

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daivobet 50/500 mikrog/g voide

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

1 gramma voidetta sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia (monohydraattina) ja 0,5 mg beetametasonia (dipropionaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Voide.

Luonnonvalkoisesta keltaiseen

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Paikallishoitoon soveltuvan stabiilin plakkipsoriaasin (psoriasis vulgaris) hoidoksi aikuisilla.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Daivobet voidetta levitetään psoriaasiläiskille kerran päivässä. Suositeltava hoidon kesto on 4 viikkoa. Daivobet voiteen käytöstä toistettuina hoitjaksoina on kokemusta 52 viikon ajalta. Jos hoitoa on tarpeellista jatkaa tai aloittaa uudelleen 4 viikon jälkeen, se tulee tehdä lääkärin ohjeiden mukaan ja lääkärin säännöllisessä valvonnassa.

Kalsipotriolia sisältävien lääkevalmisteiden päivittäin käytettävä määrä ei saa ylittää 15 g. Hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.4.).

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Daivobet voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

#### Lapset

Daivobet voiteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla. Tietoa ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Daivobet voide levitetään psoriaasialueille. Parhaan tehon saamiseksi suihkua tai kylpyä tulee välttää heti Daivobet voiteen levittämisen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Daivobet voidetta ei tule käyttää psoriasis pustulosan, psoriasis exfoliativan ja erythrodermisen psoriaasin hoitoon.

Sisältämänsä kalsipotriolin vuoksi voide on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä.

Valmisteen sisältämästä kortikosteroidista johtuen Daivobet voidetta ei tule käyttää virusperäisissä ihomuutoksissa (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehduksissa eikä loisinferktioissa. Myös seuraavat sairaudet/iho-oireet ovat vasta-aiheisia Daivobet voiteen käytölle: ihotuberkuloosi tai kuppa, perioraali dermatiitti, atrofinen iho, striat, ihon pintaverisuonten hauraus, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumat, haavat, perianaali- ja genitaalialueen kutina.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Vaikutukset umpieritykseen

Daivobet sisältää vahvaa ryhmän III-steroidia, joten samanaikaista hoitoa muilla steroideilla tulee välttää. Johtuen kortikosteroidin absorptiosta iholta, voi myös paikallisesti annostellulla kortikosteroidilla esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti. Niitä ovat esim. lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan väheneminen ja diabetes mellituksen paheneminen. Käyttöä okklusiositeen alla tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä.

Voiteen käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa tulee välttää, koska tämä lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8.).

Tutkimuksessa, jossa laaja-alaista hiuspohjan ja vartalon ihopsoriaasia sairastavia potilaita hoidettiin korkeilla Daivobet geeliannoksilla (hiuspohjaan) ja suurilla Daivobet voideannoksilla (vartalolle), oli 5 potilaalla 32 potilaasta kortisolien erityksen hieman heikentynyt adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasiuskokeessa 4 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1.).

##### Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Valmisteen sisältämästä kalsipotriolista johtuen hyperkalsemiaa saattaa esiintyä, jos päivittäinen enimmäismäärä (15 g) ylitetään. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu kuitenkin nopeasti, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun kalsipotriolihoitoa koskevat suositukset huomioidaan. Hoidettavan ihoalueen tulee olla enintään 30 % kehon pinta-alasta (ks. kohta 4.2.).

##### Paikalliset haitat

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkää kortikosteroideille. Valmistetta ei tule käyttää näillä alueilla. Potilaalle tulee neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään voiteen joutuminen kasvoille, suuhun tai silmiin. Kädet tulee pestä huolellisesti joka käyttökerran jälkeen.

##### Samanaikaiset ihoinfektiot

Sekundäärisesti infektoituneet läiskät tulisi hoitaa antimikrobeilla. Kortikosteroidihoito tulee lopettaa, jos infektio pahenee.

##### Hoidon lopettaminen

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa yleisen psoriasis pustulosan puhkeamisen tai oireiden palaamisen. Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

##### Pitkäaikainen käyttö

Pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä paikallisten ja systeemisten kortikosteroidiin liittyvien

haittavaikutusten riskiä. Hoito tulee keskeyttää, jos näitä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8.).

#### Käyttö, jonka turvallisuutta ei ole arvioitu

Daivobet voiteen käytöstä psoriaasin hoidossa ei ole kokemusta.

#### Muu samanaikainen hoito ja UV altistus

Daivobet voiteen käytöstä hiuspohjaan ei ole käyttökokemusta. Daivobet voiteesta on käyttökokemusta vartalon psoriaasin hoidossa yhdessä Daivobet geelin kanssa, kun geeliä on käytetty hiuspohjan psoriaasin hoitoon. Muiden saman hoitoalueen paikallisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden, systeemisesti annosteltavien psoriaasilääkkeiden tai valohoidon käytöstä samanaikaisesti Daivobet valmisteiden kanssa ei ole kokemusta.

Daivobet-hoidon aikana lääkäriä suositellaan neuvomaan potilasta välttämään osittain tai kokonaan altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolia tulisi käyttää UV-säteilyn kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. (ks. kohta 5.3).

Daivobet voide sisältää butyylihydroksitolueenia (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Valmisteen käytön turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa. Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Daivobet voidetta tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

#### Imetys

Beetametasoni erittyy äidinmaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on epätodennäköinen käytettäessä ohjeannostusta. Kalsipotriolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Daivobet voidetta imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Daivobet voidetta tule käyttää rinnan iholla imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Daivobet voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Daivobet voiteen tutkimusohjelmassa on tähän mennessä ollut mukana yli 2500 potilasta ja tämän perusteella noin 10 % potilaista voidaan odottaa saavan ei-vakavan haittavaikutuksen. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä, pääasiassa erilaisia ihoreaktioita kuten kutina, ihottuma ja kuumoittava tunne iholla. Psoriasis pustulosa on harvinainen haittavaikutus. Psoriaasioireiden palaamista hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu, mutta tämän yleisyys ei ole tiedossa.

Seuraavassa on luettelo Daivobet voiteen haittavaikutuksista, joka perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset on luetteloitu MedDRA System Organ classification –luokituksen mukaisesti ja yksittäiset haittavaikutukset on listattu yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmän raportoituista.

Yleisyysryhmissä haitat on luetteloitu vakavimmista lievempiin.

Seuraavaa termistöä on käytetty haittavaikutusten yleisyyden luokittelussa:

Erittäin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥1/100 ja <1/10
Melko harvinainen	≥1/1000 ja <1/100
Harvinainen	≥1/10.000 ja <1/1.000
Erittäin harvinainen	<1/10.000

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleinen	Kutina Ihottuma Kuumoittava tunne iholla
Melko harvinainen	Psoriaasin paheneminen Kivun tunne iholla tai ihon ärsytys Dermatiitti Eryteema Folikuliitti Pigmenttimuutokset hoidettavalla ihoalueella
Harvinainen	Psoriasis pustulosa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Tuntematon	Psoriaasioireiden palaaminen (ks. kohta 4.4)

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan vastaavasti liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

#### Kalsipotrioli

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen paikalliset reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumoituksen ja pistelyn tunne iholla, kuiva iho, eryteema, ihottuma, dermatiitti, ekseema, psoriaasi oireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysoireet mukaan lukien erittäin harvinaiset angioödeema ja kasvojen turvotus.

Systemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä voiteen paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat hyperkalsemia tai kalsiumin erittyminen virtsaan (ks. kohta 4.4.)

### Beetametasoni (dipropionaattina)

Paikalliskortikosteroidien käyttö, erityisesti pitkäaikaiskäyttö, saattaa aiheuttaa ihossa muutoksia kuten atrofiaa, telangiektasioita, strioja, follikuliittia, liiallista karvankasvua, perioraali dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, milioita ja ihon pigmenttimuutoksia. Käytettäessä paikalliskortikosteroidia psoriaasin hoitoon on yleisen psoriasis pustulosan puhkeaminen mahdollista.

Kortikosteroidien paikallisen käytön jälkeen esiintyvät systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla esiintyessään vakavia. Lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estymistä, kaihia, tulehduksia, vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon ja silmänpaineen nousua saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä useammin, kun voidetta on käytetty okklusiositeen alla (muovi, ihopoimuun), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona (ks. kohta 4.4).

## **4.9 Yliannostus**

Annostussuosituksen ylittäminen voi kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi vähentää aivolisäkkeen ja lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa ja aiheuttaa sekundäärisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan, joka on tavallisesti palautuva. Tällaisissa tapauksissa oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

Yhdellä potilaalla on väärinkäytön yhteydessä hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen raportoitu Cushingin oireyhtymä ja psoriasis pustulosa. Potilaan laajaa erythrodermiaa hoidettiin 5 kuukauden ajan Daivobet voiteella 240 g/viikko (vastaa n. 34 g/ päivä. maksimiannossuositus on 15 g/päivä).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet, muut ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet  
kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: D05AX52

Kalsipotrioli on D-vitamiinianalogi. In vitro-tulokset osoittavat, että kalsipotrioli hillitsee keratinosyyttien liiallista solujakautumista ja stimuloi niiden erilaistumista. Tämä toimii perustana sen teholle psoriaasin hoidossa.

Muiden paikallisten kortikosteroidien tapaan beetametasoni-dipropionaatilla on anti-inflamatorista, antipruriittista, vasokonstriktiivista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Nämä eivät kuitenkaan paranna perimmäistä sairautta. Käytettäessä okklusiota vaikutus saattaa tehostua johtuen lisääntyneestä penetroitumisesta ihon sarveiskerrokseen. Tästä johtuen haittavaikutusten mahdollisuus lisääntyy. Paikallisten kortikosteroidien yleistä anti-inflamatorista toimintamekanismia ei ole tarkoin selvitetty.

Daivobet -tutkimuksessa, jossa oli mukana 634 psoriaasipotilasta, tutkittiin Daivobet voiteen turvallisuutta kerran päivässä annosteltuna joko yksin tai vuorottaisesti Daivonex voiteen kanssa 52 viikon ajan. Vertailussa oli mukana Daivonex -hoito, jota käytettiin Daivobet aloitushoidon jälkeen 48 viikon ajan. Haittavaikutuksia raportoitiin 21.7 %:lla Daivobet -ryhmässä, 29.6 %:lla Daivobet/Daivonex -vuorottaishoitoryhmässä ja 37.9 %:lla Daivonex -ryhmässä. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin Daivobet-ryhmässä yli 2%:lla potilaista olivat kutina (5.8 %) ja psoriaasi (5.3 %).

Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyivät kortikosteroidin pitkäaikaiskäyttöön (esim. ihoatrofia, follikuliitti, pigmenttimuutokset, furunkkeli ja purppura), oli 4.8 %:lla Daivobet-ryhmän potilaista, 2.8 %:lla Daivobet/Daivonex -ryhmän potilaista ja 2.9 % Daivonex -ryhmän potilaista.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH -hormoniin määritettiin mittaamalla veren seerumin kortisolitasoja potilailta, joilla oli laaja-alainen psoriaasi sekä hiuspohjassa että vartalossa ja jotka käyttivät viikossa yhteensä jopa 106 g Daivobet geeliä ja Daivobet voidetta. Kortisolin erityksen havaittiin hieman heikentyneen ACTH rasiuskokeessa 30 minuutin kohdalla hormonin annostelusta 5 potilaalla 32 potilaasta (15.6%) 4 viikon hoidon jälkeen ja 2 potilaalla niistä 11 potilaasta (18.2%), jotka jatkoivat hoitoa 8 viikkoon asti. Kaikissa tapauksissa veren seerumin kortisolipitoisuus oli normaali 60 minuutin kuluttua ACTH:n antamisesta. Kalsiumaineenvaihdunnan muutoksia ei ollut havaittavissa näillä potilailla. HPA -toiminnan häiriöön liittyen tutkimus osoittaa, että hyvin suurilla Daivobet geeli- ja voideannoksilla voi olla vähäinen vaikutus HPA-akseliin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella isotoopilla merkityllä Daivobet-voiteella ovat osoittaneet, että kalsipotriolin ja beetametasonin systeeminen imeytyminen Daivobet voiteesta on vähemmän kuin 1 % annoksesta (2.5 g), jota oli sivelty terveelle iholle (625 cm<sup>2</sup>) 12 tunnin ajaksi. Voiteen levittäminen psoriaasiläiskille ja okklusiositeen käyttö saattaa lisätä paikallisen kortikosteroidin imeytymistä.

Imeytyminen vahingoittuneen ihon läpi on n. 24 %.

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja tehokkaasti. Sitoutuminen plasmaproteiineihin on n. 64 %. Eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa suonensisäisen annostuksen jälkeen on 5-6 tuntia. Johtuen ihoon muodostuvasta varastosta eliminoituminen ihoannostelun jälkeen tapahtuu muutamassa päivässä. Beetametasoni metaboloituu erityisesti maksassa, mutta myös munuaisissa glukuronidi- ja sulfaattiestereiksi. Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattuja kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa..

Kalsipotriolin ja beetametasonin määrät olivat kvantitointirajan alapuolella kaikissa verinäytteissä, jotka otettiin 34 potilaalta, joiden laaja-alaista sekä hiuspohjan että vartalon psoriaasia hoidettiin 4 tai 8 viikkoa sekä Daivobet geelillä että Daivobet voiteella. Joiltakin potilailta voitiin mitata yksi kalsipotriolin metaboliitti ja yksi beetametasonidipropionaatin metaboliitti.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet kortikosteroideilla olevan toksisia vaikutuksia raskauteen ja sikiöön (kitalakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, joissa annettiin kortikosteroideja suun kautta, havaittiin pidentyneitä raskauksia ja pidentyneitä ja vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin, että henkiin jäävien pentujen määrä väheni, ruumiin paino ja painon nousu laski. Hedelmällisyyteen ei todettu olevan vaikutusta. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Hiirillä tehty ihokarsinogeenisuustutkimus ei osoittanut erityistä vaaraa ihmiselle.

Hiiirillä tehdyt fotokarsinogeenisuustutkimustulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvaimien synnyssä.

Karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty beetametasonidipropionaatilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Nestemäinen parafiini,  
Polyoksipropyleeni-15-stearyylietteri,  
All-rac- $\alpha$ -Tokoferoli,  
Valkovaseeliini,  
Butyylihydroksitolueeni (E321).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 2 vuotta.

Kesto aika putken avaamisen jälkeen on 1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/epoksifenoliputket, joissa polyetyleenikierrekorkki.  
Pakkauskoot: 3 g (näyte), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ja 120 g.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16797

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.02.2002/22.05.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.03.2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta, [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).