

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER),  
STYRK(A)(OR), ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLE(T)(N) SAMT SÖKANDE  
OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Belgien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Bulgarien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Cypern	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Tjeckien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Danmark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Danmark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Estland	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Finland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Frankrike	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Frankrike	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Tyskland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Tyskland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Grekland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Grekland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Ungern	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 míkrogrömm/0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 míkrog/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Irland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Italien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Lettland	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Litauen	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Luxemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Nederländerna	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Nederländerna	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Norge	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Norge	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Polen	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S  Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET	(50 µg + 0.5 mg)/g	Salva	För utvärtes bruk
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk



<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Rumänien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Slovenien	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenia	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Spanien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Sverige	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 mikrogra m/g + 0,5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Sverige	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 mikrogra m/g + 0,5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk
Storbritannien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	För utvärtes bruk
Storbritannien	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danmark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Salva	För utvärtes bruk

## **Bilaga II**

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skälen till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

## Vetenskapliga slutsatser

### *Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Daivobet och associerade namn (se bilaga I)*

Daivobet salva är en kombinationsprodukt som innehåller vitamin D-analogen kalcipotriolmonohydrat och betametasondipropionat.

Daivobet gel är en annan formulering som innehåller samma aktiva substanser i samma koncentrationer som Daivobet salva.

Syftet med detta hänskjutande enligt artikel 30 är att harmonisera produktresuméerna för Daivobet salva i EU:s medlemsstater. Salvan har godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande och genom nationella förfaranden. Daivobet gel är en vidareutveckling av Daivobet salva och det fanns vissa skillnader i produktresuméerna.

### DAIVOBET SALVA

#### **Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer**

Den senaste indikationen i medlemsstaterna är ”*behandling av psoriasis vulgaris*”. I två andra medlemsstater löd indikationen ”*kombinationsbehandling av psoriasis*”.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog följande ordalydelse för den harmoniserade texten för salvan: ”*Lokal behandling av stabil plackpsoriasis (psoriasis vulgaris) där lokal behandling är lämplig*”. Därmed beskrivs just de patienter som deltog i de kliniska studier som lämnats in som stöd för Daivobet-salvans effekt och säkerhet, studierna MCB 9802 INT och MCB 9904 INT. I studierna krävdes att patienterna hade ”*psoriasis vulgaris lämplig för lokal behandling*” medan patienter som behövde systemisk psoriasisbehandling eller fototerapi uteslöts. Patienter med instabil psoriasis (erythrodermisk, exfoliativ eller pustulös psoriasis) uteslöts.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) godkände dessa ändringar eftersom de innebär en bättre beskrivning av målgruppen och återspeglar de uppgifter som inlämnats till stöd för indikationerna. För att uppfylla den senaste versionen av riktlinjerna för produktresuméer ändrades indikationen dock så att *vuxna* anges som den tilltänkta målgruppen.

CHMP godkände följande ordalydelse i detta avsnitt:

Produktresumé för Daivobet salva: ”*Lokal behandling av stabil plackpsoriasis (psoriasis vulgaris) hos vuxna, där lokal behandling är lämplig*”.

Produktresumé för Daivobet gel: ”*Lokal behandling av psoriasis i hårbotten hos vuxna. Lokal behandling av lindrig till måttlig plackpsoriasis (psoriasis vulgaris) hos vuxna*”.

#### **Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt**

Texten i de nationella produktresuméerna återspeglade i stort den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

I tre medlemsländer lyder texten: ”Erfarenhet finns av upprepad behandling med Daivobet i upp till 52 veckor”, vilket styrktes av studien MCB 0102 INT. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att denna mening skulle tas bort, men CHMP ansåg att det finns fördelar med att låta informationen ingå i den harmoniserade produktresumén.

I produktresumén i en av medlemsstaterna saknades uppgift om att Daivobet salva efter 4 veckors upprepad behandling kan användas under överinseende av läkare. Daivobet-salvans effekt och säkerhet studerades under längre perioder än 4 veckor i studie MCB 102 INT.

Många patienter som svarar väl på behandling med Daivobet salva under de rekommenderade 4 veckorna behöver fortfarande upprepad behandling för att långsiktigt kontrollera sin psoriasis. I studie MCB 0102 INT kunde man se en trend mot större effekt och färre rapporterade biverkningar hos patienter som fortsatte behandling med Daivobet salva vid behov, jämfört med hos patienter som bytte till andra behandlingar.

Meningen ”Efter denna period kan upprepad behandling med Daivobet inledas under överinseende av läkare” ansågs av kommittén som oklar, eftersom man får anta att behandling med Daivobet inleds av läkare och att behandlingen övervakas. Innehavaren av godkännande för försäljning accepterade rekommendationen att ändra ordalydelse i avsnitt 4.2 och CHMP godkände följande: ”Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter denna period ska detta ske efter medicinsk bedömning och under sedvanligt överinseende av läkare”.

I en av medlemsstaterna saknades rekommendation om maximal daglig dos (15 g) i produktresumén, och även om hur stor del av kroppen som får behandlas (30 procent). Man föreslog därför att följande text skulle läggas till: ”Maximal daglig dos bör inte överskrida 15 g och maximal dos per vecka bör inte överstiga 100 g”, samt ”storleken på den kroppsytan som behandlas med kalcipotriol innehållande produkter bör inte överstiga 30 procent”. Dessa restriktioner infördes för att undvika överexponering för kalcipotriol och risken för vitamin D-relaterade biverkningar (dvs. hyperkalcemi). Vitamin D-relaterade biverkningar på grund av överexponering för kalcipotriol har rapporterats i ett fåtal fall i litteraturen.

CHMP påpekade att en patient som använder den maximala dagsdosen på 15 g kommer att använda 105 g per vecka och därmed överskrida den maximala veckodosen på 100 g, vilket är förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännande för försäljning besvarade detta med att en del patienter kan behöva en daglig dos på 15 g under de första dagarna i behandlingen, men eftersom effekten är hög under den första veckan är det rimligt att anta att patienterna använder mindre mängd i slutet av veckan efter hand som psoriasisskadorna minskar i storlek och svårighetsgrad. CHMP föreslog att innehavaren av godkännande för försäljning utesluter texten om veckodos och godkände följande: ”Vid användning av kalcipotriol innehållande läkemedel bör den maximala dagliga dosen inte överskrida 15 g.”

Med tanke på risken för rebound-effekter som omnämns i avsnitt 4.4 undrade CHMP om det finns några belegg för att man genom att trappa ner dosen kan minska risken för att detta inträffar. Risken för rebound-effekt har inkluderats i produktresumén baserat på uppgifter från användningen efter försäljningsstarten. Dessa uppgifter innehåller inget som stöder att nertrappning av dosen av Daivobet salva skulle minska risken för rebound-effekter. Man kunde därför inte lägga till någon ytterligare text till avsnitt 4.4.

CHMP fann att innehavaren av godkännande för försäljning har motiverat varför man inte lägger till någon specifik text om rebound-effekt eller om atrofi och har lagt fram all önskad information.

Information om användning till barn har uppdaterats av innehavaren av godkännande för försäljning enligt riktlinjerna för kvalitetsgranskning av dokument. Texten ”barn och ungdomar under 18 år” har förenklats till ”barn under 18 år”.

### **Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer**

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en ordalydelse som följer den produktresumé som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, vilken redan i stort följer de nationella produktresuméerna i flera medlemsstater.

I tre medlemsstater är texten om kontraindikationer gällande kortikosteroider mer generell än i produktresumén enligt det ömsesidiga erkännandet. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog därför en mer specifik text om betametasondipropionats kända påverkan på huden. CHMP godkände förslaget och att man noggrannare beskriver i vilka situationer steroider inte ska användas och godkände följande text: *”På grund av sitt innehåll av kortikosteroider är Daivobet salva kontraindicerad vid följande tillstånd: Virusinfektioner i huden (herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, parasitinfektioner, hudmanifestationer i samband med tuberkulos eller syfilis, perioral dermatit, hudatrofi, striae atrophicae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, hudsår/-skador, perianal och genital klåda.”*

Eftersom det inte finns någon dokumenterad information om Daivobet-salvans säkerhet och effekt vid guttat, erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis och inte heller för patienter med svår njursvikt eller svår leversjukdom, föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att Daivobet kontraindiceras i dessa fall eftersom dessa patienter hade uteslutits från det kliniska prövningsprogrammet.

CHMP påpekade att kontraindikationerna vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis baseras på den medicinska risken med användning vid dessa tillstånd och därför ska anses vara absoluta kontraindikationer.

När det gäller kontraindikationen vid guttat psoriasis har även denna inkluderats i produktresumén baserat på uteslutandet från det kliniska prövningsprogrammet. Innehavaren av godkännande för försäljning instämde dock i att detta inte är en absolut kontraindikation och föreslog att den flyttas till avsnitt 4.4. CHMP accepterade detta förslag.

När det gäller kontraindikationerna för patienter med svår njur- och leversjukdom, klargjorde innehavaren av godkännande för försäljning att kontraindikationen hade tagits med i produktresumén baserat på uteslutandet från det kliniska prövningsprogrammet. Eftersom detta inte var en absolut kontraindikation flyttades informationen från avsnitt 4.3 och följande text lades till i avsnitt 4.2: *”Säkerhet och effekt hos Daivobet salva för patienter med allvarlig njursvikt eller allvarlig leversjukdom har inte utvärderats”*. CHMP godkände detta förslag till harmoniserad ordalydelse.

