

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daivobet, 50 mikrogrammi/0,5 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab 50 mikrogrammi kaltsipotriooli (monohüdraadina) ja 0,5 mg beetametasooni (dipropionaadina).

INN. *Calcipotriolum, betamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Butüleeritud hüdroksütolueen (E321) 160 mikrogrammi/g geelis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.

Peaaegu läbipaistev värvitu kuni kergelt tuhmvalge geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Peanaha psoriaasi paikne ravi täiskasvanutel. Kerge kuni keskmise raskusastmega naastulise psoriaasi paikne ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Daivobet geeli tuleb haigusest haaratud nahapiirkonnale määrada üks kord ööpäevas. Soovitav ravikuur peanahale on 4 nädalat ning keha teistele piirkondadele 8 nädalat. Kui ravi on vaja pärast selle perioodi möödumist jätkata või uuesti alustada, tuleb ravi jätkata pärast arstlikku läbivaatust ning regulaarse meditsiinilise järelevalve all.

Kaltsipotriooli sisaldavate ravimite kasutamisel ei tohi maksimaalne ööpäevane annus ületada 15 g. Kaltsipotriooli sisaldavate ravimitega ravitav kehapiinna suurus ei tohi ületada 30% (vt lõik 4.4).

Kasutamine peanahal

Daivobet geeli võib kasutada peanaha kõikidele haigusest haaratud piirkondadele. Tavaliselt on peanaha ravikuuriks piisav 1...4 g ööpäevas (4 g on ligikaudu üks teelusikatäis).

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Daivobet geeli ohutust ja efektiivsust raske neerupuudulikkusega või raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole hinnatud.

Lapsed

Daivobet geeli ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud. Antud hetkel teadaolevad andmed laste puhul vanuses 12 kuni 17 aastat on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Daivobet geeli ei tohi kasutada näonahal või silmadel. Optimaalse toime saavutamiseks ei ole soovitatav kohe pärast Daivobet geeli kasutamist minna duši alla või vanni või pesta juukseid (peanaha haaratuse korral). Daivobet geel peab nahale jääma kas kogu päevaks või kogu ööks.

Aplikaatori kasutamine

Enne aplikaatori esmast kasutamist tuleb kolbampull ja aplikaatori pea omavahel ühendada.

Pärast aplikaatori täitmist saab iga pumpamise korraga annuse 0,05 g Daivobet geeli.

Daivobet geeli tuleb kahjustatud nahapiirkonnale määrada aplikaatoriga.

Kui Daivobet geeli satub sõrmedele, tuleb käed pärast ravimi kasutamist pesta.

Daivobet geeli aplikaatoriga on kaasas pakendi infoleht ja üksikasjalik kasutusjuhend.

Pudeli kasutamine

Enne kasutamist tuleb pudelit raputada ja siis kanda Daivobet geeli kahjustatud nahapiirkonnale.

Pärast ravimi kasutamist tuleb käsi pesta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Daivobet on vastunäidustatud erütrodermilise, eksfoliatiivse ja pustuloosse psoriaasi korral.

Kaltsipotriooli sisalduse tõttu on Daivobet vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev kaltsiumi ainevahetuse häire (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidi sisalduse tõttu on Daivobet vastunäidustatud järgmistel juhtudel: naha viiruskahjustused (nt herpes või tuulerõuged), seente põhjustatud või bakteriaalsed nahainfektsioonid, parasiitnakkused, tuberkuloosi manifesteerumine nahal, perioraalne dermatiit, atroofiline nahk, atroofilised striiad, nahaveenide fragiilsus, ihtüoos, *acne vulgaris*, *acne rosacea*, *rosacea*, haavandid ja haavad (vt lõik 4.4)..

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed endokriinsüsteemile

Daivobet geel sisaldab tugevatoimelist III grupi steroidi ja samaaegset ravi teiste steroididega tuleb vältida. Süsteemse imendumise tõttu võivad ka kortikosteroidide lokaalse manustamise korral tekkida kortikoidide süsteemse raviga seotud kõrvaltoimed, nagu adrenokortikaalne supressioon või mõju diabeedi metaboolsele kontrollile.

Tuleb vältida oklusioonidemete tegemist, kuna see suurendab kortikosteroidide süsteemset imendumist. Vältida tuleb kasutamist kahjustatud naha suurte pindadel või limaskestadel või nahavoltides, kuna sel moel suureneb kortikosteroidide süsteemne imendumine (vt lõik 4.8).

