

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Butylhydroksytoluen (E321) 50 mikrogram/g salve

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Salve.

Offwhite til gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris egnet for lokal terapi for voksne

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Daivobet salve påsmøres det affiserte område en gang daglig. Den anbefalte behandlingsperiode er 4 uker, men man har erfaring med gjentatte behandlingsperioder opp til 52 uker. Hvis det er nødvendig å fortsette eller starte opp med behandling etter 4 uker, bør behandling skje etter legens anbefaling og regelmessig tilsyn.

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

Spesiell populasjon

Nedsatt nyre og leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Daivobet salve hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for barn mellom 12 og 17 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Daivobet salve påsmøres det affiserte området. For å oppnå maksimal effekt anbefales det å ikke dusje eller bade umiddelbart etter påføring av Daivobet salve.

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, skjørhet av 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 salve 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 kortikosteroidbehandling på grunn av systemisk absorpsjon.

Applikasjon under okklusjon bør unngås, da det øker det systemiske opptak av kortikosteroider. Påføring på store områder av 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 gel (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 punkt 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 på samme behandlingsoverflate 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 form 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 punkt 4.8).

Ikke fastslått effekt

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

Samtidig behandling og UV-lys

Det er begrenset erfaring med bruk av legemidlet i hodebunnen. 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 kalsipotriolbehandling og UV lys bør kun benyttes hvis lege og pasient anser fordelene større enn den potensielle risikoen (se pkt. 5.3).

Bivirkninger av hjelpestoffer

Daivobet salve inneholder hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E321) som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem) eller irritasjon i 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 til gravide kvinner. Dyrestudier med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3), men et antall epidemiologiske studier (utfallet av færre enn 300 graviditeter) har ikke påvist fosterskader hos barn hvis mødre har blitt behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potensielle risikoen for mennesker er usikker. Daivobet bør derfor kun brukes under graviditet når fordelene 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 at Daivobet ikke skal smøres på brystene når man ammer.

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 på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

De vanligste bivirkningene under behandling er forskjellige hudreaksjoner som kløe og hudavflassing.

Pustuløs psoriasis og hyperkalsemi er rapportert.

Bivirkningene er listet etter MedDRA SOC, og de enkelte bivirkningene 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* Follikulitt
Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Furunkel
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Hyperkalsemi
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Tåkesyn****
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Kløe Hudavflassing
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Hudatrofi Forverring av psoriasis Dermatitt Erytem Utslett** Purpura eller ekkymoser Sviende følelse i huden Hudirritasjon
Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Pustuløs psoriasis Striae Fotosensitivitetsreaksjon Akne Tørr hud
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Pigmentforandringer på applikasjonsstedet

	Smerter på applikasjonsstedet***
Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Rebound effekt

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

**Forskjellige typer hudreaksjoner som flassende-, populøst- og pustuløst utslett er rapportert.

***Brennende følelse, inkludert smerter på applikasjonsstedet

****se også pkt. 4.4

Pediatrisk populasjon

I en ukontrollert åpen studie ble 33 ungdommer mellom 12 og 17 år med psoriasis vulgaris behandlet med Daivobet salve i 4 uker med maksimum 56 g pr. uke. Det ble ikke sett noen bivirkninger og ingen systemiske kortikosteroideffekter ble identifisert. Studiens størrelse tillater imidlertid ikke noen sikker konklusjon med hensyn til sikkerhetsprofilen for Daivobet salve til barn og ungdom.

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 sjelden 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 lang tids bruk (se pkt. 4.4).

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.

4.9 Overdosering

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

Svært langvarig bruk av topikale kortikosteroider kan hemme hypofysebinyrebarkfunksjonene og gi sekundær adrenal insuffisiens, som normalt er reversibel. I slike tilfeller behandles symptomene. Ved kronisk toksisitet skal kortikosteroid behandlingen seponeres gradvis.

Det er rapportert ett tilfelle der en pasient med utstrakt erythrodermisk psoriasis som ved feilbruk ble behandlet med 240 g Daivobet salve pr. uke (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 brå seponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismidler. Andre antipsoriasismidler til lokal bruk, Kalsipotriol, kombinasjoner. ATC-kode: D 05AX52

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.

En sikkerhetsstudie av 634 psoriasispatienter har undersøkt gjentatte behandlinger med Daivobet salve en gang daglig etter behov, gitt enten alene eller alternerende med Daivonex i opp til 52 uker, sammenlignet med kun Daivonex i 48 uker etter en innledende behandling med Daivobet salve. Bivirkninger ble rapportert av 21,7 % av pasientene i Daivobet salve gruppen, 29,6 % i Daivobet salve/Daivonex alternerende gruppen og 37,9 % i Daivonex gruppen. Bivirkningene som ble rapportert av mer enn 2 % av pasientene i Daivobet salve gruppen var kløe (5,8 %) og psoriasis (5,3 %). Alvorlige bivirkninger som sannsynligvis er relatert til lang tids bruk av kortikosteroider (hudatrofi, follikulitt, depigmentering, furunkel og purpura) ble rapportert av 4,8 % av pasientene i Daivobet salve gruppen, 2,8 % i Daivobet salve /Daivonex alternerende gruppen og 2,9 % i Daivonex gruppen.

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.

Pediatrik populasjon

Adrenal respons på ACTH eksponering ble målt i en ukontrollert 4 ukers studie på 33 ungdommer mellom 12 og 17 år med psoriasis på kroppen som brukte opp til 56 g Daivobet salve pr. uke. Det ble ikke rapportert noen HPA akse suppressjon. Ingen tilfeller av hyperkalsemi ble rapportert, men en pasient hadde en mulig behandlingsrelatert økning av kalsium i urinen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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 cm²) i 12 timer. Absorpsjonen av topikale kortikosteroider kan øke ved påsmøring på psoriasis plaque og under okklusjon. Absorpsjon gjennom skadet hud er ca. 24 %.

Etter systemisk eksponering vil begge de aktive 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 faeces (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 reproduksjontoksisitet (ganespalte, skjelettmisdannelser). Reproduksjonstoksiske studier med langvarig peroral tilførsel av kortikosteroider til rotter forlenget drektigheten og vanskeliggjorde fødselen. 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Flytende parafin
Polyoksypropylenstearyleter
Helracemisk- α - tokoferol
Hvit vaselin
Butylhydroksytoluen (E321)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første gangs åpning: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/epoxyphenol tuber med polyetylen skrukork.
Tubestørrelser: 3 (prøve), 15, 30, 60, 100 og 120 g.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-8069

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 februar 2002
Dato for siste fornyelse: 15 mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk