu ārstēšanu;
- Jums ir noteikts psoriāzes veids, t.s., pilinveida psoriāze;
- Jums ir smaga aknu vai nieru slimība.

Īpaši brīdinājumi

- Centieties, lai ārstējamais apvidus nebūtu lielāks par 30% no Jūsu ķermeņa virsmas, kā arī centieties nelietot vairāk nekā 15 gramus dienā.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas zem peldcepures, saitēm vai pārsējiem, jo tādējādi palielinās steroīda uzsūkšanās apjoms.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas uz lieliem bojātas laukumiem vai ādas krokās (cirkšņos, padusēs, zem krūtīm), jo tādējādi palielinās steroīda uzsūkšanās apjoms.
- Izvairieties no medikamenta uzklāšanas uz sejas vai dzimumorgāniem, jo tie ir ļoti jutīgi pret steroīdiem.
- Izvairieties no pārmērīgas uzturēšanās saulē un pārmērīgas solārija un citu gaismas terapijas veidu izmantošanas.

Bērni

Daivobet neiesaka lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Daivobet, ja esat grūtniece (vai ja Jums varētu būt iestājusies grūtniecība) vai zīdāt bērnu, ja vien iepriekš neesat konsultējies par to ar savu ārstu. Ja ārsts ir piekritis, ka Jūs drīkstat zīdīt bērnu, uzmanieties, lai Daivobet netiktu lietots krūšu apvidū.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīm zālēm nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Daivobet sastāvdaļām

Daivobet satur butilētu hidroksitoluolu (E321), kas var izraisīt vietējas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

3. KĀ LIETOT DAIVOBET

Vienmēr lietojiet Daivobet tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā uzklāt Daivobet: Lietošanai uz ādas.

Instrukcijas pareizai lietošanai

- Lietojiet tikai psoriāzes skartajās vietās — nelietojiet uz ādas, kuru nav skārusi psoriāze.
- Pirms lietošanas sakratiet pudeli un noņemiet vāciņu.
- Uzspiediet gelu uz tīra pirksta vai tieši uz psoriāzes skartā ādas laukuma.
- Ar pirkstu galiem uzklājiet Daivobet slimības skartajam ādas laukumam un miegi iemasējiet to, līdz psoriāzes skartais ādas laukums ir klāts ar plānu gela kārtiņu.

- Uz ārstētā ādas apvidus nelietojiet saiti vai stingru pārsēju un neaptiniet to.
- Pēc Daivobet lietošanas rūpīgi nomazgājiet rokas. Tas ļaus izvairīties no gela nejaušas nonākšanas uz citām ķermeņa daļām (jo īpaši uz sejas, kā arī mutē un acīs).
- Neraizējieties, ja neliels daudzums gela nejauši nonāk uz veselās ādas psoriāzes skarto laukumu tuvumā, bet notīriet, ja tas nonācis pārāk tālu.
- Lai panāktu optimālu efektu, tūlīt pēc Daivobet gela uzklāšanas nav ieteicama duša vai vannošanās.
- Pēc gela uzklāšanas izvairieties no saskares ar audumiem, ko viegli notraipīt ar taukainām vielām (piemēram, zīdu).

Ja Jums ir galvas matainās daļas psoriāze

- Pirms Daivobet uzklāšanas uz galvas matainās daļas izķemmējiet matus, lai atbrīvotu tos no ādas gabaliņiem, kas atdalījušies. Atlieciet galvu, lai Daivobet nenotecētu uz sejas. Pirms Daivobet lietošanas var būt lietderīgi pašķirt matus. Ar pirkstu galiem uzklājiet Daivobet uz slimības skartā ādas laukuma un maigi iemasējiet to.
- Parasti galvas matainās daļas ārstēšanai pietiek ar daudzumu no 1 līdz 4 g (4 g atbilst vienai tējkarotei).
- Pirms Daivobet uzklāšanas nav nepieciešams mazgāt matus.
- Lai panāktu optimālu efektu, ieteicams nemazgāt matus tūlīt pēc Daivobet lietošanas. Daivobet gelam jāpaliek uz galvas matainās daļas ādas visu nakti vai dienu.

