

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 gram gel inneholder 50 mikrogram kalsipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betametason (som dipropionat).

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Butylhydroksytoluen (E321) 160 mikrogram /g gel

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Gel

En nesten klar, fargeløs til svakt off-white gel.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1. Indikasjoner**

Topikal behandling av psoriasis i hodebunnen for voksne. Topikal behandling av mild til moderat plaque psoriasis vulgaris på kroppen for voksne.

### **4.2. Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Daivobet gel påføres de affiserte områder én gang daglig. Anbefalt behandlingsperiode er 4 uker ved bruk i hodebunnen og 8 uker ved bruk på andre områder. Hvis det er nødvendig å fortsette eller starte opp med behandling etter denne perioden bør behandling skje etter legens anbefaling og tilsyn.

Ved behandling med legemidler som inneholder kalsipotriol, bør den maksimale daglige dose ikke overstige 15 g. Behandlet område med legemidler som inneholder kalsipotriol skal ikke overskride 30 % av kroppens overflate (se pkt. 4.4).

#### *Ved bruk i hodebunnen*

Alle affiserte områder i hodebunnen kan behandles med Daivobet gel. Vanligvis er mellom 1 g og 4 g pr. dag tilstrekkelig for å behandle hodebunnen (4 g tilsvarer én teskje).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyre og leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av Daivobet gel hos pasienter med alvorlig nyreinsuffisiens eller alvorlig leversykdom har ikke blitt fastslått.

##### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Daivobet gel hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data hos barn 12-17 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen anbefaling vedrørende dosering kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Unngå å få Daivobet gel i ansikt og øyne. For å oppnå maksimal effekt anbefales det å ikke dusje, bade eller vaske håret ved bruk i hodebunnen umiddelbart etter påføring av Daivobet gel. Daivobet gel bør forbli på huden over natten eller resten av dagen.

#### *Ved bruk av applikator*

Ved første gangs bruk av applikator må beholderen og applikatorhodet monteres. Etter førstegangsjustering vil hver fullstendige pumping avgi en dose på 0,05 g Daivobet gel. Daivobet gel påføres på affisert område ved bruk av applikatoren. Hendene skal vaskes etter bruk dersom man får gelen på fingrene. Pakningsvedlegget for Daivobet gel applikator gir detaljerte instruksjoner for bruk.

#### *Ved bruk av flaske*

Flasken skal rystes før bruk og Daivobet gel påføres det affiserte området. Hendene skal vaskes etter bruk.

### **4.3. Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Daivobet er kontraindisert ved erythrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grunn av innholdet av kalsipotriol er Daivobet kontraindisert hos pasienter med forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet (se pkt. 4.4).

På grunn av innholdet av kortikosteroid er Daivobet kontraindisert ved følgende tilstander: Viruslesjoner i huden (f.eks. herpes eller varicella), sopp- eller bakterieinfeksjoner i huden, infeksjoner forårsaket av parasitter, hudmanifestasjoner i forbindelse med tuberkulose, perioral dermatitt, atrofisk hud, atrofisk striae, skjøre hudvener, iktyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, hudsår og skader (se pkt. 4.4).

### **4.4. Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Effekt på det endokrine system

Daivobet inneholder en potent gruppe III-steroid og samtidig behandling med andre steroider må unngås. Bivirkninger som sees i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, som f.eks. adrenokortikal suppresjon eller påvirkning av den metabolske kontroll av diabetes mellitus, kan også forekomme ved topikal kortikosteroid-behandling på grunn av systemisk absorpsjon.

Applikasjon under okklusjon bør unngås, da det øker det systemiske opptak av kortikosteroider. Påføring på store områder skadet hud, på slimhinner eller i hudfolder bør unngås da det øker den systemiske absorpsjon av kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en studie av pasienter med omfattende psoriasis både i hodebunnen og på kroppen, som brukte store doser Daivobet (i hodebunnen) og store doser Daivobet salve (på kroppen) viste 5 av 32 pasienter en "borderline" reduksjon i kortisolrespons på stimulering av adrenokortikotropt hormon (ACTH) etter 4 ukers behandling (se pkt. 5.1).

#### Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

#### Effekt på kalsiummetabolismen

På grunn av innholdet av kalsipotriol kan hyperkalsemi forekomme hvis den maksimale daglige dose (15 g) overskrides. Serumkalsium normaliseres når behandlingen seponeres. Risiko for hyperkalsemi er minimal hvis man følger anbefalingene som er relevante for kalsipotriol. Behandling av mer enn 30 % av kroppsoverflaten bør unngås (se pkt. 4.2).

#### Lokale bivirkninger

Daivobet inneholder en potent gruppe III-steroid og samtidig behandling med andre steroider må unngås. Huden i ansiktet og på genitalier er svært følsom for kortikosteroider. Legemidlet bør ikke brukes på disse områdene. Pasienten må instrueres i korrekt bruk av legemidlet for å unngå applikasjon og utilsiktet overføring til ansikt, munn og øyne. Hendene må vaskes etter hver påføring for å unngå utilsiktet overføring til disse områdene.

#### Samtidige hudinfeksjoner

Når lesjonene blir sekundærinfisert, bør antimikrobiell behandling gis. Behandlingen med kortikosteroider bør stoppes om infeksjonen forverres (se pkt. 4.3).

#### Seponering av behandling

Når man behandler psoriasis med topikale kortikosteroider kan det være en risiko for utvikling av den pustuløse formen eller "rebound"-effekt ved seponering. Det er derfor viktig å følge opp pasienten etter avsluttet behandling.

#### Langtidsbehandling

Det er en øket risiko for lokale og systemiske kortikosteroidbivirkninger ved langtidsbehandling. Behandlingen bør seponeres hvis bivirkninger oppstår som følge av lang tids bruk med kortikosteroider (se pkt. 4.8).

#### Ikke fastslått effekt

Det er ingen erfaring for bruk av Daivobet ved guttat psoriasis.

#### Samtidig behandling og UV lys

Daivobet salve til bruk på psoriasis på kroppen har vært brukt i kombinasjon med Daivobet gel til bruk på psoriasis i hodebunnen, men det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre anti-psoriasismidler gitt systemisk eller samtidig bruk av fototerapi.

Under behandling med Daivobet anbefales det at legen gir råd til pasientene om å begrense eller unngå overdreven bruk av naturlig eller kunstig sollys. Kombinasjonen topikal kalsipotriol-behandling og UV-lys bør kun benyttes hvis lege og pasient anser fordelene større enn den potensielle risiko (se pkt. 5.3).

#### Bivirkninger av hjelpestoffer

Daivobet inneholder hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E321), som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt) eller irritasjon av øyne og slimhinner.

### **4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført for Daivobet.

#### 4.6. Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Daivobet hos gravide kvinner. Dyrestudier med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3), men flere epidemiologiske studier (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) har ikke påvist fosterskader hos barn med mødre som har blitt behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potensielle risiko for mennesker er usikker. Daivobet bør derfor kun brukes under graviditet når fordelen oppveier risikoen.

##### Amming

Betametason passerer over i morsmelk, men risiko for barnet synes lite sannsynlig ved terapeutiske doser. Det foreligger ingen data på overgang av kalsipotriol til brystmelk. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Daivobet til ammende kvinner. Pasienten bør instrueres om ikke å bruke Daivobet på brystene under amming.

##### Fertilitet

Studier utført på rotter med perorale doser av kalsipotriol eller betametasondipropionat viste ingen nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Daivobet har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8. Bivirkninger

Estimering av frekvens av bivirkninger er basert på en samleanalyse av data fra kliniske studier inkludert studier etter markedsføring og spontanrapporter.

Den vanligste bivirkningen under behandling er kløe.