I en medlemsstats produktresumé fanns en kontraindikation för patienter med störningar i kalciummetabolismen. Kontraindikationen för patienter med känd störning i kalciummetabolismen ansågs lämplig av kommittén för humanläkemedel, som godkände följande: *”På grund av innehållet av kalcipotriol är Daivobet salva kontraindicerad till patienter med kända störningar i kalciummetabolismen”*.

#### **Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet**

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad text som i stora drag följer den som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, med vissa ändringar. Uppgifterna ges i en annan ordning och ordalydelsen har ändrats så att den följer informationen i produktresumén för Daivobet gel: ordet *”stark”* har tagits bort från beskrivningen av betametasondipropionat som klassificeras som en potent grupp III-steroid.

När det gäller försiktighetsåtgärder vid användning i ansiktet och på genitalia har texten *”Långtidsbehandling av dessa kroppsdelar bör undvikas”* tagits bort på grund av den höga risken för lokala och systemiska biverkningar.

### Lokala biverkningar

I flera länders produktresuméer löd varningen för användning i ansiktet ”*salvan ska/bör/får inte användas i ansiktsregionen*” snarare än ”*undvik applicering*”. I fyra av medlemsländernas produktresuméer saknades texten ”*Huden i ansikte och på genitalia är mycket känslig för kortikosteroider. Dessa områden bör endast behandlas med svagare kortikosteroider*”, eller ingick bara delvis.

På grund av det tunna stratum corneum (hornlagret) i ansiktet och på genitalia är dessa områden särskilt känsliga för lokala och systemiska biverkningar från kortikosteroider. Kommittén fann att det inte fanns något tydligt uttalande om att produkten inte skulle användas på dessa hudtytor och rekommenderade följande harmoniserade ordalydelse: ”*Huden i ansiktet och på genitalia är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden*”.

### Påverkan på kalciummetabolismen

I flera medlemsstater ingick inte meningen ”*Behandlat område bör ej överskrida 30 % av kroppsytan*” i produktresumén. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att denna text skulle ingå under avsnitt 4.4.

Eftersom hyperkalcemi efter kraftig exponering för kalcipotriol har rapporterats i ett fåtal fall i litteraturen, godkände kommittén förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning och lade till en hänvisning till avsnitt 4.2.

### Sekundära hudinfektioner

I två medlemsländer saknades texten ”*Sekundärinfekterade lesioner ska behandlas med antimikrobiell terapi och kortikosteroidbehandlingen avbrytas om infektionen blir allvarligare*” i produktresumén. Sekundärinfektion är en dokumenterad biverkning vid behandling med topikala kortikosteroider. CHMP godkände att ovanstående lades till i den harmoniserade texten.

### Behandlingsavbrott och långtidsanvändning

I en medlemsstat omnämns inte rebound-effekter när behandling med kortikosteroider avbryts.

Risken för rebound är väl dokumenterad och EU:s riktlinjer om studier av produkter för psoriasisbehandling rekommenderar att man undersöker rebound-effekten.

I samma medlemsstat omnämns i produktresumén inte heller den ökade risken för lokala och systemiska biverkningar vid långtidsbruk av kortikosteroider, vilka skulle kunna leda till systemiska biverkningar som är lika väl kända och väldokumenterade.

CHMP godkände dessa varningar i produktresumén.

### Användning som ej utvärderats

I produktresumén i tre medlemsländer fanns varningen ”*På grund av avsaknad av erfarenhet måste försiktighet iakttas vid svår lever- eller njursjukdom*”. Texten om patienter med svår njursvikt och svår leversjukdom flyttades från detta avsnitt till avsnitt 4.2.

### Samtidig behandling och UV-bestrålning

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att ordet *lokalt* skulle tas bort från följande mening: ”*Erfarenhet från samtidig behandling med andra läkemedel mot psoriasis administrerade lokalt, systemiskt eller i kombination med fototerapi saknas*”.

I studien MBL 0404 FR, som genomfördes inför utvecklingen av Daivobet gel, undersöktes binjurarnas svar på adrenokortikotropiskt hormon (ACTH). Resultaten från studien inkluderades i den godkända produktresumén för Daivobet gel. I studien MBL 0404 FR undersöktes även de systemiska effekterna av kombinerad användning av Daivobet gel (i hårbotten) och Daivobet salva (på kroppen) hos patienter med psoriasis vulgaris på dessa kroppsytor. Patienter med psoriasis vulgaris har ofta lesioner både i huvudbotten och på kroppen. Andra studier lämnades in för att visa effekt och säkerhet

vid användning av Daivobet salva på kroppen (MCB 9802 INT och MCB 9904 INT). Patienterna i dessa studier fick använda andra topikala preparat på psoriasis i hårbotten. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att viss mer utförlig information från de ovan nämnda studierna skulle läggas till i den harmoniserade produktresumén.

Kommittén för humanläkemedel ansåg det acceptabelt att samtidig behandling av psoriasis på kroppen och i hårbotten tillätts i de studier som utförts för att styrka formuleringarna för gelen och salvan. När gelen och psoriasis i hårbotten utvärderades var andra behandlingar för psoriasis på kroppen tillåtna. När salvan och psoriasis på kroppen utvärderades var andra behandlingar för psoriasis i ansiktet och hårbotten tillåtna.

Det verkade onekligen som om det inte fanns någon erfarenhet av kombinationen av Daivobet och andra lokala behandlingar på samma hudområde och CHMP rekommenderade därför följande mening: *”Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel i hårbotten. Daivobet salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med Daivobet gel för psoriasis i hårbotten, men det finns ingen erfarenhet av Daivobet i kombination med andra topikala psoriasisläkemedel på samma behandlingsområde, andra systemiska psoriasisläkemedel eller fototerapi”.*

I ett medlemsland ingick inte texten *”Läkare rekommenderas att råda patienten att under behandling med Daivobet begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Topikalt kalcipotriol ska endast användas tillsammans med UV-bestrålning om läkare och patient anser att den potentiella nyttan av en sådan behandling överväger eventuella risker (se avsnitt 5.3)”* i produktresumén. Rekommendationen baseras på icke-kliniska uppgifter om foto(co-)karcinogenicitet. Baserat på uppgifter efter försäljningsstarten synes inte normal användning av kalcipotriol åtföljd av måttlig och normal UV-exponering innebära några särskilda risker för patienter som använder kalcipotriol.

Kommittén ansåg att denna rekommendation var relevant och adekvat för den harmoniserade produktresumén.

#### **Avsnitt 4.6 – Gravitet och amning**

Texten i de nationella produktresuméerna i flera medlemsstater återspeglade i stort den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Kommittén godkände den harmoniserade texten i detta avsnitt.

#### **Avsnitt 4.8 – Biverkningar**

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad text som i stora drag följer den som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, med vissa ändringar.

CHMP accepterade innehavaren av godkännandet för försäljnings förslag om ett tillägg om rebound-effekten såsom beskrivits under avsnitt 4.4. och godkände följande: *”Rebound-effekt efter behandlingens slut har rapporterats men frekvensen är okänd”.*

Texten *”inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus”* har också godkänt av kommittén som biverkningar av betametasondipropionat enligt hänvisningen från avsnitt 4.4.

I en produktresumé redovisades inte biverkningarna i tabellform enligt MedDRA-systemets organklasser, vilket rekommenderas i EU:s riktlinjer för produktresuméer. Slutligen omnämndes inte möjligheten av mer frekventa systemiska effekter *”under ocklusion”*. *”Penetration genom stratum corneum ökar under ocklusion”* lades också till för att göra läkarna medvetna om denna möjlighet.



I en produktresumé saknades: ”Baserat på data från kliniska prövningar och användning efter försäljningsstarten är de vanligaste biverkningarna klåda, utslag och en brännande känsla i huden. Mindre vanliga biverkningar är hudsmärta och irritation, dermatit, erytem, exacerbation av psoriasis, follikulit och pigmentförändringar på applikationsstället. Pustulös psoriasis är en sällsynt biverkning.” Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att man genom att lägga till dessa uppgifter skulle ge läkarna en kort och användbar sammanfattning av uppgifterna i detta avsnitt och av de mer ovanliga biverkningarna av Daivobet salva.

CHMP noterade att de ändringar som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning speglar de kunskaper man idag har om säkerheten.

#### **Avsnitt 4.9 – Överdoser**

Texten i de nationella produktresuméerna i flera medlemsstater återspeglade i stort den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

I två medlemsländer innehöll produktresumén ingen information om den spontana rapporteringen av överdosering med Daivobet salva. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att följande tillägg borde göras: ”Ett fall har rapporterats där en patient med omfattande erythrodermisk psoriasis på grund av felanvändning behandlades med 240 g Daivobet salva per vecka (motsvarande en daglig dos på ungefär 34 g. Maximal rekommenderad daglig dos är 15 g.) Patienten behandlades i 5 månader och utvecklade Cushings syndrom och pustulös psoriasis efter abrupt avbrytande av behandlingen”.

Kommittén ansåg att tillägget av information om felanvändning av Daivobet var till nytta och motiverat och att övriga ändringar kunde godkännas.