Peanaha ja keha ulatusliku psoriaasiga patsientidel tehtud uuringus, kellel kasutati Daivobet geeli (peanahale) suurte annuste ja Daivobet salvi (kehale) suurte annuste kombinatsiooni, täheldati 5-l patsiendil 32-st pärast adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) stimuleerimist kortisooli vastuse piiripealset vähenemist pärast 4 ravinädalat (vt lõik 5.1).

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused,

näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Toimed kaltsiumi ainevahetusele

Kaltsipotriooli sisalduse tõttu võib maksimaalse ööpäevase annuse (15 g) ületamisel tekkida hüperkaltseemia. Seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerub ravi katkestamisel. Hüperkaltseemia tekkerisk on minimaalne, järgides kaltsipotriooli puudutavaid soovitusi. Vältida tuleb ravimi kasutamist rohkem kui 30% kehapinnal (vt lõik 4.2).

Lokaalsed kõrvaltoimed

Daivobet sisaldab tugevatoimelist III grupi steroidi ning samaaegset ravi teiste steroididega samas piirkonnas tuleb vältida.

Näonahk ja suguelundid on kortikosteroidide suhtes väga tundlikud. Nendes piirkondades ei tohi seda ravimit kasutada.

Patsiendile tuleb selgitada ravimi õiget kasutamist, et vältida selle kasutamist ja juhuslikku sattumist näole, suhu ja silma. Juhusliku sattumise vältimiseks nendesse piirkondadesse tuleb pärast igit kasutamist käed pesta.

Kaasnevad nahainfektsioonid

Kui nahakahjustusele tekib sekundaarne infektsioon, tuleb seda ravida antimikroobsete vahenditega. Siiski tuleb ravi kortikosteroididega katkestada, kui infektsiooni süveneb (vt lõik 4.3).

Ravi katkestamine

Psoriaasi ravimisel paiksete kortikosteroididega võib ravi katkestamisel esineda generaliseerunud pustuloosse psoriaasi risk või tagasilöögi efekt. Seetõttu peaks ravijärgses perioodis jätkuma patsiendi meditsiiniline jälgimine.

Pikaajaline kasutamine

Pikaajalise kasutamise korral on suurenenud risk kortikosteroidide lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks. Kortikosteroidide pikaajalisest kasutamisest tingitud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Hindamata kasutusala

Daivobet'i kasutamise kohta väikeselajulise psoriaasi puhul kogemus puudub.

Samaaegne ravi ja kokkupuude UV-kiirgusega

Keha psoriaasi kollete raviks mõeldud Daivobet salvi on kasutatud koos peanaha psoriaasi raviks mõeldud Daivobet geeliga, kuid kogemus samaaegse ravi kohta teiste paikseks kasutamiseks mõeldud psoriaasivastaste ravimitega samas ravitavas piirkonnas, teiste süsteemset manustatavate psoriaasivastaste ravimitega või koos valgusraviga on piiratud.

Ravi ajal Daivobet'iga on soovitatav arstidel patsientidele selgitada nii loodusliku kui ka kunstliku päikesevalguse liigse kokkupuute piiramise või vältimise vajadust. Lokaalselt manustatavat kaltsipotriooli võib koos UV-kiirgusega kasutada vaid juhul, kui arst ja patsient leiavad, et sellest saadav potentsiaalne kasu ületab sellega seotud potentsiaalsed riskid (vt lõik 5.3).

Abiainetest tingitud kõrvaltoimed

Daivobet geel sisaldab abiainena butüleeritud hüdroksütolueeni (E321), mis võib põhjustada lokaalseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit) või silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid Daivobet'iga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Daivobet'i kasutamise kohta rasedatel pole piisavalt andmeid. Glükokortikoididega tehtud loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3), kuid mitmed epidemioloogilised uuringud (vähem kui 300 raseda andmed) ei ole näidanud kaasasündinud väärarenguid lastel, kes sündisid naistel, keda raseduse ajal raviti kortikosteroididega. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada. Seetõttu tohib Daivobet'i raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravist saadav võimalik kasu kaalub üle võimaliku riski.

Imetamine

Beetametasoon eritub rinnapiima, kuid terapeutiliste annuste korral on imikul tekkivate kõrvaltoimete risk ebatõenäoline. Kaltsipotriooli eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Daivobet'i määramisel rinnaga toitvale naisele tuleb olla ettevaatlik. Patsiendile tuleb soovitada rinnaga toitmise ajal Daivobet'i rindadel mitte kasutada.