Bivirkningene er listet etter MedDRA SOC, og de enkelte bivirkninger er listet etter frekvens med bivirkninger av høyeste frekvens først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

|                                            |                              |
|--------------------------------------------|------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer        |                              |
| Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ | Hudinfeksjon*<br>Follikulitt |
| Forstyrrelser i immunsystemet              |                              |
| Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$    | Hypersensitivitet            |
| Øyesykdommer                               |                              |
| Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ | Øyeirritasjon                |

|                                                           |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikke kjent                                                | Tåkesyn**                                                                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                                |                                                                                                                              |
| Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$                         | Kløe                                                                                                                         |
| Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$                | Forverring av psoriasis<br>Dermatitt<br>Erytem<br>Utslett***<br>Akne<br>Sviende følelse i huden<br>Hudirritasjon<br>Tørr hud |
| Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$                   | Striae<br>Hudavflassing                                                                                                      |
| Ikke kjent                                                | Misfarging av hårfarge****                                                                                                   |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |                                                                                                                              |
| Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$                | Smerter på applikasjonsstedet*****                                                                                           |
| Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$                   | Rebound effekt                                                                                                               |

\*Hudinfeksjoner inkludert bakterie-, sopp- og virusinfeksjoner er rapportert.

\*\*Se pkt. 4.4.

\*\*\*Forskjellige typer hudreaksjoner som erytematøst- og pustuløst utslett er rapportert.

\*\*\*\*For pasienter med hvitt eller grått hår er det rapportert om forbigående gulaktig misfarging av håret ved applikasjonsstedet i hodebunnen.

\*\*\*\*\*Brennende følelse, inkludert smerter på applikasjonsstedet.

Følgende bivirkninger anses relatert til de farmakologiske grupper for henholdsvis kalsipotriol og betametason:

#### Kalsipotriol

Bivirkninger omfatter lokale reaksjoner på applikasjonsstedet, kløe, hudirritasjon, en sviende og stikkende følelse, tørr hud, erytem, utslett, dermatitt, eksem, forverring av psoriasis, fotosensitivitet og overfølsomhetsreaksjoner, inkludert meget sjeldne tilfeller av angioødem og ansiktsødem. Systemiske effekter ved lokalbehandling kan i svært sjeldne tilfelle forårsake hyperkalsemi eller hyperkalsiuri (se pkt. 4.4).

#### Betametason (som dipropionat)

Lokale reaksjoner kan oppstå etter lokalbehandling, særlig ved langvarig bruk, inkludert hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulitt, hypertrikose, perioral dermatitt, allergisk kontaktdermatitt, depigmentering og kolloid milia.

Ved topikal kortikosteroidbehandling av psoriasis er det en risiko for utvikling av den pustuløse formen.

Systemiske reaksjoner ved lokalbehandling med kortikosteroider er sjeldne hos voksne, men de kan være alvorlige. Adrenokortikal suppresjon, katarakt, infeksjoner, påvirkning av den metabolske kontroll av diabetes mellitus og øket intraokulært trykk kan forekomme, særlig ved langtidsbehandling. Systemiske reaksjoner ses oftere ved okklusjonsbehandling (plast, hudfolder), ved påsmøring på store områder og ved langtidsbruk (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Ingen klinisk relevante forskjeller mellom sikkerhetsprofilene i voksne og ungdomspopulasjoner har vært observert.

Totalt 216 ungdommer ble behandlet i tre åpne kliniske forsøk.

Se pkt. 5.1 for nærmere detaljer om forsøkene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9. Overdosering**

Bruk av mer enn anbefalt dose kan føre til forhøyet serumkalsium, som faller raskt når behandlingen seponeres. Symptomer på hyperkalsemi inkluderer polyuri, forstoppelse, muskelsvakhet, forvirring og koma.

Svært langvarig bruk av topikale kortikosteroider kan hemme hypofyse-binyrebarkfunksjonene og gi sekundær adrenal insuffisiens, som normalt er reversibel. I slike tilfeller behandles symptomene.

Ved kronisk toksisitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvis.

Det er rapportert om en pasient med utbredt erytrodermisk psoriasis som etter å ha brukt 240 g Daivobet salve ukentlig (tilsvarende en daglig dose på ca. 34 g) i 5 måneder (maksimal dose er 15 g daglig) utviklet Cushings syndrom under behandling og deretter pustuløs psoriasis etter plutselig stopp i behandlingen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismidler. Andre antipsoriasismidler til lokal bruk, Kalsipotriol, kombinasjoner.

