

Daivobet[®]

LEO Pharma

Salva 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g

(Benvit till gul salva)

R_x F_f

Medel mot psoriasis

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Betametason

Kalcipotriol (vattenfri)

ATC-kod:

D05AX52

Läkemedel från LEO Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2018-11-23

Indikationer

Lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig.

Kontraindikationer

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

Daivobet är kontraindicerat vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriol är Daivobet kontraindicerad hos patienter med kända störningar i kalcium metabolismen (se Varningar och försiktighet).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Daivobet kontraindicerad vid följande tillstånd: Virusinfektioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hud manifestationer i samband med tuberkulos, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se Varningar och försiktighet).

Dosering

Daivobet salva ska appliceras på det angripna området en gång dagligen. Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Det finns erfarenhet av upprepade behandlingar med Daivobet i upp till 52 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter 4 veckor, 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 Varningar och försiktighet).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effekten av Daivobet salva hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Daivobet salva vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information för barn i åldern 12 till 17 år finns beskriven i avsnitten för biverkningar och farmakodynamik.

Administreringssätt

Daivobet salva appliceras på det angripna hudområdet. För att uppnå optimal effekt, rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applikation av Daivobet salva.

Varningar och försiktighet

Effekter på endokrina systemet

Daivobet salva innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider måste därför undvikas. Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling 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 Biverkningar).

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 Farmakodynamik).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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. Serumkalций 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 Dosering).

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 Kontraindikationer).

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 Biverkningar).

Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Daivobet vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Erfarenhet från behandling av hårbotten med detta läkemedel är begränsad. 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 Prekliniska uppgifter).

Biverkningar för hjälpämnen

Daivobet salva innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), eller irritation i ögon och slemhinnor.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Daivobet.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Daivobet saknas. Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Ett flertal epidemiologiska studier (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 bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjolk saknas. Försiktighet bör iaktas 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

Daivobet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

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

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under behandling är olika hud reaktioner, som pruritus och hud exfoliation.

Pustulös psoriasis och hyperkalcemi har rapporterats.

Biverkningarna är listade 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
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Furunkel
Immunsystemet	
* Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus infektioner har rapporterats.	
** Olika typer av utslag som exfoliativa utslag, popular hudutslag och pustulösa utslag har rapporterats.	
*** Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.	
****Se avsnitt varningar och försiktighet	

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyperkalcemi
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn****
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hud exfoliation Pruritus
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hudatrofi Exacerbation av psoriasis Dermatit Erytem Utslag** Purpura eller ekkymos Sveda i huden Hudirritation
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Postulös psoriasis Strimmar i huden Ljuskänslighet Akne Torr hud
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pigmentförändring på applikationsstället Smärta vid applikationsstället***
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Rebound-effekt
* Hudinfektioner inkluderar bakteriell, svamp och virus infektioner har rapporterats. ** Olika typer av utslag som exfoliativa utslag, popular hudutslag och pustulösa utslag har rapporterats. *** Sveda vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället. ****Se avsnitt varningar och försiktighet	

Pediatrisk population

I en okontrollerad öppen studie behandlades 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis vulgaris med Daivobet salva i 4 veckor med ett maximum av 56 g per vecka. Inga nya biverkningar observerades och den systemiska kortikosteroid effekten var heller inte något bekymmer. Storleken på studien tillåter emellertid inte någon bestämd slutsats gällande säkerhetsprofilen för Daivobet salva hos barn och ungdomar.

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 Varningar och försiktighet).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topikalt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, 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 Varningar och försiktighet).

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

Överdoser

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

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan undertrycka hypofys-/binjurebarkfunktionerna och resultera i sekundär binjurebarkinsufficiens som vanligtvis är reversibel. Vid sådana tillfällen är symtomatisk 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 behandlingen och sedan pustulös psoriasis efter att plötsligt ha avbrutit behandlingen.

Farmakodynamik

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 antiinflammatoriska effekt är oklar.

I en säkerhetsstudie på 634 psoriasispatienter har man studerat upprepad behandling med Daivobet salva en gång dagligen i upp till 52 veckor, antingen Daivobet salva enbart eller alternerande med Daivonex, jämfört med Daivonex enbart under 48 veckor efter initialbehandling med Daivobet salva. 21,7% av patienterna i Daivobet salva-gruppen rapporterade biverkningar, 29,6% i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 37,9% i Daivonex-gruppen. De biverkningar som rapporterades av fler än 2% av patienterna i Daivobet salva-gruppen var klåda (5,8%) och psoriasis (5,3%). Allvarligare biverkningar som möjligen är relaterade till långtidsbehandling med kortikosteroider (t.ex. hudatrofi, follikulit, depigmentering, furunkel och purpura) rapporterades av 4,8% av patienterna i Daivobet-gruppen, 2,8% i Daivobet salva/Daivonex-gruppen och 2,9% i Daivonex-gruppen.

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.

Pediatrisk population

Binjure-reaktionen på ACTH-provokation mättes i en okontrollerad 4-veckors studie med 33 ungdomar i åldern 12-17 år med psoriasis på kroppen som behandlades med 56 g Daivobet salva per vecka. Inga fall med dämpning på HPA-axeln rapporterades. Det rapporterades ingen hyperkalcemi men en patient hade möjlig behandlingsrelaterad ökning av urinkalcium.

Farmakokinetik

Kliniska studier med radioaktivt märkt salva påvisar att systemisk absorption av kalcipotriol och betametason från 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 betametason dipropionat – 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 betametason dipropionat var kvantifierbara hos några av patienterna.

Prekliniska uppgifter

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomspalt, skelettmiss bildningar). 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. Inga fotokarcinogenitetsstudier har genomförts med betametasondipropionat.

Innehåll

1 gram salva innehåller: 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat), flytande paraffin, polyoxipropylenstearyleter, all-*rac*- α -tokoferol, vitt vaselin, butylhydroxitoluen (E321).

Hjälpämne med känd effekt:

Butylhydroxitoluen (E321) 50 mikrogram/g salva.

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet i bruten förpackning: 1 år. Förvaras vid högst 25 °C.

Förpackningsinformation

Salva 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g Benvit till gul salva

60 gram tub, 462:15, F

120 gram tub, 862:16, F

15 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls ej*