#### **Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper**

Kalcipotriol är en vitamin D-analog. In vitro-data tyder på att kalcipotriol inducerar differentiering och hämmar proliferation av keratinocyter. Detta antas vara grunden till dess effekt vid psoriasis.

Texten i de nationella produktresuméerna i flera medlemsstater återspeglade i stort den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

I vissa medlemsstater beskrevs betametasondipropionat som en ”glukokortikoid som uppvisar de allmänna egenskaperna hos kortikosteroider”. Denna beskrivning är mer allmän än i produktresumén som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande: ”Som övriga topikala kortikosteroider har betametasondipropionat antiinflammatoriska, klådstillande, kärlsammandragande och immunosuppressiva egenskaper, dock utan att bota underliggande sjukdom.” Genom att anta den föreslagna texten skulle läkarna få mer användbar information om den specifika verkan som kortikosteroidkomponenten i Daivobet-salvan utövar. Den farmakoterapeutiska gruppen ”Som andra topikala kortikosteroider” har också lagts till. Detta följer den genom det decentraliserade förfarandet godkända produktresumén för Daivobet gel.

CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att förtydliga vilka allvarigare biverkningar som kunde ha samband med långtidsbruk av kortikosteroider. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog följande ändringar i avsnitt 5.1: ”I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med Daivobet salva en gång dagligen vid behov, antingen enbart eller omväxlande med Daivonex i upp till 52 veckor. Behandlingen jämfördes med Daivonex enbart under 48 veckor efter en inledande behandling med Daivobet salva. Biverkningar rapporterades av 21,7 % av patienterna i gruppen som fick Daivobet salva, 29,6 % i gruppen som fick

Daivobet salva omväxlande med Daivonex, och 37,9 % i Daivonex-gruppen. De biverkningar som rapporterades av mer än 2 % av patienterna i gruppen som fick Daivobet salva var klåda (5,8 %) och psoriasis (5,3 %). Allvarligare biverkningar som möjligen har samband med långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, folliculit, depigmentering, furunkler och purpura) rapporterades av 4,8 % av patienterna i gruppen som fick Daivobet salva, 2,8 % i gruppen som fick Daivobet salva omväxlande med Daivonex, och 2,9 % i Daivonex-gruppen.

Så som beskrivs i avsnitt 4.4 har information om resultaten av en klinisk prövning, MBL 0404 FR, där binjurarnas svar på adrenokortikotropt hormon (ACTH) bestämdes, inkluderats.

För att öka tydligheten rekommenderade CHMP följande: *”Binjurarnas svar på ACTH bestämdes genom mätning av serumkortisolnivåerna hos patienter med omfattande psoriasis både i hårbotten och på kroppen, och som använde upp till 106 g per vecka av Daivobet gel och Daivobet salva i kombination. En marginell sänkning av kortisolsvaret 30 minuter efter ACTH-provokation iaktogs hos 5 av 32 patienter (15,6 %) efter 4 veckors behandling och hos 2 av 11 patienter (18,2 %) som fortsatte behandlingen i totalt 8 veckor. Kortisolnivåerna i serum 60 minuter efter ACTH-provokation var normala hos alla patienter. Ingen ändring av kalciummetabolismen iaktogs hos dessa patienter. När det gäller undertryckande av hypofys-/binjurebarkfunktionen visar denna studie vissa belägg för att mycket höga doser Daivobet gel och salva kan ha en svag inverkan på HPA-axeln.”*

## **Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper**

**Föreslagen text:** *Kliniska studier med radiomärkt salva tyder på att det systemiska upptaget av kalcipotriol och betametason från Daivobet salva är mindre än 1 % av dosen (2,5 g) vid applicering på normal hud (625 cm<sup>2</sup>) under 12 timmar. Applicering på psoriasisplack och under ocklusivförband kan öka upptaget av topikala kortikosteroider.*

*Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva ämnena, kalcipotriol och betametasondipropionat, snabbt och i stor utsträckning. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via faeces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Studier av radiomärkt kalcipotriol och betametasondipropionat på råtta visade att njurar respektive lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.*

Den föreslagna texten ovan är identisk med nuvarande produktresumé godkänd enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, utom i det följande:

Enligt beskrivning i avsnitt 4.4 har information om de farmakokinetiska resultaten från en klinisk studie, MBL 0404 FR, inkluderats enligt följande: *”Mängden kalcipotriol och betametasondipropionat låg under det lägsta mätbara värdet i samtliga blodprover från 34 patienter som behandlats i 4 eller 8 veckor med både Daivobet gel och Daivobet salva för omfattande psoriasis på kroppen och i hårbotten. En metabolit av kalcipotriol och en metabolit av betametasondipropionat kunde uppmätas hos några patienter.”*

Texten i flera av de nationella produktresuméerna återspeglade i stort den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

I tre medlemsstater var produktresumén mer allmän och innehöll inga studieresultat. Texten som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning ger läkarna mer specifik information om tillgängliga farmakokinetiska data.

I en produktresumé saknades information om möjligheten av ökat upptag av topikala steroider under ocklusivförband. Penetration genom stratum corneum ökar under ocklusion och därför lades denna information till för att göra läkarna medvetna om denna möjlighet.

Kommittén fann förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning lämpligt och acceptabelt och rekommenderade den harmoniserade ordalydelsen i detta avsnitt.

### **Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den harmoniserade text som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning följde den som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt godkännande. I ett antal medlemsstater har dock alternativ text införts efter nationella förfaranden. Denna text föreslogs ursprungligen av innehavaren av godkännande för försäljning som en del av en typ II-ändring för att uppdatera produktresumén efter två icke-kliniska studier, en karcinogenicitetsstudie och en foto(co-)karcinogenicitetsstudie.

CHMP noterade att, i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer, fynden från de icke-kliniska testerna, karcinogenicitetsstudien och foto(co-)karcinogenicitetsstudien skulle beskrivas i kortfattade och kvalitativa ordalag.

Innehavaren av godkännande för försäljning svarade att de föredrog att behålla den detaljerade beskrivningen av testerna, eftersom resultaten tyder på att tiden innan UV-strålning inducerar hudtumörer hos möss av hankön förkortas. Jämförbara biverkningar sågs inte i kliniska studier.

Uppgifterna bedömdes därför vara relevanta för förskrivarna vid bedömningen av Daivobet-salvans säkerhetsprofil och som stöd för de försiktighetsåtgärder som beskrivs i andra relevanta avsnitt i produktresumén, t.ex. avsnitt 4.4.

CHMP ansåg det inte nödvändigt att lämna detaljuppgifter om fotokarcinogenicitetsstudien och godkände följande text: *”Foto(co-)karcinogenicitetsstudier på möss tyder på att kalcipotriol kan öka UV-strålningens hudtumörframkallande effekt”*.

## DAIVOBET GEL

Inga viktigare uppdateringar av produktresumén för Daivobet gel i enlighet med produktresumén (godkänd enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande) för Daivobet salva ansågs nödvändiga.

### **Avsnitt 4.8 – Biverkningar**

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad text som följer produktresumén som godkänts enligt det decentraliserade förfarandet, med vissa ändringar. Texten ”*inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus*” har lagts till bland biverkningar av betametasondipropionat, vilket redan anges i avsnitt 4.4. i den produktresumé som godkänts enligt det decentraliserade förfarandet.

CHMP bedömde att de föreslagna ändringarna var lämpliga och kunde godkännas.

### **Kvalitetsmodul**

Även kvalitetsmodulen för Daivobet salva har utvärderats och harmonisering av denna har godkänts av CHMP. Den harmoniserade kvalitetsmodulen krävdes även av innehavaren av godkännande för försäljning i inledningen av detta hänskjutningsförfarande.

### **Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

CHMP förordar beviljande av ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Daivobet och associerade namn (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Hänskjutandet gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av inlämnad dokumentation och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ,**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

**Anmärkning: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version om är giltig vid tiden för kommissionens beslut.**

**Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna, i samråd med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen som erforderligt. Därför representerar denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis den nuvarande texten.**

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram salva innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Salva.

Benvit till gul.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Daivobet salva ska appliceras på det angripna området en gång dagligen. Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Det finns erfarenhet av upprepade behandlingar med Daivobet i upp till 52 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter 4 veckor, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden medicinsk övervakning.

Vid användning av läkemedel innehållande kalcipotriol bör den maximala dagliga dosen inte överstiga 15 g. Den andel av kroppsytan som behandlas med läkemedel innehållande kalcipotriol bör inte överskrida 30% (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Säkerheten och effekten av Daivobet salva hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

#### Pediatriska patienter

Säkerheten och effekten av Daivobet salva vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Daivobet salva appliceras på det angripna hudområdet. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applikation av Daivobet salva.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne.

Daivobet salva är kontraindicerat vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.



P.g.a. innehållet av kalcipotriol är Daivobet salva kontraindicerad hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen.

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet salva kontraindicerad vid följande tillstånd: Virusinfektioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos eller syfilis, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår, skador, perianal och genital pruritus.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Effekter på endokrina systemet

Daivobet salva innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus, kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption. Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en studie av patienter med omfattande psoriasis i både hårbotten och på kroppen och som behandlades med höga doser Daivobet gel (i hårbotten) och höga doser Daivobet salva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotropt hormon (ACTH) (se avsnitt 5.1).

##### Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol, kan hyperkalcemi uppkomma om den maximala dagliga dosen (15 g) överskrids. Serumkalcium normaliseras emellertid snabbt när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om relevanta rekommendationer för behandling med kalcipotriol följs. Behandling av mer än 30% av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt 4.2).

##### Lokala biverkningar

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden. Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika kontakt med och oavsiktlig överföring till ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applikation för att undvika oavsiktlig överföring till dessa ytor.

##### Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas.

##### Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med lokala kortikosteroider kan det föreligga risk för generaliserad pustulös psoriasis eller rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

##### Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar av kortikosteroid. Behandlingen bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

##### Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Daivobet salva vid guttat psoriasis.

##### Samtidig behandling och UV-exponering

Erfarenhet från behandling av hårbotten med detta läkemedel saknas. Daivobet salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med Daivobet gel för psoriasis i hårbotten, men det finns ingen erfarenhet av kombinationen av Daivobet med andra lokalt verkande psoriasisprodukter på samma behandlingsyta, andra läkemedel mot psoriasis som administreras systemiskt eller med ljusterapi.

Läkare rekommenderas att råda patienten att under behandling med Daivobet salva begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Lokalbehandling med calcipotriol ska endast användas tillsammans med UV-bestrålning om läkare och patient anser att det potentiella värdet av en sådan behandling uppväger eventuella risker (se avsnitt 5.3).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Daivobet salva saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ett flertal epidemiologiska studier har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Daivobet salva ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

##### Amning

Betametason passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av calcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Daivobet salva till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Daivobet salva på bröstet under amningsperioden.

##### Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av calcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Daivobet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Det kliniska prövningsprogrammet för Daivobet salva har hittills omfattat fler än 2 500 patienter och har visat att cirka 10% av patienterna kan förväntas erfar någon icke allvarlig biverkning. Dessa reaktioner är vanligen milda och omfattar huvudsakligen olika hudreaktioner som utslag, pruritus och sveda. Rapportering av pustulös psoriasis har varit sällsynt. Rebound-effekt efter avslutad behandling har rapporterats men frekvensen av detta är inte känd.

Baserat på data från kliniska studier och användning efter marknadsföringen är följande biverkningar listade för Daivobet salva.

Biverkningarna är ordnade enligt MedDRA System Organ Class och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Följande terminologi har använts för att klassificera biverkningarnas frekvenser:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100

Sällsynta  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$   
 Mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$   
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Pruritus Utslag Sveda
Mindre vanliga	Exacerbation av psoriasis Hudsmärta eller irritation Dermatit Erytem Folikulit Pigmentförändring på applikationsstället
Sällsynta	Pustulös psoriasis
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Ingen känd frekvens	Rebound-effekt – se avsnitt 4.4

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol och betametason var för sig:

#### Kalcipotriol

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, eksem, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem. Systemeffekter efter lokal applikation kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciuri (se avsnitt 4.4).

#### Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier. Vid behandling av psoriasis kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applikation av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämmning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framförallt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora ytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

### **4.9 Överdoser**

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket snabbt normaliseras när behandlingen avbryts.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symtomatisk behandling indicerad.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

Det har rapporterats att p.g.a. felanvändning har en patient med omfattande erythroderm psoriasis, som behandlades med 240 g Daivobet salva per vecka ( motsvarande en daglig dos på cirka 34 g) under 5 månader (rekommenderad maximal daglig dos 15 g), utvecklat Cushing's syndrom och pustulös psoriasis efter att plötsligt ha avbrutit behandlingen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, Kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Kalcipotriol är en D-vitaminanalog. In vitro data antyder att kalcipotriol inducerar differentieringen och hämmar proliferationen av keratinocyter. Detta antas vara bakgrunden till dess effekt vid psoriasis.

Liksom övriga topikala kortikosteroider har betametasondipropionat antiinflammatoriska, klådstillande, kärlsammandragande och immunosuppressiva egenskaper, dock utan att bota underliggande sjukdom. Genom ocklusion kan effekten förstärkas på grund av ökad penetration av stratum corneum. Biverkningsfrekvensen ökar på grund av detta. Mekanismen för lokala steroiders allmänna anti-inflammatoriska effekt är oklar.

I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med Daivobet salva en gång dagligen i upp till 52 veckor, antingen Daivobet salva enbart eller alternerande med Daivonex, jämfört med Daivonex enbart under 48 veckor efter initialbehandling med Daivobet salva. 21,7% av patienterna i Daivobet salva-gruppen rapporterade biverkningar, 29,6% i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 37,9% i Daivonex-gruppen. De biverkningar som rapporterades av fler än 2% av patienterna i Daivobet salva-gruppen var klåda (5,8%) och psoriasis (5,3%). Allvarligare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, föllikulit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8% av patienterna i Daivobet-gruppen, 2,8% i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 2,9% i Daivonex-gruppen.

Binjurens gensvar på ACTH bestämdes genom mätning av kortisolnivåer i serum hos patienter med både omfattande psoriasis i hårbotten och på kroppen efter kombinationsbehandling med upp till 106 g/vecka av Daivobet gel och Daivobet salva. En marginell sänkning av kortisolsvaret 30 minuter efter ACTH-provokation sågs hos 5 av 32 patienter (15,6%) efter 4 veckors behandling och hos 2 av 11 patienter (18,2%) som fortsatte behandlingen till 8 veckor. Kortisolnivåerna i serum var normala hos alla 60 minuter efter ACTH-provokation. Ingen ändring av kalciummetabolismen sågs hos dessa patienter. Angående hämning av samspelet mellan hypotalamus, hypofys och binjurar (HPA), så innehåller denna studie därför vissa bevis för att mycket höga doser av Daivobet gel och salva kan ha en svag effekt på HPA-axeln.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från Daivobet salva är mindre än 1% av administrerad dos (2,5 g) när den appliceras på normal hud (625 cm<sup>2</sup>) under 12 timmar. Applicering på psoriasisplack och under ocklusionsförband kan öka absorptionen av topikala kortikosteroider. Absorptionen genom skadad hud är cirka 24%.

Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva innehållsämnen – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och i stor utsträckning. Proteinbindningsgraden är cirka 64%. Halveringstiden i plasma efter intravenös injektion anges till 5–6 timmar. På grund av en depoteffekt i huden så pågår elimineringen efter dermal applikation under flera dagar. Betametason metaboliseras till glukuronid och sulfatestrar, främst i levern men även i njurarna. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol respektive betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Kalcipotriol och betametasondipropionat var under detektionsgränsen vid analys av blodprover från 34 patienter som behandlades för utbredd psoriasis i både hårbotten och på kroppen under 4 eller 8 veckor med både Daivobet gel och Daivobet salva. En metabolit av kalcipotriol och en metabolit av betametasondipropionat var kvantifierbara hos några av patienterna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomsplatt, skelettmisbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av antalet överlevande nyfödda, viktminskning samt sämre viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie med kalcipotriol på möss visade inte några särskilda risker för människa.

Fotokarcinogenitetsstudier på möss antyder att kalcipotriol kan förstärka effekten av UV-strålning och inducera hudtumörer.

Inga karcinogenitets- eller fotokarcinogenitetsstudier har genomförts med betametasondipropionat.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Paraffin, flytande  
Polyoxipropen-15-stearyleter  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
Vitt vaselin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet i bruten förpackning: 1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/epoxyfenol tub med skruvkork av polyeten.  
Tubstorlekar: 3 (prov), 15, 30, 60, 100 och 120 g.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

[Kompletteras nationellt]

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram gel innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjälpämne: 160 mikrogram butylhydroxitoluen/gram gel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

En nästan klar, färglös till svagt benvit gel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av psoriasis i hårbotten hos vuxna. Lokal behandling av mild till måttlig plack psoriasis vulgaris hos vuxna på andra områden än i hårbotten.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Daivobet gel appliceras på angripna hudområden en gång dagligen. Rekommenderad behandlingstid är 4 veckor för psoriasis i hårbotten och 8 veckor för övriga hudområden. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter denna period, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden medicinsk övervakning.

Vid användning av läkemedel innehållande kalcipotriol bör den maximala dagliga dosen inte överstiga 15 g. Den andel av kroppsytan som behandlas med läkemedel innehållande kalcipotriol bör inte överskrida 30% (se avsnitt 4.4).

#### *Vid behandling av hårbotten*

Alla angripna hudområden i hårbotten kan behandlas med Daivobet gel. Vanligtvis räcker mellan 1 g och 4 g per dag för behandling av hårbotten (4 g motsvarar en tesked).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Säkerheten och effekten av Daivobet gel hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

#### Pediatriska patienter

Säkerheten och effekten av Daivobet gel vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Flaskan omskakas före användning och Daivobet gel appliceras på det angripna området. Daivobet gel ska inte appliceras direkt i ansiktet eller ögonen. Händerna tvättas efter användning. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha, bada, eller vid behandling av hårbotten, tvätta håret omedelbart efter application av Daivobet gel. Daivobet gel bör vara kvar på huden under natten eller under dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne.

Daivobet gel är kontraindicerad vid erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriod är Daivobet gel kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen.

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet gel kontraindicerat vid följande tillstånd:

Virusinfektioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos eller syfilis, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår, skador, perianal och genital pruritus.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Effekter på endokrina systemet

Daivobet gel innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäckts i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus, kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption. Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en studie av patienter med omfattande psoriasis i både hårbotten och på kroppen och som behandlades med höga doser Daivobet gel (i hårbotten) och höga doser Daivobet salva (på kroppen), fann man hos 5 av 32 patienter efter 4 veckors behandling en marginell sänkning av kortisolsvaret efter provokation med adenokortikotropt hormon (ACTH) (se avsnitt 5.1).

#### Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol kan hyperkalcemi uppkomma om den maximala dagliga dosen (15 g) överskrids. Serumkalcium normaliseras emellertid snabbt när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om relevanta rekommendationer för behandling med kalcipotriol följs. Behandling av mer än 30% av kroppsytan ska undvikas (se avsnitt 4.2).

#### Lokala biverkningar

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden. Mindre vanliga lokala biverkningar (såsom irritation i ögon eller ansiktshud) har observerats när läkemedlet av misstag kommit i kontakt med ansikte, ögon eller bindhinnor (se avsnitt 4.8 och 5.1). Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika kontakt med och oavsiktlig överföring till ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applikation för att undvika oavsiktlig överföring till dessa ytor.

#### Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas.

#### Utsättning av behandling



Vid avslutande av psoriasisbehandling med lokala kortikosteroider kan det föreligga risk för generaliserad pustulös psoriasis eller rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

#### Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar av kortikosteroid. Behandlingen bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

#### Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Daivobet gel vid guttat psoriasis.

#### Samtidig behandling och UV-exponering

Daivobet salva för psoriasis på kroppen har använts i kombination med Daivobet gel för psoriasis i hårbotten, men det finns ingen erfarenhet av kombinationen av Daivobet med andra lokalt verkande psoriasisprodukter på samma behandlingsyta, andra läkemedel mot psoriasis som administreras systemiskt eller med ljusterapi.

Läkare rekommenderas att råda patienten att under behandling med Daivobet gel begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus. Lokalbehandling med kalcipotriol ska endast användas tillsammans med UV-bestrålning om läkare och patient anser att det potentiella värdet av en sådan behandling uppväger eventuella risker (se avsnitt 5.3).

#### Biverkningar av hjälpämnen

Daivobet gel innehåller butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Daivobet gel saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ett flertal epidemiologiska studier har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Daivobet gel ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

#### Amning

Betametason passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Daivobet gel till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Daivobet på bröstet under amningsperioden.

#### Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Daivobet gel har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Det kliniska prövningsprogrammet för Daivobet gel har hittills omfattat fler än 4 700 patienter varav mer än 2 100 har behandlats med Daivobet gel. Cirka 8% av de patienter som behandlats med Daivobet gel har upplevt någon icke allvarlig biverkan.

Dessa biverkningar är vanligen milda och omfattar huvudsakligen olika hudreaktioner, varav klåda är den vanligaste.

Baserat på data från kliniska studier och användning efter marknadsföringen är följande biverkningar listade för Daivobet gel.

Biverkningarna är ordnade enligt MedDRA System Organ Class och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Följande terminologi har använts för att klassificera biverkningarnas frekvenser:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga	Ögonirritation
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Pruritus
Mindre vanliga	Exacerbation av psoriasis Hudsveda Hudsmärta eller irritation Follikulit Dermatit Erytem Akne Torr hud Utslag Pustulösa utslag

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol och betametason var för sig:

### Kalcipotriol

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, eksem, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem. Systemeffekter efter lokal applikation kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciumiuri (se avsnitt 4.4).

### Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier. Vid behandling av psoriasis kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applikation av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämmning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, inverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framförallt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora ytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

#### **4.9 Överdoser**

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket snabbt normaliseras när behandlingen avbryts.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symtomatisk behandling indicerad.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

Det har rapporterats att p.g.a. felanvändning har en patient med omfattande erythroderm psoriasis, som behandlades med 240 g Daivobet salva per vecka (motsvarande en daglig dos på cirka 34 g) under 5 månader (rekommenderad maximal daglig dos 15 g), utvecklat Cushing's syndrom och pustulös psoriasis efter att plötsligt ha avbrutit behandlingen.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, Kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Kalcipotriol är en D-vitaminanalog. In vitro data antyder att kalcipotriol inducerar differentieringen och hämmar proliferationen av keratinocyter. Detta antas vara bakgrunden till dess effekt vid psoriasis.

Liksom övriga topikala kortikosteroider har betametasondipropionat antiinflammatoriska, klådstillande, kärlsammandragande och immunosuppressiva egenskaper, dock utan att bota underliggande sjukdom. Genom ocklusion kan effekten förstärkas på grund av ökad penetration av stratum corneum. Biverkningsfrekvensen ökar på grund av detta. Mekanismen för lokala steroiders allmänna anti-inflammatoriska effekt är oklar.

Binjurens gensvar på ACTH bestämdes genom mätning av kortisolnivåer i serum hos patienter med både omfattande psoriasis i hårbotten och på kroppen efter kombinationsbehandling med upp till 106 g/vecka av Daivobet gel och Daivobet salva. En marginell sänkning av kortisolsvaret 30 minuter efter ACTH-provokation sågs hos 5 av 32 patienter (15,6%) efter 4 veckors behandling och hos 2 av 11 patienter (18,2%) som fortsatte behandlingen till 8 veckor. Kortisolnivåerna i serum var normala hos alla 60 minuter efter ACTH-provokation. Ingen ändring av kalciummetabolismen sågs hos dessa patienter. Angående hämmning av samspelet mellan hypotalamus, hypofys och binjuror (HPA), så innehåller denna studie därför vissa bevis för att mycket höga doser av Daivobet gel och salva kan ha en svag effekt på HPA-axeln.

Effektiviteten av behandling med Daivobet gel en gång dagligen undersöktes i två randomiserade dubbelblindade kliniska studier under 8 veckor, totalt omfattande mer än 2 900 patienter med minst lätt psoriasis i hårbotten enligt Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Jämförelse gjordes med behandling en gång dagligen med betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och (i en av studierna) enbart gelvehikeln. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symptom vid 8 veckor enligt IGA) visade att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten. Resultat av hur snabbt effekten sätter in visade också att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än jämförelsepreparaten, baserat på liknande data registrerade efter två veckors behandling.

% av patienterna med ingen eller mycket mild sjukdom	Daivobet gel (n=1 108)	Betametason-dipropionat (n=1 118)	Kalcipotriol (n=558)	Gel vehikel (n=136)
vecka 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
vecka 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

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

Effektiviteten av behandling med Daivobet gel på andra områden av kroppen än hårbotten undersöktes i en randomiserad, dubbelblind klinisk studie under 8 veckor, omfattande 296 patienter med minst mild eller måttlig psoriasis vulgaris enligt IGA. Jämförelsepreparat var betametasondipropionat i gelvehikeln, kalcipotriol i gelvehikeln och enbart gelvehikeln, alla med dosering en gång dagligen. Primärt responskriterium var kontrollerad sjukdom enligt IGA vid vecka 4 och vecka 8. Kontrollerad sjukdom definierades som ”inga symtom” eller ”mycket lätta symtom” för patienter med måttlig sjukdom vid studiestart eller ”inga symtom” för patienter med mild sjukdom vid studiestart. Procentuella skillnaden i Psoriasis Severity and Area Index (PASI) från studiestart till vecka 4 och vecka 8 var sekundära responskriterier.

% av patienterna med kontrollerad sjukdom	Daivobet gel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
vecka 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

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

Minskning av PASI i medelprocent (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betametason-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
vecka 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

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

I en annan randomiserad investigator-blindad klinisk studie med 312 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten enligt IGA, undersöktes användning av Daivobet gel en gång dagligen jämfört med Daivonex lösning för hårbotten två gånger dagligen under 8 veckor. Resultat för det primära responskriteriet (inga eller mycket lätta symtom vid 8 veckor enligt IGA) visade att Daivobet gel var statistiskt signifikant mer effektivt än Daivonex lösning för hårbotten.

% av patienterna med ingen eller mycket mild sjukdom	Daivobet gel (n=207)	Daivonex lösning för hårbotten (n=105)
vecka 8	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

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

I en randomiserad, dubbel-blind klinisk långtidsstudie med 873 patienter som hade minst måttlig psoriasis i hårbotten (enligt IGA), undersöktes användning av Daivobet gel jämfört med kalcipotriol i gelvehikeln. Båda behandlingarna användes en gång dagligen och kunde under 52 veckor upprepas vid behov. Biverkningar som kunde relateras till långtidsanvändning av kortikosteroider i hårbotten bedömdes av en oberoende, blindad panel med dermatologer. Man fann ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna i andelen patienter som upplevde biverkningar (2,6% i Daivobet gel gruppen och 3,0% i kalcipotriolgruppen; P=0,73). Inga fall av hudatrofi rapporterades.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen för kalcipotriol och betametasondipropionat vid lokal applikation av Daivobet gel är jämförbar med Daivobet salva hos råtta och minigris. Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från beredningsformen Daivobet salva är mindre än 1% av administrerad dos (2,5 g) när den appliceras på normal hud (625 cm<sup>2</sup>) under 12 timmar. Applicering på psoriasisplack och under ocklusionsförband kan öka absorptionen av topikala kortikosteroider. Absorptionen genom skadad hud är cirka 24%.

Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva innehållsämnen – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och i stor utsträckning. Proteinbindningsgraden är cirka 64%. Halveringstiden i plasma efter intravenös injektion anges till 5–6 timmar. På grund av en depoteffekt i huden så pågår elimineringen efter dermal applikation under flera dagar. Betametason metaboliseras till glukuronid och sulfatestrar, främst i levern men även i njurarna. Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol respektive betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Kalcipotriol och betametasondipropionat var under detektionsgränsen vid analys av blodprover från 34 patienter som behandlades för utbredd psoriasis i både hårbotten och på kroppen under 4 eller 8 veckor med både Daivobet gel och Daivobet salva. En metabolit av kalcipotriol och en metabolit av betametasondipropionat var kvantifierbara hos några av patienterna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomspalt, skelettmisbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av antalet överlevande nyfödda, viktminskning samt sämre viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

En dermatologisk karcinogenitetsstudie med kalcipotriol på möss visade inte några särskilda risker för människa.

Fotokarcinogenitetsstudier på möss antyder att kalcipotriol kan förstärka effekten av UV-strålning och inducera hudtumörer.

Inga karcinogenitets- eller fotokarcinogenitetsstudier har genomförts med betametasondipropionat.

Vid hudirritationstester på kanin orsakade Daivobet gel mild till måttlig hudirritation och lätt övergående ögonirritation.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Paraffin, flytande  
Polyoxipropen-15-stearyleter  
Hydrerad ricinolja  
Butylhydroxitoluen (E321)  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Bruten förpackning: 3 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flaskor av HD-polyeten med pip av LD-polyeten och skruvkork av HD-polyeten. Flaskorna är förpackade i kartonger.

Förpackningsstorlekar: 15, 30, 60 och 2 x 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

[Kompletteras nationellt]

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

## **MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Daivobet salva i tuber med 15 g, 30 g, 60 g, 100 g eller 120 g

Texten på ytterförpackning (kartong) och innerförpackning (tub) är densamma, utom där det anges gälla kartong respektive tub.

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

[Kompletteras nationellt]

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

kalcipotriol + betametason

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 gram salva innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga hjälpämnen:

Flytande paraffin, all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol, polyoxipropen-15-stearyleter, vitt vaselin

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Salva

Förpackningsstorlekar:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För utvärtes bruk.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.



**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kartong: Hållbarhet i bruten förpackning: 1 år

Kartong: Förpackningen bruten den: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

[Kompletteras nationellt]

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kartong för förpackningsstorlekar 15 g, 30 g, 60 g, 100 g eller 120 g:

[Kompletteras nationellt]

Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Daivobet salva i tuber med 3 g

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

[Kompletteras nationellt]

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

kalcipotriol + betametason

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 gram salva innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga hjälpämnen:

Flytande paraffin, all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol, polyoxypropen-15-stearyleter, vitt vaselin

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Salva

Förpackningsstorlekar:

3 g

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För utvärtes bruk

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i bruten förpackning: 1 år

Förpackningen bruten den: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

[Kompletteras nationellt]

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kartong för förpackningsstorlek 3 g:

[Kompletteras nationellt]

Daivobet salva

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR,  
TUB**

**Daivobet salva i tuber med 3 g**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

[Kompletteras nationellt]

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

calcipotriol + betametason

För utvärtes bruk

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

[Kompletteras nationellt]

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Daivobet gel i 15 g, 30 g och 60 g flaskor

Texten på ytterförpackning (kartong) och innerförpackning (flaska) är densamma, utom där det anges gälla kartong respektive flaska.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

[Kompletteras nationellt]

Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

kalcipotriol + betametason

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 gram gel innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga hjälpämnen:

Flytande paraffin, polyoxipropenn-15-stearyleter, hydrerad ricinolja, butylhydroxitoluen (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel

Text på flaska:

15 g

30 g

60 g

Text på kartong:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (gäller för förpackning innehållande två 60 g flaskor)

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Omskakas före användning.

Undvik kontakt med ansikte och ögon.

Tvätta händerna efter användning.

Läs bipacksedeln före användning.

För utvärtes bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Text på flaska: Lot/EXP – se flaskans botten.  
Öppnad förpackning används inom 3 månader.

Text på kartong: Lot/EXP – se kartongens botten.  
Öppnad förpackning används inom 3 månader.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Text på flaska: Lot/EXP – se flaskans botten.

Text på kartong: Lot/EXP – se kartongens botten.

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

[Kompletteras nationellt]

**15. BRUKSANVISNING**

## 16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

Text på kartong: Daivobet gel

## **BIPACKSEDEL**



## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salva

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

kalcipotriol, betametason

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel:

1. Vad Daivobet är och vad det används för
2. Innan du använder Daivobet
3. Hur du använder Daivobet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daivobet ska förvaras
6. Övriga upplysningar

### 1. VAD DAIVOBET ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Daivobet salva används för lokal behandling av plack-psoriasis (psoriasis vulgaris) hos vuxna. Psoriasis orsakas av att dina hudceller nybildas alldeles för snabbt. Detta orsakar rodnad, fjällning och att hudens tjocklek ökar.

Daivobet salva innehåller kalcipotriol och betametason. Kalcipotriol hjälper till att normalisera hudcellernas tillväxthastighet och betametason lindrar inflammation.

### 2. INNAN DU ANVÄNDER DAIVOBET

#### Använd inte Daivobet

- Om du är allergisk (överkänslig) mot kalcipotriol, betametason eller något av de övriga innehållsämnen i Daivobet
- Om du har någon störning i kroppens kalciumomsättning (fråga din läkare)
- Om du har vissa typer av psoriasis: Dessa är erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis (fråga din läkare).

Eftersom Daivobet innehåller en stark steroid, använd INTE salvan på hud med

- infektioner orsakade av virus (t.ex. herpes eller vattenkoppor)
- infektioner orsakade av svamp (t.ex. fotsvamp eller ringorm)
- infektioner orsakade av bakterier
- infektioner orsakade av parasiter (t.ex. skabb)
- tuberkulos (TB) eller syfilis
- perioral dermatit (röda utslag runt munnen)
- tunn hud, kärlskörhet, hudstrimmor
- iktyos (torr, fiskfjällsliknande hud)
- akne (finnar)
- rosacea (häftigt blossande eller rodnad hud i ansiktet)
- sårig eller skadad hud
- klåda vid anus (ändtarmsöppningen) eller genitalierna (könsorganen).

### **Var särskilt försiktig med Daivobet**

Innan du använder denna produkt, tala om för din läkare/sjuksköterska/apotekspersonal om

- du använder andra mediciner innehållande kortikosteroider, eftersom du kan få biverkningar
- du har använt denna medicin under lång tid och planerar att sluta (eftersom det finns en risk att din psoriasis kommer att bli värre eller ”flamma upp” om du plötsligt slutar använda steroider)
- du har diabetes mellitus (sockersjuka), eftersom din blodsockernivå kan påverkas av steroiden
- din hud blir infekterad, eftersom du kan behöva avbryta din behandling
- du har en speciell typ av psoriasis, s. k. guttat psoriasis
- du har en allvarlig lever- eller njursjukdom.

### Särskild försiktighet

- Undvik användning på mer än 30% av din kropp eller användning av mer än 15 gram per dag
- Undvik användning under bandage eller täckande förband, eftersom det ökar upptaget av steroiden
- Undvik användning på stora ytor skadad hud eller i hudveck (ljumskar, armhålor, under bröstet), eftersom det ökar upptaget av steroiden
- Undvik användning i ansiktet eller i underlivet, eftersom dessa områden är mycket känsliga för steroider
- Undvik överdriven solning, överdriven användning av solarium eller andra former av ljusbehandling.

### **Barn**

Daivobet rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet och amning**

Använd inte Daivobet om du är gravid (eller skulle kunna vara gravid) eller ammar utan att rådfråga din läkare först. Om din läkare anser att du kan amma, var försiktig och smörj inte Daivobet på bröstet.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Denna medicin bör inte ha någon påverkan på din förmåga att köra bil eller att använda maskiner.

## **3. HUR DU ANVÄNDER DAIVOBET**

Använd alltid Daivobet enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur Daivobet ska användas: För utvärtes bruk.

### Bruksanvisning

- Använd endast på områden som är angripna av psoriasis och ej på frisk hud
- Avlägsna korken och kontrollera att tubens förseglingen inte är bruten innan du använder salva första gången
- Använd spetsen på baksidan av korken för att bryta förseglingen
- Pressa ut salvan på ett rent finger
- Smörj försiktigt in huden så att det angripna området täcks tills det mesta av salvan har absorberats av huden
- Använd inte bandage, täckande skydd eller insvepning på det behandlade hudområdet

- Tvätta händerna noggrant efter användning av Daivobet (såvida du inte använder salvan för att behandla psoriasis på händerna) för att undvika oavsiktlig kontakt med andra delar av kroppen (speciellt ansikte, hårbotten, mun och ögon)
- Var inte orolig om salvan av misstag kommer i kontakt med frisk hud i närheten av psoriasisfläckarna, utan torka bort överskottet om det sprider sig för långt
- För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Daivobet salva.
- Undvik att salvan efter applicering kommer i kontakt med textilier som lätt fläckas av fett (t.ex. siden).