Ārstēšanas ilgums

- Lietojiet gelu vienu reizi dienā. Ērtāk varētu būt lietot gelu vakarā.
- Ārstējot galvas mataino daļu, parasti sākotnējās terapijas ilgums ir 4 nedēļas, bet ārstējot citas ķermeņa daļas — 8 nedēļas.
- Jūsu ārsts var izlemt par citādu ārstēšanas ilgumu.
- Jūsu ārsts var izlemt atkārtot ārstēšanas kursu.
- Nelietojiet vairāk par 15 gramiem vienā dienā.

Ja Jūs lietojat citus kalcipotriolu saturošus medikamentus, kopējais kalcipotriola medikamentu daudzums nedrīkst pārsniegt 15 gramus dienā, un ārstējamais laukums nedrīkst būt lielāks par 30% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma.

Ko es varu sagaidīt, lietojot Daivobet?

Vairumam pacientu rezultāts ir manāms pēc 2 nedēļām, pat ja psoriāze tobrīd vēl nav izzudusi.

Ja esat lietojis Daivobet vairāk nekā noteikts

Sazinieties ar ārstu, ja esat lietojis vairāk par 15 gramiem vienas dienas laikā.

Ilgstoši un pārmērīgi lietojot Daivobet, var rasties arī problēmas ar kalciju Jūsu asinīs, bet parasti stāvoklis normalizējas, pārtraucot ārstēšanu.

Jūsu ārstam var būt jāveic Jums asinsanalīzes, lai pārliecinātos, vai pārāk liela gela daudzuma lietošana nav radījusi problēmas ar kalciju Jūsu asinīs.

Zāļu ilgstošas un pārmērīgas lietošanas gadījumā var arī pārtraukt pareizi darboties virsnieru dziedzeri (virsnieru dziedzeri atrodas netālu no nierēm un ražo hormonus).

Ja esat aizmirsis lietot Daivobet

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Daivobet

Daivobet lietošana jāpārtrauc saskaņā ar ārsta norādījumiem. Šo zāļu lietošana var būt jāpārtrauc pakāpeniski, jo īpaši, ja tās lietotas ilgstoši.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Daivobet var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties aptuveni 1 no 12 cilvēkiem, taču lielākoties tās ir reakcijas gela lietošanas vietā.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties vai cik drīz vien iespējams, ziņojiet savam ārstam vai medicīnas māsai, ja notiek jebkas no tālāk minētā. Jums var būt nepieciešams pārtraukt terapiju.

Lietojot Daivobet, ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Psoriāzes saasinājums. Ja Jums rodas psoriāzes saasinājums, informējiet par to savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Ir zināms, ka dažas nopietnas blakusparādības izraisa betametazons (spēcīgas iedarbības steroīds), kas ir viena no Daivobet sastāvdaļām. Jums pēc iespējas drīzāk jāinformē ārsts, ja rodas jebkāda nopietna blakusparādība. Lielāka šo blakusparādību rašanās iespējamība ir pēc zāļu ilgstošas lietošanas vai lietošanas zem pārsēja.

Nevēlamās blakusparādības ir šādas:

- var pārtraukt pareizi darboties Jūsu virsnieru dziedzeri. Pazīmes, kas par to liecina, ir nogurums, depresija un trauksme;
- katarakta (pazīmes, kas par to liecina, ir neskaidra redze un redzes miglošanās, apgrūtināta redze tumsā un jutīgums pret gaismu) vai paaugstināts acs iekšējais spiediens (pazīmes, kas par to liecina, ir acu sāpes, acu apsārtums, pavājināta vai neskaidra redze);
- infekcijas (jo imūnsistēma, kura cīnās ar infekcijām, var būt nomākta vai novājināta);
- pustulāra psoriāze (sarkans laukums ar iedzeltenām pūtītēm, parasti uz plaukstām vai pēdām). Ja to pamanāt, pārtrauciet Daivobet lietošanu un informējiet ārstu, cik drīz vien iespējams;
- ietekme uz cukura diabēta metabolisko kontroli (ja Jums ir diabēts, var svārstīties glikozes līmenis Jūsu asinīs).