Fertiilsus

Rottidel tehtud uuringutes, kellele manustati suukaudset kaltsipotriooli või beetametasoonidipropionaati ei täheldatud isas- ega emasloomade fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daivobet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissageduste hindamine põhineb ühendatud andmete analüüsil, mis on saadud kliiniliste uuringute, sealhulgas müügiloajärgsete ohutusuuringute ning spontaanse raporteerimise käigus.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime ravi ajal on sügelus.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ning individuaalsed kõrvaltoimed on loetletud alates kõige sagedamini teatatutest. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Nahainfektsioonid* Follikuliit
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Ülitundlikkus
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Silma ärritus
Teadmata	Nägemise ähmastumine**
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pruritus
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Psoriaasi ägenemine Dermatiit Erüteem Lööve*** Akne

	Naha põletustunne Nahaärritus Kuiv nahk
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Naha striiad Naha koorumine
Teadmata	Juuksevärvi muutus****
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Valu manustamiskohal*****
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Tagasilöögi efekt

* On teatatud nahainfektsioonidest, sealhulgas bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid.

** Vt lõik 4.4.

*** On teatatud erinevat liiki lööbereaktsioonidest, nagu punetav lööve ja pustuloosne lööve.

**** Ravimi peanahale kandmisel on teatatud valgete või hallide juuste ajutisest värvumisest kollakaks.

***** Manustamiskoha valu alla loetakse ka põletustunne manustamiskohas.

Arvatakse, et allpool loetletud kõrvaltoimed on seotud kaltsipotriooli ja beetametasooni ravimklassi kuuluvate ravimite toimega:

Kaltsipotriool

Kõrvaltoimeteks on manustamiskoha reaktsioonid, sügelus, nahaärritus, põletus- ja torkimistunne, naha kuivus, erüteem, lööve, dermatiit, ekseem, psoriaasi ägenemine, valgustundlikkus- ja ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeemi ja näo turse väga harv esinemine.

Väga harva võivad tekkida süsteemsed toimed pärast lokaalset kasutamist, põhjustades hüperkaltsseemiat või hüperkaltsuuriat (vt lõik 4.4).

Beetametasoon (dipropionaadina)

Pärast paikset manustamist, eriti pikaajalisel manustamisel, võivad esineda lokaalsed reaktsioonid, sh naha atroofia, teleangiektasia, striiad, follikuliiit, hüpertrihhoos, perioraalne dermatiit, allergiline kontaktdermatiit, depigmentatsioon ja kolloidmiiliumid.

Psoriaasi ravimisel paikse kortikosteroidiga on risk generaliseerunud pustuloosse psoriaasi tekkimiseks.

Kortikosteroidide lokaalsest kasutamisest tingitud süsteemsed toimed esinevad täiskasvanutel harva, kuid siiski võivad need olla rasked. Esineda võivad adrenokortikaalne supressioon, katarakt, infektsioonid, toime diabeedi metaboolsele kontrollile ja silma siserõhu tõus, eriti pärast pikaajalist ravi. Süsteemsed kõrvaltoimed tekivad sagedamini, kui kasutatakse oklusioonsidet (kile, nahavoldid), kui manustatakse suurtele nahapindadele ja kui ravi on pikaegne (vt lõik 4.4).

Lapsed

Täiskasvanutel ja noorukitel ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ohutusprofiilide vahel. Kolmes avatud kliinilises uuringus raviti kokku 216 noorukit. Lisateavet uuringute kohta vaata lõik 5.1.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud annusest suuremas annuses kasutamine võib põhjustada seerumi kaltsiumi kontsentratsiooni tõusu, mis ravi katkestamisel langeb. Hüperkaltseemia sümptomite hulka kuuluvad polüuuria, kõhukinnisus, lihasnõrkus, segasus ja kooma.

Paiksete kortikosteroidide liigne pikaajaline kasutamine võib pärssida hüpofüüsi ja neerupealiste funktsioone, põhjustades neerupealiste sekundaarse puudulikkuse, mis tavaliselt on pöörduv. Sellistel juhtudel on näidustatud sümptomaatiline ravi.

Kroonilise toksilisuse korral tuleb kortikosteroidravi lõpetada järk-järgult.

On teatatud ühest ulatusliku erüthrodermilise psoriaasiga patsiendist, kellel Daivobet salvi väärkasutamise tõttu, raviti 240 g Daivobet salviga nädalas (vastab ligikaudu 34 g päevaannusele) 5 kuu jooksul (maksimaalne soovituslik annus 15 g üks kord päevas), tekkis ravi ajal Cushingi sündroom ja pärast ravi järsku lõpetamist pustuloosne psoriaas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Psoriaasivastased ained. Teised psoriaasivastased ained paikseks kasutamiseks, kaltsipotriool, kombinatsioonid.

ATC-kood: D05AX52

Kaltsipotriool on D-vitamiini analoog. *In vitro* andmed näitavad, et kaltsipotriool indutseerib keratinotsüütide diferentseerumist ja pärsib nende proliferatsiooni. See arvatakse olevat toime aluseks psoriaasi ravis.

Nagu teisedki paiksed kortikosteroidid, on beetametasoondipropionaat põletikuvastase, sügelusvastase, vasokonstriktiivse ja immuunsupresseeriva toimega, kuid ilma et see haigust raviks. Oklusiooniga saab toimet tugevdada, kuna suureneb ravimi tungimine sarvkihti. Selle tulemusena suureneb ka kõrvaltoimete sagedus. Üldiselt on paiksete steroidide põletikuvastase toime mehhanism ebaselge.

Neerupealiste reaktsiooni AKTH-le määrati seerumi kortisoolitaseme mõõtmisega patsientidel, kellel oli ulatuslik peanaha kui ka keha psoriaas ja kes kasutasid nädalas kuni 106 g Daivobet geeli ja Daivobet salvi kombinatsiooni. Pärast 4-nädalast ravi täheldati 5-l patsiendil 32-st (15,6%) kortisooli vastuse piiripealset vähenemist 30 minutit pärast stimuleerimist AKTH-ga ning 2-l patsiendil 11-st (18,2%), kes jätkasid ravi kuni 8-nädalat. Kõikidel juhtudel olid 60 minutit pärast AKTH-ga stimuleerimist seerumi kortisoolitasemed normaalsed. Nendel patsientidel ei täheldatud muutusi kaltsiumi ainevahetuses. HPA supressiooni osas näitab uuring mõningal määral, et väga suurtes annustes Daivobet geelil ja salvil võib olla nõrk toime HPA teljele.

Kord ööpäevas kasutatud Daivobet geeli efektiivsust uuriti kahes randomiseeritud 8-nädalases topeltpimeuuringus, kuhu kaasati üle 2900 vähemalt kerge raskusastmega peanaha psoriaasiga patsiendi (raskusastet hinnati uurija globaalse hindamise meetodi (*Investigator's Global Assessment*, IGA) abil). Võrdluseks kasutati geelkandjal beetametasoondipropionaati, geelkandjal kaltsipotriooli ja (ühes uuringus) ainult geelkandjat; kõiki neid kasutati kord ööpäevas. Esmasreaktsiooni kriteeriumide (haiguse puudumine või haiguse väga kerge staadium IgA järgi 8. nädalal) tulemused näitasid, et Daivobet geel oli teiste ravimitega võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem. Samadel andmetel põhinev toime tekkimise kiirus 2. nädalal näitas samuti, et Daivobet on statistiliselt märkimisväärselt olulisem kui võrdlusravimid.

Haiguseta või väga kerge haigusega patsientide protsent	Daivobet geel (n=1108)	Beetametasoon-dipropionaat (n=1118)	Kaltsipotriool (n=558)	Geelkandja (n=136)
2. nädal	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
8. nädal	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Statistiliselt märkimisväärselt vähem efektiivne kui Daivobet geel (P<0,001)

Kord ööpäevas mitte-peanahal kasutatava Daivobet geeli toimet uuriti randomiseeritud 8-nädalases topeltpimeuuringus, millesse oli kaasatud 296 IgA järgi kerge kuni mõõduka raskusastmega *psoriasis vulgaris* 't põdevat patsienti. Võrdluseks kasutati geelkandjal beetametasoon-dipropionaati, geelkandjal kaltsipotriooli ja ainult geelkandjat; kõiki neid kasutati kord ööpäevas. Esmasreaktsiooni kriteeriume kontrolliti IgA järgi 4. ja 8. nädalal. Kontrolli all oleva haigusena määratleti mõõduka raskusastmega haigusega patsientidel haiguse puudumist või kerget raskusastet ning kerge raskusastmega haigusega patsientidel haiguse puudumist. Teiseseks vastuse kriteeriumiks loeti psoriaasi raskusastme ja pindala indeksit (*Psoriasis Severity and Area index*, PASI) võrrelduna uuringu alguses ning 4- ja 8-nädalase ravi järel.

Kontrolli all oleva haigusega patsientide protsent	Daivobet geel (n=126)	Beetametasoon-dipropionaat (n=68)	Kaltsipotriool (n=67)	Geelkandja (n=35)
4. nädal	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
8. nädal	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Statistiliselt märkimisväärselt vähem efektiivne kui Daivobet geel (P<0,05)

Keskmine PASI (SD) vähenemine protsentides	Daivobet geel (n=126)	Beetametasoon-dipropionaat (n=68)	Kaltsipotriool (n=67)	Geelkandja (n=35)
4. nädal	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
8. nädal	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistiliselt märkimisväärselt vähem efektiivne kui Daivobet geel (P<0,05)

Teises randomiseeritud, uurija jaoks pimeuuringus, millesse kaasati 312 IgA järgi vähemalt keskmise raskusastmega peanaha psoriaasiga patsienti, uuriti Daivobet geeli kasutamist üks kord ööpäevas võrrelduna kaks korda ööpäevas kasutatava Daivonex nahalahusega kuni 8 nädala jooksul. Esmasreaktsiooni kriteeriumide (haiguse puudumine või haiguse väga kerge staadium IgA järgi 8. nädalal) tulemused näitasid, et Daivobet geel oli Daivonex nahalahusega võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem.

Haiguseta või väga kerge haigusega patsientide protsent	Daivobet geel (n=207)	Daivonex nahalahus (n=105)
8. nädal	68,6%	31,4% ¹

¹ Statistiliselt märkimisväärselt vähem efektiivne kui Daivobet geel (P<0,001)

Randomiseeritud pikaajaline topeltpime kliiniline uuring, kuhu kaasati 873 vähemalt mõõduka raskusastmega (IgA järgi) peanaha psoriaasiga patsienti, uuriti Daivobet geeli kasutamist võrreldes kaltsipotriooliga geelkandjal. Mõlemaid ravimeid kasutati kord ööpäevas, vastavalt vajadusele mitte iga päev, kuni 52 nädala jooksul. Sõltumatute, pimeuuringus osalevate dermatoloogide poolt tuvastati kortikosteroidide võimaliku pikaajalise kasutamisega seotud kõrvaltoimeid peanahal. Kõrvaltoimete

esinemissageduses ei täheldatud erinevusi ravigruppide vahel (2,6% Daivobet geeli grupis ja 3,0% kaltsipotriooli grupis; $P=0,73$). Naha atroofia juhtumitest ei teatatud.

Lapsed

Peanahk

Mõju kaltsiumi metabolismile uuriti kahes kontrollita avatud 8-nädalases uuringus, milles osales kokku 109 noorukit vanuses 12...17 aastat, kes põdesid peanaha psoriaasi ja kasutasid Daivobet geeli kuni 69 g nädalas. Ühtegi hüperkaltseemia juhtu ega kliiniliselt olulist kaltsiumi muutust uriinis ei täheldatud. Neerupealiste vastust AKTH suhtes mõõdeti 30 patsiendil; ühe patsiendi puhul vähenes kortisooli kogus vastuseks AKTH stimulatsioonile pärast 4 nädalast ravi, tegu oli kerge juhuga, kliinilisi sümptomeid ei avaldunud ning episood oli pöörduv.

Peanahk ja keha

Mõju kaltsiumi metabolismile uuriti ühes kontrollita avatud 8-nädalases uuringus, milles osales 107 noorukit vanuses 12...17 aastat, kes põdesid peanaha ja keha psoriaasi ning kasutasid Daivobet geeli kuni 114,2 g nädalas. Ühtegi hüperkaltseemia juhtu ega kliiniliselt olulist kaltsiumi muutust uriinis ei täheldatud. Neerupealiste vastust AKTH suhtes mõõdeti 31 patsiendil; viie patsiendi puhul vähenes kortisooli kogus vastuseks AKTH stimulatsioonile, kusjuures kahel patsiendil viiest oli vähenemine ainult piiripealne. Neljal patsiendil toimus vähenemine pärast 4 nädalast ravi ja kahel pärast 8 nädalast ravi, sh ühel patsiendil toimus vähenemine mõlema ajavahemiku jooksul. Tegu oli kergete juhtudega, kliinilisi sümptomeid ei avaldunud ning episood oli pöörduv.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lokaalselt manustatud Daivobet geeli kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadi süsteemsed toimed on võrreldavad Daivobet salvi kasutamisega rottidel ja minisigadel. Radioaktiivselt märgistatud salviga tehtud kliinilised uuringud näitavad, et kaltsipotriooli ja beetametasooni süsteemne imendumine Daivobeti salvist on tervele nahale manustatuna (625 cm^2) 12 tunni jooksul, vähem kui 1% annusest (2,5 g). Kasutamine psoriaasinaastudel ja oklusiivsete sidemetega võib paiksete kortikosteroidide imendumist suurendada. Imendumine kahjustatud naha kaudu on ligikaudu 24%.

Süsteemse ekspositsiooni järgselt mõlemad toimeained – kaltsipotriool ja beetametasoondipropionaat – metaboliseeritakse kiiresti ja ulatuslikult. Seonduvus valkudega on ligikaudu 64%. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast veenisest manustamist on 5...6 tundi. Kuna nahas moodustub depoo, kestab eliminatsioon pärast nahale manustamist päevi. Beetametasoon metaboliseeritakse peamiselt maksas, kuid ka neerudes glükuroniidiks ja sulfaatestriteks. Kaltsipotriool eritub peamiselt roojaga (rottidel ja minisigadel) ning beetametasoondipropionaat uriiniga (rottidel ja hiirtel). Radioaktiivselt märgistatud kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadiga tehtud jaotuvusuuringud rottidel näitasid, et kõrgeim radioaktiivsuse tase oli vastavalt maksas ja neerudes.

Kõigi 34 keha ja peanaha ulatusliku psoriaasiga 4 kuni 8 nädalat Daivobet geeli ja Daivobet salviga ravitud patsientide vereproovides olid kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadi sisaldused tuvastamise alumisest piirist madalamad. Üks kaltsipotriooli ja üks beetametasoondipropionaadi metaboliit esines mõnel patsiendil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kortikosteroididega tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (suulaelõhe, skeleti väärendid). Kortikosteroidide pikaajalise suukaudse manustamise kohta läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati pikenenud gestatsiooniaega ning pikenenud ja rasket poegimist. Lisaks täheldati järeltulijate elulemuse vähenemist, kehakaalu langust ning väiksemat kehakaalu suurenemist. Fertiilsuse häirimist ei täheldatud. Nende asjakohasus inimestel ei ole teada.

Kaltsipotriooliga hiirtel läbi viidud dermaalne ja rottidel läbi viidud suukaudne kartsinogeensuse uuring ei näidanud ohtu inimestele.

Foto(ko)kartsinogeensuse uuringud hiirtel näitavad, et kaltsipotriool võib tugevdada UV-kiirguse võimet tekitada nahakasvajaid.

Dermaalne kartsinogeensuse uuring hiirtel ja suukaudne kartsinogeensuse uuring rottidel ei näidanud beetametasoondipropionaadi kahjulikku riski inimestele. Beetametasoondipropionaadiga ei ole fotokartsinogeensuse uuringuid teostatud.

Lokaalse talutavuse uuringutes küülikutel põhjustas Daivobet geel kerget kuni mõõdukat nahaärritust ja silmade kerget mööduvat ärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vedel parafiin
Polüoksüpropüleen-11-stearüüleeter
Hüdrogeenitud riitsinusõli
Butüleeritud hüdroksütolueen (E321)
All-rac-alfa-tokoferool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pudel: Pärast esmast avamist: 6 kuud.

Aplikaator: Pärast esmast avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis.

Pudel: Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudelid: suure tihedusega polüetüleenist pudelid väikese tihedusega polüetüleenist valmistatud otsikuga ja suure tihedusega polüetüleenist korgiga. Pudelid on asetatud karpidesse.

Pakendi suurused: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g ja 3 x 60g.

Aplikaator: aplikaator koosneb polüpropüleenist kolbampullist (koos suure tihedusega polüetüleenist kolvi ja keeratava korgiga), aplikaatori peast (polüpropüleenist väliskest, polüoksümetüleenist hoob ja termoplastsest elastomeerist otsik) ja polüpropüleenist kattekorgist. Kolbampull, aplikaatori pea ja kattekork tuleb enne kasutamist kokku panna. Kolbampull(id), aplikaatori pea(d) ja kattekork(-korgid) on korbis.

Pakendi suurused: 60 g (sellele vastab 68 ml) ja 2 x 60 g (sellele vastab 2 x 68 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

776812

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2020