

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

*Beredningsformen gel subventioneras endast för lokal behandling
av psoriasis i hårbotten.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Butylhydroxitoluen (E321) 160 mikrogram/gram gel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Gel.

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 administreringssätt

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.

Pediatrika patienter

Säkerheten och effekten av Daivobet gel vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data hos barn i åldern 12-17 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Daivobet gel ska inte appliceras direkt i ansiktet eller ögonen. 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.

Vid användning av applikator

Före första användningen av applikatorn måste patronen och applikatorhuvudet monteras. Efter grundning levererar varje hel aktivering 0,05 g Daivobet gel.

Daivobet gel appliceras på det påverkade området med hjälp av applikator.

Händerna bör tvättas efter användning om Daivobet gel fås på fingrarna.

Daivobet gel applikator åtföljs av bipacksedeln med detaljerade instruktioner för användning.

Vid användning av flaskan

Flaskan ska skakas före användning och Daivobet gel appliceras på det drabbade området.

Händerna bör tvättas efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Daivobet är kontraindicerad vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriod är Daivobet kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet 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, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

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 upptäcks i samband med systemisk kortikosteroid-behandling 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).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol kan hyperkalcemi uppkomma om den maximala dagliga dosen (15 g) överskrids. Serumkalcium normaliseras 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

Daivobet innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde måste därför undvikas.

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 (se avsnitt 4.3).

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 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 begränsad 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 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 ett hjälpämne, vilket 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 med Daivobet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Daivobet saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ett flertal epidemiologiska studier (med färre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Daivobet ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

Betametason passerar över i bröstmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjölk saknas. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Daivobet till ammande kvinnor.

Patienten ska informeras om att inte applicera Daivobet på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råtta med perorala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

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

Den estimerade frekvensen på biverkningar är baserade på poolade analyser av data från kliniska studier inkluderade efter-godkännandet utförda säkerhets studier och spontanrapporteringar.

Den mest frekvent rapporterade biverkningen under behandlingen är pruritus.

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudinfektion* Follikulit
Immunsystemet	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Överkänslighet
Ögon	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ögonirritation
Ingen känd frekvens	Dimsyn**
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pruritus
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem
* Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus hudinfektioner har rapporterats.	
** Se avsnitt 4.4.	
*** Olika typer av utslag som erytema utslag och pustulösa utslag har rapporterats.	
**** Tillfällig missfärgning av vitt eller grått hår, till en gulaktig färg, vid applikationsstället i hårbotten, har rapporterats.	
***** Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.	

	Utslag*** Akne Sveda i huden Hudirritation Torr hud
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hud striae Hud exfoliation
Ingen känd frekvens	Förändrad hårfärg****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Smärta vid applikationsstället*****
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Rebound-effekt
* Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus hudinfektioner har rapporterats. ** Se avsnitt 4.4. *** Olika typer av utslag som erytema utslag och pustulösa utslag har rapporterats. **** Tillfällig missfärgning av vitt eller grått hår, till en gulaktig färg, vid applikationsstället i hårbotten, har rapporterats. ***** Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.	

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 topikalt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiektasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och milier.

Vid behandling av psoriasis med topikala kortikosteroider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applikation av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämning 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).

Pediatrisk population

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan säkerhetsprofilen hos vuxenpopulationen och ungdomspopulationen har observerats. Totalt 216 ungdomar behandlades i tre öppna kliniska studier. Se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer om studierna

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket snabbt normaliseras när behandlingen avbryts. Symtomen av hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebark-funktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symptomatisk 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 under behandling och sedan 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 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.

Effektiviteten av behandling med Daivobet gel en gång dagligen undersöktes i två randomiserade dubbelblindade kliniska studier under 8 veckor, totalt omfattande mer än 2900 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=1108)	Betametaso n-dipropiona t (n=1118)	Kalcipotriol (n=558)	Gel vehikel (n=136)
vecka 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
vecka 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹
1) 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)	Betametaso n-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
vecka 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹
1) Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P<0,05)				

Minskning av PASI i medelprocent (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betametaso n-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
1) Statistiskt signifikant mindre effektivt än Daivobet gel (P<0,05)				

Minskning av PASI i medelprocent (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betametaso n-dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel vehikel (n=35)
vecka 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹
1) 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 symptom 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% ¹
1) 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.

Pediatrisk population

Hårbotten

Effekten på kalcium metabolismen studerades i två okontrollerade öppna 8-veckors studier omfattade 109 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten som använde upp till 69 g Daivobet gel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ATCH provokation mättes hos 30 patienter; en patient uppvisade minskat kortisol svar på ATCH provokation efter 4 veckors behandling, det var mildt utan kliniska manifestationer och reversibelt.

Hårbotten och kropp

Effekten på kalcium metabolismen studerades i en okontrollerad öppen 8-veckors studie omfattande 107 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten och på kroppen som använde upp till 114,2 g Daivobet gel per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ACTH provokation mättes hos 30 patienter; 5 patienter uppvisade minskat kortisol svar på ACTH provokation där 2 av 5 patienter enbart uppvisade knappt mätbara minskningar. 4 av patienterna uppvisade minskning efter 4 veckors behandling och 2 uppvisade

minskning efter 8 veckor inkluderat 1 patient som uppvisade en minskning vid båda perioderna. Dessa händelser var milda, utan kliniska manifestationer, och reversibla.

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 cm²) 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, skelettmissbildningar). 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 och en oral karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

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

En dermatologisk karcinogenitetsstudie på möss och en karcinogenitetsstudie på råttor visade inte några särskilda risker med betametasondipropionat för människa. Ingen fotokarcinogenitetsstudie 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-stearyleter

Hydrerad ricinolja

Butylhydroxitoluen (E321)

All-*rac*- α -tokoferol

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Flaska: Bruten förpackning: 6 månader.

Applikator: Bruten förpackning: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor: Flaskor av HD-polyeten med pip av LD-polyeten och skruvkork av HD-polyeten. Flaskorna är förpackade i kartonger. Förpackningsstorlekar: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g och 3 x 60 g.

Applikator: Applikatorn består av en polypropen-patron (med en högdensitetspolyeten kolv och skruvlock), ett applikatorhuvud (polypropen ytterhölje, polyoximetylen spak och termoplastisk elastomer munstycke) och polypropen lock. Patronen, applikatorhuvudet och locket monteras före användning. Patron (erna), applikatorhuvud (ena) och lock (en) är placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 60 g (motsvarande 68 ml) och 2 x 60 g (motsvarar 2 x 68 ml).

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25649

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2008-09-19

Förnyat godkännande: 2015-10-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-12-13