Nopietnas blakusparādības, ko izraisa kalcipotriols

- Alerģiskas reakcijas ar stipru sejas vai citu ķermeņa daļu, piemēram, plaukstu vai pēdu, tūsku. Iespējama mutes/rīkles tūska un apgrūtināta elpošana. Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Daivobet un nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.
- Ārstēšana ar šo gelu var paaugstināt kalcija līmeni Jūsu asinīs vai urīnā (parasti tad, ja lietots pārāk daudz gela). Pazīmes, kas liecina par paaugstinātu kalcija līmeni asinīs, ir kaulu sāpes, aizcietējums, slikta ēstgriba, slikta dūša un vemšana. Tas var būt nopietni, un Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu. Taču pēc ārstēšanas pārtraukšanas kalcija līmenis normalizējas.

Mazāk nopietnas blakusparādības

Lietojot Daivobet, ziņots par šādām mazāk nopietnām blakusparādībām.

Biežas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Nieze.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Acu kairinājums
- Ādas dedzināšana
- Ādas sāpīgums vai kairinājums
- Matu saknīšu iekaisums vai pietūkums (folikulīts)
- Izsitumi ar ādas iekaisumu (dermatīts)
- Ādas apsārtums mazo asinsvadu paplašināšanās dēļ (eritēma)
- Akne (pūtītes)
- Sausa āda
- Izsitumi
- Pustulāri izsitumi

Mazāk nopietnas blakusparādības, ko izraisa betametazona ilgstoša lietošana, ir šādas, un Jums jāsažinās ar ārstu vai medicīnas māsu, cik drīz vien iespējams, ja pamanāt kādu no tām.

- Ādas biezuma samazināšanās
- Virspusējo vēnu vai striju parādīšanās
- Matu augšanas pārmaiņas
- Sarkani izsitumi ap muti (periorāls dermatīts)
- Ādas izsitumi ar iekaisumu vai tūsku (alerģiskais kontaktdermatīts)
- Nelieli balti izsitumi (*colloid milia*)
- Depigmentācija (gaišāka ādas krāsa).

Mazāk nopietnas blakusparādības, ko izraisa kalcipotriols, ir šādas

- Ādas jutīgums pret gaismu, kā rezultātā rodas izsitumi
- Ekzēma.

Ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs pamanāt iepriekš minētas vai jebkādas citas izmaiņas Jūsu veselības stāvoklī, informējiet par to savu ārstu.

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DAIVOBET

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Daivobet pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatdzesēt. Uzglabāt zāles ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- 3 mēnešus pēc pirmreizējas atvēršanas pudele ar tajā palikušo gelu jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Daivobet satur

Aktīvās vielas ir:

kalcipotriols un betametazons.

Viens grams gela satur 50 mikrogramus kalcipotriola (monohidrāta veidā) un 0,5 mg betametazona (dipropionāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- šķidrās parafīns;
- polioksipropilēn-15-stearilēteris;
- hidroģenēta rīcineļļa;
- butilhidroksitoluols (E321);
- all-rac- α -tokoferols.

Daivobet ārējais izskats un iepakojums

Daivobet ir gandrīz dzidrs, bezkrāsas līdz nedaudz bālgans gels, kas pildīts augsta blīvuma polietilēna pudelēs ar zema blīvuma polietilēna sprauslu un skrūvējamu augsta blīvuma polietilēna vāciņu.

Pudeles ir ievietotas kartona kastītēs.

Iepakojumu lielums: 15, 30, 60 un 2 x 60 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Ražotājs:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Dānija.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

[Aizpilda nacionāli]

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama [DV/Aģentūra] mājas lapā