

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DAIVOBET, 50 mikrogrammi/0,5 mg/g salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühes grammis salvis on 50 mikrogrammi kaltsipotriooli (monohüdraadina) ja 0,5 mg beetametasooni (dipropionaadina).

INN. *Calcipotriolum, betamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Butüülhüdroksütolueen (E321) 50 mikrogrammi/g salvis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv.

Tuhmvalge kuni kollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paiksele ravile alluva stabiilse naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Daivobet salvi tuleb haigusest haaratud nahapiirkonnale määrada üks kord ööpäevas. Soovitatav ravikuur on 4 nädalat. On kogemus, kus Daivobet'i ravikuure tehti kuni 52 nädalat. Kui pärast 4 nädala möödumist ravi on vaja jätkata või uuesti alustada, tuleb seda teha pärast arstlikku läbivaatust ning regulaarse meditsiinilise järelevalve all.

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

Patsientide eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

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

Lapsed

Daivobet salvi ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud. Praegu teadaolevad andmed laste puhul vanuses 12 kuni 17 aastat on toodud lõikudes 4.8 ja 5.1, kuid soovitusi annustamise osas teha ei saa.

Manustamisviis

Daivobet salvi manustada kahjustatud nahapiirkonnale. Optimaalse toime saavutamiseks ei ole soovitatav duši alla või vanni minna kohe pärast Daivobet salvi kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Daivobet salv on vastunäidustatud erütrodermilise, eksfoliatiivse ja pustuloosse psoriaasi korral.

Kaltsipotriooli sisalduse tõttu on Daivobet salv vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev kaltsiumi ainevahetuse häire.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed endokriinsüsteemile

Daivobet salv 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 kasutamist oklusioonidemetes all, kuna see suurendab kortikosteroidide süsteemset imendumist. Vältida tuleb kasutamist kahjustatud naha suurtel pindadel ja oklusioonidemetes all või limaskestadel või nahavoltides, kuna sel moel suureneb kortikosteroidide süsteemne imendumine (vt lõik 4.8).

Uuringus, kuhu kaasati peanaha ja keha ulatusliku psoriaasiga patsiendid, kellel kasutati Daivobet geeli (peanahale) suurte annuste ja Daivobet salvi (kehale) suurte annuste kombinatsiooni, täheldati 5-l patsiendil 32-st pärast adrenokortikotroopse hormooni (ACTH) stimuleerimist kortisooli vastuse piiripealset vähenemist pärast 4 ravinäädalat (vt lõik 5.1).

Toimed kaltsiumi ainevahetusele

Kaltsipotriooli sisalduse tõttu võib maksimaalse ööpäevase annuse (15 g) ületamisel tekkida hüperkaltsseemia. Seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerub siiski ravi katkestamisel kiiresti. Hüperkaltsseemia risk on minimaalne kui järgitakse kaltsipotriooli puudutavaid soovitusi. Vältida tuleb rohkem kui 30% kehapinna ravimist (vt lõik 4.2).

Lokaalsed kõrvaltoimed

Näonahk ja suguelundid on kortikosteroidide suhtes väga tundlikud. Nendes piirkondades ei tohi seda ravimit kasutada. Patsiendile tuleb selgitada ravimi õiget kasutamist, et vältida selle manustamist ja juhuslikku sattumist näole, suhu ja silma. Juhusliku sattumise vältimiseks nendesse piirkondadesse tuleb pärast igit manustamist käed pesta.

Kaasnevad nahainfektsioonid

Kui nahakahjustusele tekib sekundaarne infektsioon, tuleb seda ravida antimikroobsete vahenditega. Siiski, kui infektsioon süveneb, tuleb ravi kortikosteroididega katkestada.

Ravi katkestamine

Psoriaasi ravimisel lokaalsete 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 salvi kasutamise kohta väikeselaigulise psoriaasi puhul kogemus puudub.

Samaaegne ravi ja kokkupuude UV-kiirgusega

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

Ravi ajal Daivobet salviga 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 salv sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321). See võib põhjustada lokaalseid nahareaktsioone (kontaktdermatiit) ning silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Uuringutes rottidega, kellele manustati suukaudset kaltsipotriooli või beetametasoondipropionaati ei täheldatud isas- ega emaslloomade fertiilsuse häireid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daivobetil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Daivobet salvi uuringuprogrammi on seni kaasatud enam kui 2500 patsienti ning on näidatud, et ligikaudu 10%-l patsientidest võib oodata mittetõsiste kõrvaltoimete tekkimist.

Need reaktsioonid on tavaliselt kerged ning esinevad peamiselt erinevate nahareaktsioonidena, nagu lööve, sügelus ja põletustunne. Harva on teatatud pustuloosse psoriaasi esinemisest. On teatatud tagasilöögi efektist pärast ravi lõpetamist, kuid selle sagedus on teadmata.

Tuginedes kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kasutamise andmetele, on Daivobet salvil täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

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.