ATC-kode: D05A X52

Kalsipotriol er en D-vitamin analog. *In vitro*-data tyder på at kalsipotriol stimulerer differensieringen og hemmer proliferasjonen av keratinocytter. Dette anses å være bakgrunnen for effekten mot psoriasis.

Betametasondipropionat har som andre lokale kortikosteroider antiinflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunundertrykkende egenskaper, dog uten å helbrede underliggende sykdom. Ved okklusjon kan man se en forsterket effekt på grunn av øket penetrasjon gjennom stratum corneum. Bivirkningsfrekvensen kan øke på grunn av dette. Kortikosteroidenes antiinflammatoriske virkningsmekanisme er ikke klarlagt.

Adrenal respons på ACTH ble bestemt ved å måle kortisolnivået i serum hos pasienter med omfattende psoriasis både i hodebunnen og på kroppen og som brukte opp til 106 g pr. uke med Daivobet gel og Daivobet salve i kombinasjon. En antydning til reduksjon ("borderline") i kortisolrespons 30 minutter etter ACTH-eksponering ble sett hos 5 av 32 pasienter (15,6 %) etter 4 ukers behandling og hos 2 av 11 pasienter (18,2 %) som fortsatte behandlingen i 8 uker. I alle tilfellene var kortisolnivået normalt 60 minutter etter eksponering for ACTH. Ingen endringer i

kalsiummetabolismen ble sett hos disse pasientene. Med hensyn til HPA suppressjon viste denne studien at meget høye doser av Daivobet gel og salve kan ha en svak effekt på HPA aksen. Effekten av Daivobet gel brukt én gang daglig, har blitt undersøkt i to randomiserte, dobbelt-blindete, 8 ukers studier som inkluderte mer enn 2900 pasienter med psoriasis i hodebunnen av alvorlighetsgrad mild og oppover etter Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Sammenligningspreparater var betametasondipropionat i gelvehikkel, kalsipotriol i gelvehikkel og (i én av studiene) gelvehikkel alene, dosering én gang daglig. Resultatene for primær respons (ingen eller meget mild sykdom etter IGA ved uke 8) viste at Daivobet gel var statistisk signifikant mer effektiv enn sammenligningspreparatene.

Resultatene for innsettende effekt basert på lignende data ved uke 2, viste også at Daivobet gel var statistisk signifikant mer effektiv enn sammenligningsproduktene.

| % av pasientene med ingen eller meget mild sykdom | Daivobet gel (n=1108) | Betametasondipropionat (n=1118) | Kalsipotriol (n=558) | Gelvehikkel (n=136) |
|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| uke 2                                             | 53,2 %                | 42,8 % <sup>1</sup>             | 17,2 % <sup>1</sup>  | 11,8 % <sup>1</sup> |
| uke 8                                             | 69,8 %                | 62,5 % <sup>1</sup>             | 40,1 % <sup>1</sup>  | 22,8 % <sup>1</sup> |

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

Effekten av bruk av Daivobet gel én gang daglig på kroppen (utenom hodebunnen) har blitt undersøkt i en randomisert, dobbelt-blind, 8 ukers klinisk studie som inkluderte 296 pasienter med psoriasis vulgaris med mild eller moderat alvorlighetsgrad i henhold til IGA. Sammenligningspreparater var betametasondipropionat i gelvehikkel, kalsipotriol i gelvehikkel og gelvehikkel alene, alle brukt én gang daglig. Det primære responskriteriet var kontrollert sykdom etter IGA ved uke 4 og uke 8. Kontrollert sykdom var definert som "ingen" eller "meget mild sykdom" for pasienter med moderat sykdom ved baseline eller "ingen" for pasienter med mild sykdom ved baseline. Sekundære responskriterier var prosentvis endring i Psoriasis Severity and Area Index (PASI) fra baseline til uke 4 og uke 8.

| % av pasienter med kontrollert sykdom | Daivobet gel (n=126) | Betametason-dipropionat (n=68) | Kalsipotriol (n=67) | Gelvehikkel (n=35) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------|
| uke 4                                 | 20,6 %               | 10,3 % <sup>1</sup>            | 4,5 % <sup>1</sup>  | 2,9 % <sup>1</sup> |
| uke 8                                 | 31,7 %               | 19,1 % <sup>1</sup>            | 13,4 % <sup>1</sup> | 0,0 % <sup>1</sup> |

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

| Gj.snitt prosent reduksjon i PASI (SD) | Daivobet (n=126) | Betametason-dipropionat (n=68) | Kalsipotriol (n=67)      | Gelvehikkel (n=35)       |
|----------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| uke 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> |
| uke 8                                  | 58,8 (32,4)      | 51,8 (35,0)                    | 40,8 (31,9) <sup>1</sup> | 11,1 (29,5) <sup>1</sup> |

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

En annen randomisert, utprøver-blindet klinisk studie med 312 pasienter med psoriasis i hodebunnen, av i hvert fall moderat alvorlighetsgrad i henhold til IGA, undersøkte Daivobet gel 1 gang daglig mot Daivonex oppløsning 2 ganger daglig i opptil 8 uker. Resultater for primær respons (ingen/meget mild sykdom i henhold til IGA ved uke 8) viste at Daivobet gel var statistisk signifikant mer effektiv enn Daivonex oppløsning til hodebunnen.

| % av pasientene med fraværende eller meget mild sykdom | Daivobet gel (n=207) | Daivonex oppløsning (n=105) |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| uke 8                                                  | 68,6 %               | 31,4 % <sup>1</sup>         |

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

En randomisert, dobbeltblind langtidsstudie med 873 pasienter med psoriasis i hodebunnen av i hvert fall moderat alvorlighetsgrad (ifølge IGA) undersøkte bruken av Daivobet gel mot kalsipotriol i gelvehikkel. Begge behandlinger ble applisert én gang daglig, periodevis etter behov, i opptil 52 uker. Mulige bivirkninger relatert til langtidsbehandling med kortikosteroider i hodebunnen ble vurdert av et uavhengig blindet panel av dermatologer. Det var ingen prosentvis forskjell mellom gruppene når det gjaldt bivirkninger (2,6 % i gruppen med Daivobet gel og 3,0 % i kalsipotriolgruppen; P=0,73 ). Det ble ikke rapportert om noen tilfelle av hudatrofi.

### Pediatrisk populasjon

#### Hodebunn

Effekten på kalsiummetabolismen ble undersøkt i to ukontrollerte åpne 8 ukers forsøk som inkluderte totalt 109 ungdommer i alderen 12-17 år med psoriasis i hodebunnen som brukte opptil 69 g pr. uke med Daivobet gel. Ingen tilfeller av hyperkalsemi og ingen relevante forandringer i kalsium i urin ble rapportert. Adrenal respons på ACTH-eksponering ble målt hos 30 pasienter; en pasient hadde etter 4 ukers behandling en svak reduksjon i kortisolrespons etter ACTH-eksponering som var uten kliniske manifestasjoner, og reversibel.

#### Hodebunn og kropp

Effekten på kalsiummetabolismen ble undersøkt i ett ukontrollert åpent 8 ukers forsøk med 107 ungdommer i alderen 12-17 år med psoriasis i hodebunnen og på kroppen som brukte opptil 114,2 g pr. uke med Daivobet gel. Ingen tilfeller av hyperkalsemi og ingen relevante forandringer i kalsium i urin ble rapportert. Adrenal respons på ACTH-eksponering ble målt hos 31 pasienter; fem pasienter hadde en reduksjon i kortisolrespons etter ACTH-eksponering der 2 av de 5 pasientene viste bare marginal reduksjon. Fire av pasientene hadde reduksjon etter 4 ukers behandling, og 2 hadde reduksjon etter 8 uker, inkludert 1 pasient som hadde reduksjon i begge perioder. Disse virkningene var svake, uten kliniske manifestasjoner og reversible.