#### Behandlingstid

- Använd salvan en gång dagligen, det kan vara mest praktiskt på kvällen
- Rekommenderad initial behandlingstid är 4 veckor men din läkare kan ordinera annan behandlingstid
- Din läkare kan ordinera upprepad behandling
- Använd högst 15 gram per dag.

Om du använder några andra läkemedel innehållande kalcipotriol, ska den totala mängden läkemedel som innehåller kalcipotriol inte överstiga 15 gram per dag och den behandlade ytan ska inte överstiga 30% av den totala kroppsytan.

#### **Vad kan jag förvänta mig när jag använder Daivobet?**

De flesta patienter ser tydlig effekt efter 2 veckors behandling, även om deras psoriasis inte har försvunnit helt.

#### **Om du har använt för stor mängd av Daivobet**

Kontakta din läkare om du har använt mer än 15 gram under en dag.

Överdriven, långvarig användning av Daivobet kan orsaka problem med blodets kalciumvärde, vilket vanligtvis normaliseras när behandlingen upphör.

Din läkare kan behöva ta blodprov för att utesluta problem med förhöjt kalciumvärde i blodet orsakat av användning av för stor mängd salva.

Överdriven, långvarig användning kan även orsaka att binjurarna inte fungerar normalt (binjurarna sitter nära njurarna och producerar hormoner).

#### **Om du har glömt att använda Daivobet**

Ta inte dubbel dos för att kompensera glömd dos.

#### **Om du slutar använda Daivobet**

Behandlingen med Daivobet ska avbrytas enligt läkarens instruktioner. Det kan vara nödvändigt att trappa ner behandlingen stegvis, speciellt om du använt salvan under lång tid.

Om du har ytterligare frågor om användningen av denna produkt, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Daivobet orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Cirka 1 av 10 användare beräknas kunna få någon biverkan men de flesta av dessa är lätta och övergående hudreaktioner på applikationsstället.

#### Allvarliga biverkningar

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats för Daivobet  
Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Förvärring av din psoriasis. Om din psoriasis blir sämre, informera din läkare så snart som möjligt.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare)

- Pustulös psoriasis kan förekomma (röda hudfläckar med gulaktiga, varfyllda blåsor, vanligen på händer eller fötter). Om detta inträffar, avbryt behandlingen med Daivobet och informera din läkare snarast möjligt.

Vissa allvarliga biverkningar kan förekomma vid behandling med betametason (en stark steroid), som är ett av innehållsämnen i Daivobet. Informera din läkare så snart som möjligt om du får någon allvarlig biverkan:

- Dina binjurar kan sluta fungera normalt. Symtom är trötthet, depression och oro
- Katarakt (symtom är suddig eller dimmig syn, försämrat mörkerseende och ljuskänslighet) eller ökat tryck inuti ögat (symtom är ögonsmärta, röda ögon, försämrad eller suddig syn)
- Infektioner (eftersom ditt immunförsvar som bekämpar infektioner kan hämmas eller försvagas)
- Påverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus (om du har diabetes kan du uppleva svängningar i blodssockret).

Dessa biverkningar förekommer troligen oftare efter långtidsanvändning, användning i hudveck (t.ex. ljumskar, armhålor eller under bröstet), vid användning under bandage eller förband eller vid behandling av stora hudytor.

Allvarliga biverkningar som kan orsakas av kalcipotriol

- Allergiska reaktioner med djup svullnad av ansikte eller andra delar av kroppen såsom händer eller fötter. Svullnad av mun eller svalg och andningssvårigheter kan förekomma. Om du upplever någon allergisk reaktion, avbryt behandlingen och kontakta omedelbart din läkare eller uppsök akutmottagningen vid närmaste sjukhus.
- Behandling med denna salva kan orsaka förhöjda kalciumvärden i blod eller urin (vanligen när för stor mängd salva har använts). Symtom på förhöjt kalciumvärde i blodet är skelettsmärta, förstoppning, dålig aptit, illamående och kräkning. Detta kan vara allvarligt och du bör omedelbart kontakta din läkare. Värdena normaliseras emellertid när behandlingen avbryts.

#### Mindre allvarliga biverkningar

Följande mindre allvarliga biverkningar har rapporterats för Daivobet. Om någon av dem finns kvar under lång tid eller orsakar problem, informera din läkare eller sjuksköterska.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- Klåda
- Utslag
- Sveda

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Hudsmärta och hudirritation
- Utslag med hudinflammation (dermatit)
- Hudrodnad p.g.a. vidgning av perifera blodkärl (erytem)
- Inflammation eller svullnad i hårsäck (follikulit)
- Förändrad hudfärg i området som du behandlat med salva

Ingen känd frekvens

- Återfall: Förvärring av psoriasis/symtom efter avslutad behandling

Mindre allvarliga biverkningar vid användning av betametason kan vara någon av följande. Du bör informera din läkare så snart som möjligt om du upplever någon av dem.

- Hudförtunning
- Framträdande kärl under huden eller strimmor i huden
- Förändrad hårväxt
- Röda utslag kring munnen (perioral dermatit)
- Inflammade eller svullna hudutslag (allergisk kontaktdermatit)

- Glansiga bruna geléfyllda bulor (kolloidala milier)
- Ljusare hudfärg (förlust av hudens pigment).

Andra mindre allvarliga biverkningar som kan orsakas av kalcipotriol är

- Torr hud
- Ljuskänslighet som kan ge utslag har också rapporterats
- Eksem.

Informera din läkare om du under behandlingen upplever något av ovanstående symtom eller någon annan förändring i ditt hälsotillstånd.

Om någon biverkan blir värre eller om du upplever någon biverkan som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

## 5. HUR DAIVOBET SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Daivobet före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP (Utgångsdatum). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C .
- Tuben ska kasseras 1 år efter att den öppnats första gången. Anteckna datum då tuben öppnades på angiven plats på kartongen.

Mediciner ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är:

Kalcipotriol och betametason.

1 gram salva innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionate).

Övriga innehållsämnen är:

- flytande paraffin
- all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol
- polyoxipropen-15-stearyleter
- vitt vaselin.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Daivobet salva är en benvit/gul salva förpackad i aluminium/epoxyfenol tub med skruvkork av polyeten.

Förpackningsstorlekar: 15, 30, 60, 100 och 120 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavaren av godkännande för försäljning är:

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Tillverkaren är:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel road, Dublin 12, Irland

För ytterligare information om detta läkemedel, kontakta den lokala representanten för innehavaren av godkännande för försäljning:  
[Kompletteras nationellt]

**Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:**  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**Denna bipacksedel godkändes senast {YYYY-MM-DD}.**  
[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet}  
hemsida

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Daivobet och associerade namn (se bilaga I) 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

kalcipotriol + betametason

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel:

1. Vad Daivobet är och vad det används för
2. Innan du använder Daivobet
3. Hur du använder Daivobet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daivobet ska förvaras
6. Övriga upplysningar

### 1. VAD DAIVOBET ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Daivobet används för lokal behandling av psoriasis i hårbotten hos vuxna och på andra hudområden för behandling av mild till måttlig psoriasis av placktyp (psoriasis vulgaris) hos vuxna. Psoriasis orsakas av att dina hudceller nybildas alldeles för snabbt. Detta orsakar rodnad, fjällning och att hudens tjocklek ökar.

Daivobet innehåller kalcipotriol och betametason. Kalcipotriol hjälper till att normalisera hudcellernas tillväxthastighet och betametason lindrar inflammation.

### 2. INNAN DU ANVÄNDER DAIVOBET

#### Använd inte Daivobet

- Om du är allergisk (överkänslig) mot kalcipotriol, betametason eller något av de övriga innehållsämnen i Daivobet
- Om du har någon störning i kroppens kalciumomsättning (fråga din läkare)
- Om du har vissa typer av psoriasis: Dessa är erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis (fråga din läkare).

Eftersom Daivobet innehåller en stark steroid, använd INTE gelen på hud med

- infektioner orsakade av virus (t.ex. herpes eller vattenkoppor)
- infektioner orsakade av svamp (t.ex. fotsvamp eller ringorm)
- infektioner orsakade av bakterier
- infektioner orsakade av parasiter (t.ex. skabb)
- tuberkulos (TB) eller syfilis
- perioral dermatit (röda utslag runt munnen)
- tunn hud, känslighet, hudstrimmor
- iktyos (torr, fiskfjällsliknande hud)
- akne (finnar)
- rosacea (häftigt blossande eller rodnad hud i ansiktet)
- sårig eller skadad hud

- klåda vid anus (ändtarmsöppningen) eller genitalierna (könsorganen).

### **Var särskilt försiktig med Daivobet**

Innan du använder denna produkt, tala om för din läkare/sjuksköterska/apotekspersonal om

- du använder andra mediciner innehållande kortikosteroider, eftersom du kan få biverkningar
- du har använt denna medicin under lång tid och planerar att sluta (eftersom det finns en risk att din psoriasis kommer att bli värre eller ”flamma upp” om du plötsligt slutar använda steroider)
- du har diabetes mellitus (sockersjuka), eftersom din blodsockernivå kan påverkas av steroiden
- din hud blir infekterad, eftersom du kan behöva avbryta din behandling
- du har en speciell typ av psoriasis, s. k. guttat psoriasis
- du har en allvarlig lever- eller njursjukdom.