Kõrvaltoimete sageduste liigitamiseks on kasutatud alljärgnevat terminoloogiat:

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)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	sügelus lööve põletustunne nahal
Aeg-ajalt	psoriaasi ägenemine nahavalu või nahaärritus dermatiit erüteem follikuliit manustamiskoha pigmentatsiooni muutused
Harv	pustuloosne psoriaas
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Teadmata	tagasilöögi efekt – vt lõik 4.4

Arvatakse, et allpool loetletud kõrvaltoimed on seotud kaltsipotriooli ja beetametasooni ravimklassidesse 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, teleangiektasias, striiad, follikuliit, hüpertrihhoos, perioraalne dermatiit, allergiline kontaktdermatiit, depigmentatsioon ja kolloidmiiliumid. Psoriaasi ravimisel 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, mõju diabeedi metaboolsele kontrollile ja silma siserõhu tõus, eriti pärast pikaajalist ravi. Süsteemsed kõrvaltoimed tekivad sagedamini, kui manustatakse oklusioonideme (kile, nahavoldid) alla, kui manustatakse suurtele nahapindadele ja kui ravi on pikaajaline (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kontrollimata avatud uuringus raviti 33 *psoriasis vulgaris*’ega noorukit vanuses 12...17 aastat Daivobet salviga nelja nädala jooksul, maksimaalselt 56 grammiga nädalas. Ühtegi uut kõrvaltoimet ei tähendatud ning probleeme seoses süsteemsete kortikosteroidide toimetega ei ilmnunud. Siiski ei anna uuringu suurus võimalust teha konkreetseid järeldusi Daivobet salvi ohutusprofiili kohta laste ning noorukite puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Soovitatud annusest suuremas annuses kasutamine võib põhjustada seerumi kaltsiumi kontsentratsiooni tõusu, mis ravi katkestamisel kiiresti langeb.

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 erütrodermilise psoriaasiga patsiendist, kellel Daivobet salvi väärkasutamise tõttu, raviti 240 g salviga nädalas (vastab ligikaudu 34 g päevaannusele) 5 kuu jooksul (maksimaalne soovituslik annus 15 g üks kord päevas), tekkis pärast ravi järsku katkestamist Cushingi sündroom ja 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 raviks.

Nagu teised paiksed kortikosteroidid, on beetametasoonidipropionaat põletikuvastase, sügelusvastase, vasokonstriktiivse ja immunosupresseeriva toimega, kuid ilma et see haigust

raviks. Oklusiooni abil saab toimet tugevdada, kuna suureneb ravimi tungimine sarvkihti. Selle tulemusena suureneb ka kõrvaltoimete sagedus. Üldiselt on paiksete steroidide põletikuvastase toime mehhanism ebaselge.

634 psoriaasiga patsienti hõlmavas ohutusuuringus uuriti vajadusel kord päevas kasutatava Daivobet salvi korduva ravikuure kas monoteeraapiana või Daivonex'i vaheldumisi kasutades kuni 52 nädala jooksul; võrdlusena Daivonex'i monoteeraapiaga 48 nädala jooksul pärast esmast ravikuuri Daivobet salviga. Kõrvaltoimeid esines 21,7%-l patsientidest Daivobet salvi grupist, 29,6%-l Daivobet salvi/Daivonex'i vaheldumisi kasutamise grupist ja 37,9%-l Daivonex grupist. Kõrvaltoimeid, mida Daivobet salvi grupis esines rohkem kui 2%-l patsientidest, olid sügelus (5,8%) ja psoriaas (5,3%). Kortikosteroidide pikaajalisest kasutamisest tingitud murettekitavaid kõrvaltoimeid (nt nahaatroofia, follikuliit, depigmentatsioon, furunklid ja purpura) teatati 4,8%-l patsientidest Daivobet salvi grupist, 2,8%-l Daivobet salvi/Daivonex'i vaheldumisi kasutamise grupist ja 2,9%-l Daivonex'i grupist.

Neerupealiste vastus AKTH-le määrati seerumi kortisoolitaseme mõõtmisega patsientidel, kellel oli nii 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 see uuring mõningal määral, et väga kõrgetes annustes Daivobet geelil ja salvil võib olla nõrk toime HPA teljele.

Lapsed

Neerupealiste vastust ACTH suhtes mõõdeti kontrollimata neljanädalase uuringu käigus 33 kehapsoriaasiga noorukil vanuses 12...17 aastat, kes kasutasid kuni 56 g Daivobet salvi nädalas. Ühtegi juhtu HPA telje allasurumisest ei tähendatud. Ühtegi hüperkaltseemia juhtu ei tähendatud, kuid ühel patsiendil tõusis kaltsiumi tase uriinis, mis võis olla seotud raviga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Radioaktiivselt märgistatud salviga tehtud kliinilised uuringud näitavad, et kaltsipotriooli ja beetametasooni süsteemne imendumine Daivobet salvist on tervele nahale manustatuna (625 cm²) 12 tunni jooksul, vähem kui 1% annusest (2,5 g). Kasutamine psoriaasinaastudel ja tihedate sidemete all 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 veenisisest manustamist on 5...6 tundi. Kuna nahas moodustub depoo, kestab eritumine pärast nahale manustamist päevi. Beetametasoon metaboliseeritakse peamiselt maksas, kuid ka neerudes glükuroniidiks ja sulfaatestriteks. Kaltsipotriool eritub peamiselt roojaga (rotid ja minisead) ning beetametasoondipropionaat uriiniga (rotid ja hiired). 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 tuvastati mõnel patsiendil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kortikosteroididega tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (suulaelõhe, skeleti vääramendid). 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 häirumist ei täheldatud. Nende asjakohasus inimestel ei ole teada.

Kaltsipotriooliga hiirtel läbi viidud naha kartsinogeensuse uuring ei näidanud ohtu inimestele.

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

Beetametasoondipropionaadiga ei ole teostatud kartsinogeensuse ega fotokartsinogeensuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vedel parafiin
Polüoksüpropüleen-11-stearüüleeter
All-rac-alfa-tokoferool
Valge vaseliin
Butüülhüdrosütolueen (E321)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: 1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/epoksüfenooltuub polüetüleenist keeratava korgiga.
Tuubide suurused: 3 g(näidis), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ja 120 g.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

403502

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6.12.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013