## **5.2. Farmakokinetiske egenskaper**

Den systemiske eksponering for kalsipotriol og betametasondipropionat ved lokal behandling med Daivobet gel kan sammenlignes med Daivobet salve hos rotter og minigris. Kliniske studier med radiomerket salve indikerer at den systemiske absorpsjon av henholdsvis kalsipotriol og betametason fra Daivobet salve er under 1 % av administrert dose (2.5 g) påført normal hud (625 cm<sup>2</sup>) i 12 timer. Absorpsjonen av topikale kortikosteroider kan øke ved påsmøring på plaque psoriasis og under okklusjon. Absorpsjon gjennom skadet hud er ca. 24 %.

Etter systemisk eksponering vil begge virkestoffene – kalsipotriol og betametasondipropionat – metaboliseres raskt og i stor utstrekning. Proteinbinding er ca. 64 %. Plasma halveringstid etter intravenøs tilførsel er 5-6 timer. På grunn av dannelsen av et depot i huden tar eliminasjon dager etter dermal applikasjon. Betametason metaboliseres særlig i leveren, men også i nyrene til glukuronid og sulfatestere. Kalsipotriol utskilles hovedsakelig via feces (rotte og minigris) og betametasondipropionat via urin (rotte og mus). Undersøkelser av vevsfordelingen av radiomerket



kalsipotriol respektive betametasondipropionat hos rotter, har vist at nyrer og lever hadde det høyeste nivå av radioaktivitet.

Kalsipotriol og betametasondipropionat var under den nedre grense for kvantitativ bestemmelse i alle blodprøver fra 34 pasienter behandlet i 4 eller 8 uker med Daivobet gel og Daivobet salve for utbredt psoriasis på kropp og i hodebunn. En metabolitt av kalsipotriol og en metabolitt av betametasondipropionat var målbar hos noen pasienter.

### **5.3. Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyreforsøk med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksiske effekter (ganespalte, skjelettmisdannelser). Reproduksjonstoksiske studier med langvarig peroral tilførsel av kortikosteroider til rotter viser forlenget drektighet og vanskeligere fødsler. Redusert overlevelse av avkom, redusert fødselsvekt og redusert vektøkning ble observert. Ingen endring av fertilitet. Risikoen for mennesker er ukjent.

En dermal karsinogenisitsstudie med kalsipotriol i mus og en oral karsinogenisitsstudie hos rotter indikerte ingen spesiell risiko for mennesker.

Foto(co)karsinogenisitsstudier i mus indikerer at kalsipotriol kan øke UV-strålers evne til å indusere hudtumorer.

En dermal karsinogenisitsstudie med betametasondipropionat i mus og en oral karsinogenisitsstudie hos rotter indikerte ingen spesiell risiko for mennesker. Ingen fotokarsinogenisitsstudier er utført med betametasondipropionat.

Undersøkelser av lokal toleranse hos kaniner har vist at Daivobet gel forårsaker mild til moderat hudirritasjon og forbigående lett øyeirritasjon.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer**

Flytende parafin  
Polyoksypropylenstearyleter  
Ricinusolje, hydrogenert  
Butylhydroksytoluen (E321)  
Helracemisk  $\alpha$ - tokoferol

### **6.2. Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3. Holdbarhet**

3 år

*Flaske:* Etter åpning: 6 måneder

*Applikator:* Etter åpning: 6 måneder

#### **6.4. Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

*Flaske:* Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### **6.5. Emballasje (type og innhold)**

*Flaske:* Hard polyetylen med tut av myk polyetylen og skrukork av hard polyetylen.

Flaskene er pakket i kartonger.

Pakningsstørrelser: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g og 3 x 60 g.

*Applikator:* Applikatoren består av en polypropylenbeholder (med et stempel av hard polyetylen og skrukork), et applikatorhode (polypropylen ytre lag, polyoksymetylen doseringspumpe og termoplastisk elastomer tut) og et polypropylenlokk. Beholderen, applikatorhodet og lokket monteres før bruk. Beholderen, applikatorhodet og lokket ligger i esken.

Pakningsstørrelser: 60 g (tilsvarer 68 ml) og 2 x 60 g (tilsvarer 2 x 68 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

07-5054

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 2 juni 2009

Dato for siste fornyelse: 1 oktober 2015

### **10. OPPDATERINGSDATO**

29.10.2019

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:  
[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).