### Särskild försiktighet

- Undvik användning på mer än 30% av din kropp eller användning av mer än 15 gram per dag
- Undvik användning under badmössa, bandage eller täckande förband, eftersom det ökar upptaget av steroiden
- Undvik användning på stora ytor skadad hud eller i hudveck (ljumskar, armhålor, under bröstet), eftersom det ökar upptaget av steroiden
- Undvik användning i ansiktet eller i underlivet, eftersom dessa områden är mycket känsliga för steroider
- Undvik överdriven solning, överdriven användning av solarium eller andra former av ljusbehandling.

### **Barn**

Daivobet rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet och amning**

Använd inte Daivobet om du är gravid (eller skulle kunna vara gravid) eller ammar utan att rådfråga din läkare först. Om din läkare anser att du kan amma, var försiktig och smörj inte Daivobet på bröstet.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Denna medicin bör inte ha någon påverkan på din förmåga att köra bil eller att använda maskiner.

### **Viktig information om något innehållsämne i Daivobet**

Daivobet innehåller butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktexem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

## **3. HUR DU ANVÄNDER DAIVOBET**

Använd alltid Daivobet enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur Daivobet ska användas: För utvärtes bruk.

### Bruksanvisning

- Använd endast på områden som är angripna av psoriasis och ej på frisk hud
- Skaka flaskan före användning och avlägsna korken



- Pressa ut gelen på ett rent finger eller direkt på det område som är angripet av psoriasis. Smörj in Daivobet på psoriasisfläckarna och massera försiktigt med fingertopparna tills området som är angripet av psoriasis är täckt av ett tunt lager gel
- Använd inte bandage, täckande skydd eller insvepning på det behandlade hudområdet
- Tvätta händerna noggrant efter användning av Daivobet gel för att undvika oavsiktlig kontakt med andra delar av kroppen (speciellt ansikte, mun och ögon)
- Var inte orolig om gelen av misstag kommer i kontakt med frisk hud i närheten av psoriasisfläckarna, utan torka bort överskottet om det sprider sig för långt
- För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Daivobet gel
- Undvik att gelen efter applicering kommer i kontakt med textilier som lätt fläckas av fett (t.ex. siden).

#### Om du har psoriasis i hårbotten

- Innan Daivobet appliceras i hårbotten, kammars håret igenom för att avlägsna lösa fjäll. Luta huvudet bakåt för att undvika att Daivobet rinner ner i ansiktet. Det kan underlätta att bena håret innan Daivobet används. Smörj in Daivobet på psoriasisfläckarna och massera försiktigt med fingertopparna
- Vanligtvis räcker 1–4 g per dag för behandling av hårbotten (4 g motsvarar en tesked)
- Det är inte nödvändigt att tvätta håret före applikation av Daivobet
- För att få bästa effekt bör håret inte tvättas direkt efter applikation av Daivobet. Låt Daivobet sitta kvar i hårbotten under natten eller under dagen.

#### Behandlingstid

- Använd gelen en gång dagligen, det kan vara mest praktiskt på kvällen
- Rekommenderad initial behandlingstid är 4 veckor för hårbotten och 8 veckor för övriga områden
- Din läkare kan ordinera annan behandlingstid
- Din läkare kan ordinera upprepad behandling
- Använd högst 15 gram per dag.

Om du använder några andra läkemedel innehållande kalcipotriol, ska den totala mängden läkemedel som innehåller kalcipotriol inte överstiga 15 gram per dag och den behandlade ytan ska inte överstiga 30% av den totala kroppsytan.

#### **Vad kan jag förvänta mig när jag använder Daivobet?**

De flesta patienter ser tydlig effekt efter 2 veckors behandling, även om deras psoriasis inte har försvunnit helt.

#### **Om du har använt för stor mängd av Daivobet**

Kontakta din läkare om du har använt mer än 15 gram under en dag.

Överdriven, långvarig användning av Daivobet kan orsaka problem med blodets kalciumvärde, vilket vanligtvis normaliseras när behandlingen upphör.

Din läkare kan behöva ta blodprov för att utesluta problem med förhöjt kalciumvärde i blodet orsakat av användning av för stor mängd gel.

Överdriven, långvarig användning kan även orsaka att binjurarna inte fungerar normalt (binjurarna sitter nära njurarna och producerar hormoner).

#### **Om du har glömt att använda Daivobet**

Ta inte dubbel dos för att kompensera glömd dos.

#### **Om du slutar använda Daivobet**

Behandlingen med Daivobet ska avbrytas enligt läkarens instruktioner. Det kan vara nödvändigt att trappa ner behandlingen stegvis, speciellt om du använt gelen under lång tid.

Om du har ytterligare frågor om användningen av denna produkt, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

#### **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Daivobet orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Cirka 1 av 12 patienter som behandlas med Daivobet gel beräknas få någon biverkan. De flesta av dessa biverkningar är reaktioner på applikationsstället.

##### Allvarliga biverkningar

Kontakta din läkare/sjuksköterska omedelbart eller så snart som möjligt om något av följande inträffar. Du kan behöva avbryta behandlingen.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats för Daivobet

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Förvärring av din psoriasis. Om din psoriasis blir sämre, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Vissa allvarliga biverkningar kan förekomma vid behandling med betametason (en stark steroid), som är ett av innehållsämnen i Daivobet. Informera din läkare så snart som möjligt om du får någon allvarlig biverkan. Dessa biverkningar är vanligare vid långtidsanvändning eller vid användning under täckande förband.

Sådana allvarliga biverkningar kan vara:

- Dina binjurar kan sluta fungera normalt. Symtom är trötthet, depression och oro
- Katarakt (symtom är suddig eller dimmig syn, försämrat mörkerseende och ljuskänslighet) eller ökat tryck inuti ögat (symtom är ögonsmärta, röda ögon, försämrad eller suddig syn)
- Infektioner (eftersom ditt immunförsvar som bekämpar infektioner kan hämmas eller försvagas)
- Pustulös psoriasis (röda hudfläckar med gulaktiga, varfyllda blåsor, vanligen på händer eller fötter). Om detta inträffar, avbryt behandlingen och kontakta din läkare snarast möjligt
- Påverkan på den metaboliska kontrollen av diabetes mellitus (om du har diabetes kan du uppleva svängningar i blodssockret).

Allvarliga biverkningar som kan orsakas av kalcipotriol

- Allergiska reaktioner med djup svullnad av ansikte eller andra delar av kroppen såsom händer eller fötter. Svullnad av mun eller svalg och andningssvårigheter kan förekomma. Om du upplever någon allergisk reaktion, avbryt behandlingen och kontakta omedelbart din läkare eller uppsök akutmottagningen vid närmaste sjukhus
- Behandling med denna gel kan orsaka förhöjda kalciumvärden i blod eller urin (vanligen när för stor mängd gel har använts). Symtom på förhöjt kalciumvärde i blodet är skelettsmärta, förstoppning, dålig aptit, illamående och kräkning. Detta kan vara allvarligt och du bör omedelbart kontakta din läkare. Värdena normaliseras emellertid när behandlingen avbryts.

##### Mindre allvarliga biverkningar

Följande mindre allvarliga biverkningar har rapporterats för Daivobet

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- Klåda.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Ögonirritation
- Hudsveda
- Hudsmärta och hudirritation
- Inflammation eller svullnad i hårsäck (follikulit)
- Utslag med hudinflammation (dermatit)
- Hudrodnad p.g.a. vidgning av perifera blodkärl (erytem)
- Akne (finnar)

- Torr hud
- Utslag
- Utslag med blåsor.

Mindre allvarliga biverkningar vid användning av betametason under lång tid kan vara någon av följande och du bör kontakta din läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt om du upplever någon av dem

- Hudförtunning
- Framträdande kärl under huden eller strimmor i huden
- Förändrad hårväxt
- Röda utslag kring munnen (perioral dermatit)
- Inflammerade eller svullna hudutslag (allergisk kontaktdermatit)
- Glansiga bruna geléfyllda bulor (kolloidala milier)
- Ljusare hudfärg (förlust av hudens pigment).

Andra mindre allvarliga biverkningar som kan orsakas av kalcipotriol är

- Ljuskänslighet som kan ge utslag
- Ekskem.

Informera din läkare om du under behandlingen upplever något av ovanstående symtom eller någon annan förändring i ditt hälsotillstånd.

Om någon biverkan blir värre eller om du upplever någon biverkan som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

## 5. HUR DAIVOBET SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i skydd mot kyla. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Flaskan med eventuellt kvarvarande gel ska kasseras 3 månader efter att förpackningen brutits.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga på apoteket hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är:

Kalcipotriol och betametason.

1 gram gel innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionate).

Övriga innehållsämnen är:

- Flytande paraffin
- polyoxipropen-15-stearyleter
- hydrerad ricinolja
- butylhydroxitoluen (E321)
- all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Daivobet är en nästan klar, färglös till svagt benvit gel i flaskor av HD-polyeten med pip av LD-polyeten och skruvkork av av HD-polyeten.

Flaskorna är förpackade i kartonger.  
Förpackningsstorlekar: 15, 30, 60 och 2 x 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavaren av godkännande för försäljning är:

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Tillverkaren är:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danmark

För ytterligare information om detta läkemedel, kontakta den lokala representanten för innehavaren av godkännande för försäljning

[Kompletteras nationellt]

**Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**Denna bipacksedel godkändes senast {YYYY-MM-DD}.**

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida