

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Daivobet 50 míkrogrömm/0,5 mg/g hlaup

### 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt gramm af hlaupi inniheldur 50 míkrogrömm af kalsípótríóli (sem einhýdrat) og 0,5 mg af betametasóni (sem tvíprópríónat).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Bútýlhýdroxýtólúen (E321) 160 míkrogrömm/g hlaup

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hlaup.

Nánast tært, litlaust til lítið eitt beinhvítt hlaup.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Staðbundin meðferð við sóra í hársverði hjá fullorðnum. Staðbundin meðferð við vægum til í meðallagi slæmum sóra sem ekki er í hársverði (plaque psoriasis vulgaris) hjá fullorðnum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Daivobet á að bera á sjúk svæði einu sinni á dag. Ráðlagður meðferðartími er 4 vikur fyrir svæði í hársverði og 8 vikur fyrir svæði sem ekki er í hársverði. Ef nauðsyn er á að halda áfram meðferð eða hefja hana að nýju eftir 4 vikur, skal halda áfram meðferð að læknumati loknu og undir reglulegu eftirliti læknis.

Hámarksdagsskammtur lyfja sem innihalda kalsípótríól á ekki að fara yfir 15 g. Heildaryfirborð þess svæðis sem meðhöndlað er með lyfjum sem innihalda kalsípótríól á ekki að fara yfir 30% (sjá kafla 4.4).

##### *Notkun í hársvörð*

Öll sjúk svæði í hársverði má meðhöndla með Daivobet hlaupi. Yfirleitt nægja 1–4 g á sólarhring til meðhöndlunar á hársverði (4 g samsvara einni teskeið).

##### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrna- og lifrastarfsemi*

Öryggi og verkun Daivobet hlaups hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða alvarlega lifrarsjúkdóma.

## Börn

Öryggi og virkni Daivobet hlaups hefur ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Greint er frá fyrirliggjandi gögnum varðandi notkun fyrir börn á aldrinum 12 til 17 ára í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja varðandi skammta.

## Lyfjagjöf

Ekki skal bera Daivobet hlaup beint í andlit eða augu. Til að ná hámarksáhrifum er ekki ráðlegt að fara í sturtu eða bað strax eftir að Daivobet hlaup hefur verið borið á húð, eða þvo hárið strax eftir að Daivobet hlaup hefur verið borið í hársvörð. Daivobet hlaup á að vera á húðinni nætur- eða daglangt.

## Notkun skammtarans

Áður en skammtarinn er notaður í fyrsta sinn þarf að setja saman rörlykjuna og skammtarahaussinn. Eftir áfyllingu gefur hver skammtur 0,05 g af Daivobet hlaupi. Daviobet hlaup er borið á sjúka svæðið með skammtaranum. Þvo skal hendur eftir notkun ef Daviobet hlaup hefur borist á fingurna. Fylgiseðill með ítarlegum notkunarleiðbeiningum fylgir skammtaranum fyrir Daviobet hlaup .

## Notkun glasa

Hrista skal glasið áður en Daviobet hlaupið er borið á sjúka svæðið. Þvo skal hendur að lokinni notkun.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Rauð, flagnandi húð eða sóri með graftarbólum (pustular) er frábending við notkun á Daivobet.

Vegna kalsípótríólinnihalds er röskun á kalkefnaskiptum frábending við notkun Daivobet (sjá kafla 4.4).

Vegna barksterainnihalds er eftirfarandi ástand frábending við notkun Daivobet: Veirusýkingar í húð (t.d. áblástur (herpes) eða hlaupabóla), sveppa- eða bakteríusýkingar í húð, sníkjudýrasýkingar, húðbreytingar í tengslum við berkla, húðbólgur umhverfis munn, húðrýrnun, húðþenslurákir (striae atrophicae), viðkvæmar æðar í húð, hreisturhúð (ichthyosis), þrymlabólur (acne vulgaris) rósroði (acne rosacea, rosacea), fleiður og sár (sjá kafla 4.4).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Áhrif á innkirtla

Daivobet hlaup inniheldur sterkan stera úr flokki III og skal forðast samtímis notkun annarra stera. Aukaverkanir sem sjást í tengslum við altæka (systemic) meðferð með barksterum, svo sem bæling nýrnahettubarkar eða áhrif á efnaskipti sykursýki, geta einnig komið fram við staðbundna notkun barkstera vegna altæks (systemic) frásogs.

Varast skal notkun á húðsvæði undir loftþéttum umbúðum vegna þess að það eykur altækt (systemic) frásog barkstera. Forðast skal notkun á stór svæði skaddaðrar húðar eða á slímhúðir eða í húðfellingar vegna þess að það eykur altækt (systemic) frásog barkstera (sjá kafla 4.8).

Í rannsókn á sjúklingum með bæði útbreiddan sóra í hársverði og á líkamanum, þar sem notuð var samsett meðferð með stórum skömmtum af Daivobet hlaupi (í hársvörð) og stórum skömmtum af Daivobet smyrslí (á líkamann), minnkaði kortisólsvörun við nýrillbarkarhvata dinguls eða NBHD (ACTH (adrenocorticotropic hormone)) örvun óverulega eftir 4 vikna meðferð hjá 5 af 32 sjúklingum (sjá kafla 5.1).

### Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

### Áhrif á efnaskipti kalsíums

Vegna kalsípótríólinnihalds getur orðið blóðkalsíumhækkun ef notaður er stærri skammtur en hámarksdagsskammtur (15 g). Kalsíumþéttni í sermi færast aftur í eðlilegt horf þegar meðferð er hætt. Hætta á blóðkalsíumhækkun er lítil ef ráðleggingum varðandi kalsípótríól er fylgt. Forðast skal meðhöndlun á stærra yfirborði líkamans en 30% (sjá kafla 4.2).

### Staðbundnar aukaverkanir

Daivobet inniheldur sterkan stera úr flokki III og skal forðast samtímis notkun annarra stera á sama meðferðarsvæði.

Húð í andliti og á kynfærum er mjög viðkvæm fyrir barksterum. Lyfið skal ekki nota á þessi svæði. Leiðbeina skal sjúklingi um rétta notkun lyfsins til að koma í veg fyrir að það sé borið á eða berist fyrir slysi í andlit, munn eða augu. Hundur þarf að þvo eftir hverja notkun til að koma í veg fyrir að lyfið berist fyrir slysi á þessi svæði.

### Sýkingar í húð

Komi fram fylgisýking (secondary infection) á sködduðum húðsvæðum á að meðhöndla þau með örverueyðandi lyfjum. Ef sýkingin versnar eftir sem áður á að hætta meðferð með barksterum (sjá kafla 4.3).

### Meðferð hætt

Þegar sóri er meðhöndlaður staðbundið með barksterum getur verið hætta á útbreiddum sóra eða sóra með graftarbólum eða að ástand versni aftur (rebound effects) þegar meðferð er hætt.

Því skal sjúklingur vera áfram undir eftirliti læknis eftir að meðferð er hætt.

### Langtíma notkun

Við langtíma notkun er aukin hætta á staðbundnum og altæk (systemic) aukaverkunum vegna barkstera. Hætta skal meðferð ef fram koma aukaverkanir sem tengjast langtímanotkun barkstera (sjá kafla 4.8).

### Notkun sem ekki hefur verið metin

Engin reynsla er af notkun Daivobet við dropasóra (guttate psoriasis).

### Samhliðameðferð og útsetning fyrir útfjólubláu ljósi

Daivobet smyrsl fyrir sóra á líkamanum hefur verið notað samhliða Daivobet hlaupi gegn sóra í hársverði, en takmörkuð reynsla er af samsetningu Daivobet og annarra staðbundinna sóralyfja á sama meðferðarsvæði, annarra sóralyfja sem gefin eru til altækrar verkunar eða með ljósameðferð.

Meðan á meðferð með Daivobet stendur er mælt með að læknar ráðleggi sjúklingum að takmarka eða forðast óhóflega mikla útsetningu fyrir beinu eða tilbúnu sólarljósi. Aðeins skal nota kalsípótríól staðbundið samhliða útfjólubláum geislum (UVR) ef læknirinn og sjúklingurinn telja að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.3).

### Aukaverkanir vegna hjálparefna

Daivobet hlaup inniheldur hjálparefnið bútýlhýdroxýtólúen (E321) sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertiofnæmi) eða ertingu í augum eða slímhimnum.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við Daivobet.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Daivobet hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekun á æxlu (sjá kafla 5.3) við notkun sykurstera en niðurstöður nokkurra faraldsfræðilegra rannsókna (niðurstöður úr færri en 300 meðgöngum) hafa ekki leitt í ljós neina meðfædda galla hjá börnum mæðra sem voru meðhöndlaðar með barksterum á meðgöngu. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Því á aðeins að nota Daivobet á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

##### Brjóstgjöf

Betametasón berst í brjóstamjólk en hætta á skaðlegum áhrifum á barnið er talin ólíkleg við ráðlagða skammta. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um það hvort kalsípótríól skilst út í brjóstamjólk. Gæta skal varúðar þegar Daivobet er ávísað handa konum með barn á brjósti. Sjúklingi skal sagt að bera ekki Daivobet á brjóst þegar barn er haft á brjósti.

##### Frjósemi

Í rannsóknum á kalsípótríóli eða betametasón díprópíónati til inntöku hjá rottum komu engin áhrif á frjósemi fram hjá kven- og karldýrum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Daivobet hlaup hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Matið á tíðni aukaverkana er byggt á samandregnum greiningum á upplýsingum frá klínískum rannsóknum, þ.m.t. upplýsingar frá rannsóknum á öryggi eftir markaðssetningu og tilkynntum aukaverkunum.

Sú aukaverkun sem oftast er tilkynnt meðan á meðferð stendur er kláði.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC (system organ class)) og eru þær sem oftast koma fram taldar fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  og  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$	Húðsýking* Hárslíðursbólga
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$	Ófnæmisviðbrögð

Augu	
Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$	Ertling í augum
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Þokusýn**
Húð og undirhúð	
Algengar $\geq 1/100$ og $< 1/10$	Kláði
Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$	Versnun sóra Húðbólga Hörundsroði Útbrot*** Þrymlabólur Sviðatilfinning í húð Ertling í húð Húðþurrkur
Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$	Slit (rákir) í húð Húðflögnun
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Breyting á háralit****
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$	Verkur á notkunarstað*****
Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$	Endurkastsáhrif (rebound effect)

\*Greint hefur verið frá húðsýkingum, þ.m.t. bakteríu-, sveppa- og veirusýkingum í húð.

\*\*Sjá kafla 4.4

\*\*\*Greint hefur verið frá ýmsum gerðum útbrotá, svo sem hörundsroða og sóraútbrotum með grefri.

\*\*\*\*Greint hefur verið frá tímabundinni litabreytingu á hári á svæðinu þar sem hársvörður er meðhöndlaður, þannig að hvítt eða grátt hár verður gulleitt.

\*\*\*\*\*Sviði á notkunarstað er talinn með sem verkur á notkunarstað.

Eftirtaldir aukaverkanir eru taldir tengjast lyfjafræðilegum flokki kalsípótríóls og betametasóns, í þeirri röð:

#### Kalsípótríól

Aukaverkanir eru húðbreytingar á meðferðarsvæði, kláði, ertling í húð, sviðatilfinning eða stingir, húðþurrkur, roði, útbrot, húðbólga, exem, versnun sóra, ljósnæmis- og ofnæmisviðbrögð, þar með eru talin tilvik um ofsabjúg og bjúg í andliti sem kemur örsjaldan fyrir.

Altæk (systemic) áhrif geta örsjaldan komið fram eftir staðbundna notkun og valdið blóðkalsíumhækkun eða hækkun kalsíums í þvagi (sjá kafla 4.4).

#### Betametasón (sem tvíprópíónat)

Staðbundin áhrif geta komið fram eftir útvortis notkun, einkum við langvarandi notkun, þar með talið er húðþynning, hárfæðavíkkun, húðrákir, hárslíðursbólga, ofhæring, húðbólgur umhverfis munn, snertiofnæmishúðbólga (allergic contact dermatitis), aflitun húðar og kvoðugrjón (colloid milia).

Við meðferð við sóra með barksterum á húð getur verið hætta á útbreiddum sóra með graftarbólum.

Altæk (systemic) áhrif vegna útvortis notkunar barkstera eru mjög sjaldgæf hjá fullorðnum en geta hins vegar verið alvarleg. Bæling nýrnahettubarkar, drer (cataract), sýkingar, áhrif á efnaskipti sykursýki og aukinn augnþrýstingur getur komið fram, einkum við langvarandi notkun.

Altæk (systemic) áhrif koma oft fram þegar lyfið er borið á húðsvæði undir loftþéttum umbúðum (plast, í húðfellingar), þegar borið er á stór húðsvæði og við langvarandi notkun (sjá kafla 4.4).

## Börn

Ekki hefur komið fram klínískt mikilvægur munur á öryggi hjá fullorðnum og unglíngum. Alls voru 216 unglíngar meðhöndlaðir í þremur opnum klínískum rannsóknum. Sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar um rannsóknirnar.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Notkun stærri skammta en ráðlagðir eru getur valdið hækkun kalsíums í sermi sem lækkar þegar meðferð er hætt. Einkenni hækkunar kalsíums í blóði eru m.a. ofsamiga, hægðatregða, vöðvaslappleiki, ringlun og dá.

Óhófleg og langvarandi staðbundin notkun barkstera getur bælt starfsemi heiladinguls-nýrnahtubarkar sem leiðir til annars stigs vanstarfsemi nýrnahtna sem yfirleitt gengur til baka. Í þessum tilvikum skal meðhöndla einkenni.

Við langvarandi eituráhrif vegna barksterameðferðar verður að hætta meðferð smám saman.

Skýrt hefur verið frá misnotkun hjá einum sjúklingi með útbreiddan sóra ásamt roða (erythrodermic psoriasis) sem notaði 240 g af Daivobet smyrslí á viku (sem samsvarar dagskammti sem er u.þ.b. 34 g) í 5 mánuði (hámarks ráðlagði dagskammtur er 15 g á dag) og fékk Cushing heilkenni á meðan á meðferð stóð og síðan sóra með graftarbólum eftir að hafa hætt meðferð skyndilega.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Psoriasislyf. Önnur psoriasislyf til staðbundinnar útvortis notkunar, kalsípótríól í blöndum. ATC flokkur: D05AX52.

Kalsípótríól er D-vítamín-hliðstæða. Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að kalsípótríól hvetji sérhæfingu og dragi úr fjölgun þekjufrumna í húð. Verkun lyfsins við sóra er talin byggð á þessu.

Eins og aðrir barkstera til staðbundinnar notkunar hefur betametasóntvíprópíónat bólgueyðandi, kláðastillandi, æðaherpandi og ónæmisbælandi áhrif en læknar hins vegar ekki undirliggjandi kvilla. Með loftþéttum umbúðum er hægt að auka áhrifin vegna aukins gegnflæðis um hornlagið. Tíðni aukaverkana eykst vegna þessa. Ekki er almennt vitað hvað liggur til grundvallar bólgueyðandi áhrifum barkstera til staðbundinnar notkunar.

Svörun nýrnahtna við ACTH var ákvarðað með mælingum á kortisólgildum í sermi hjá sjúklingum með útbreiddan sóra bæði í hársverði og á líkamanum, þar sem notuð voru samtals allt að 106 g á viku af Daivobet hlaupi og Daivobet smyrslí. Eftir 30 mínútur minnkaði svörun kortisól við ACTH örvun óverulega hjá 5 af 32 sjúklingum (15,6%) eftir 4 vikna meðferð og hjá 2 af 11 sjúklingum (18,2%) sem höfðu haldið áfram meðferð í 8 vikur. Í öllum tilvikum urðu kortisólgildi í sermi eðlileg 60 mínútum eftir örvun með ACTH. Ekki sáust nein merki um breytingar á efnaskiptum kalsíums hjá þessum sjúklingum. Upplýsingar úr rannsókninni benda því til þess hvað HPA-bælingu varðar að mjög stórir skammtar af Daivobet hlaupi og smyrslí hafa væg áhrif á HPA-boðleiðina.

Metin var verkun af notkun Daivobet hlaups einu sinni á sólarhring, í tveimur 8 vikna, tvíblindum, slembuðum klínískum rannsóknum þar sem þátt tóku samtaks fleiri en 2.900 sjúklingar með sóra í hársverðinum sem var í það minnsta í meðallagi slæmur samkvæmt heildarmati rannsakandans á alvarleika sjúkdómsins (Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA)). Samanburðarlyfin, sem öll voru notuð einu sinni á sólarhring, innihéldu betametasóntvíprópiónat í hlaupgrunni, kalsípótríól í hlaupgrunni og (í annarri rannsókninni) hlaupgrunninn einn sér. Niðurstöður fyrsta svörunarviðmiðs (primary response criterion) (einkenni horfin eða sjúkdómur mjög vægur eftir 8 vikur skv. IGA) sýndi að Daivobet hlaup hafði tölfraðilega marktækt betri verkun en samanburðarlyfin. Niðurstöður um hversu fljótt lyfin byrjuðu að verka, einnig byggðar á svipuðum upplýsingum frá 2. viku, sýndu að Daivobet hlaup hefði tölfraðilega marktækt betri verkun en samanburðarlyfin.

% einkennalausra sjúklinga eða með vægan sjúkdóm	Daivobet hlaup (n=1.108)	Betametasóntvíprópiónat (n=1.118)	Kalsípótríól (n=558)	Hlaupgrunnur (n=136)
2. vika	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
8. vika	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tölfraðilega marktækt minni áhrif en af Daivobet hlaupi (P<0,001)

Metin var verkun daglegrar notkunar Daivobet hlaups á svæði utan hársvarðar í 8 vikna klínískum, tvíblindum, slembuðum rannsóknum þar sem þátt tóku 293 sjúklingar með sóra sem var vægur til í meðallagi slæmur samkvæmt IGA. Samanburðarlyfin, sem öll voru notuð einu sinni á sólarhring, innihéldu betametasóntvíprópiónat í hlaupgrunni, kalsípótríól í hlaupgrunni og hlaupgrunninn einn sér. Niðurstöður fyrsta svörunarviðmiðs (primary response criterion) voru stjórn á sjúkdómnum skv. IGA í 4. og 8. viku. Stjórn á sjúkdómnum var skilgreind sem „laus við útbrot“ (clear) eða „sjúkdómur í lágmarki“ (minimal disease) hjá sjúklingum með í meðallagi slæman sjúkdóm í upphafi eða „laus við útbrot“ (clear) hjá sjúklingum með vægan sjúkdóm í upphafi. Annað svörunarviðmið (secondary response criteria) voru hlutfallsbreytingar á mælikvarða á alvarleika sóra og útbreiðslu sjúkdómsins (Psoriasis Severity and Area Index (PASI)) frá upphafi og að 4. og 8. viku.

% sjúklinga með stjórn á sjúkdómnum	Daivobet hlaup (n=126)	Betametasóntvíprópiónat (n=68)	Kalsípótríól (n=67)	Hlaupgrunnur (n=35)
4.vika	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
8. vika	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tölfraðilega marktækt minni áhrif en af Daivobet hlaupi (P<0,05)

Meðaltal prósentulækkunar á PASI (staðalfrávik(SD))	Daivobet hlaup (n=126)	Betametasóntvíprópiónat (n=68)	Kalsípótríól (n=67)	Hlaupgrunnur (n=35)
4. vika	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
8. vika	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tölfraðilega marktækt minni áhrif en af Daivobet hlaupi (P<0,05)

Lagt var mat á notkun Daivobet hlaups einu sinni á sólarhring samanborið við notkun Daivonex Scalp lausnar tvisvar sinnum á sólarhring í allt að 8 vikur í annarri blindri (investigator-blinded) slembirannsókn á 312 sjúklingum með a.m.k. í meðallagi alvarlegan sóra í hársverði skv. IGA. Niðurstöður fyrsta svörunarviðmiðs (primary response criterion)(einkenni horfin eða sjúkdómur mjög vægur eftir 8 vikur) sýndi að Daivobet hlaup hafðu tölfraðilega marktækt betri verkun en Daivonex Scalp lausn.

% einkennalausra sjúklinga eða með vægan sjúkdóm	Daivobet hlaup (n=207)	Daivonex Scalp lausn (n=105)
8. vika	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tölfraðilega marktækt minni áhrif en af Daivobet hlaupi (P<0,001)

Lagt var mat á notkun Daivobet hlaups samanborið við kalsípótíól í hlaupgrunnum í tvíblindri, langtíma slembirannsókn á 873 sjúklingum með sóra í hársverði sem (skv. IGA) var a.m.k. miðlungs alvarlegur. Í báðum meðferðum var notkun einu sinni á sólarhring í allt að 52 vikur með hléum eins og þörf krafði. Aukaverkanir, hugsanlega tengdar langtímanotkun barkstera í hársverð, voru staðfestar af óháðum, blinduðum hópi (blinded panel) húðsjúkdómafræðinga. Enginn munur var milli meðferðarhópanna á hlutfalli þeirra sjúklinga sem fengu slíkar aukaverkanir (2,6% af þeim sem notuðu Daivobet hlaup og 3,0% af þeim sem fengu kalsípótíól: P=0,73). Ekkert tilfelli húðþynningar var skráð.

## Börn

### *Hársvörður*

Í tveimur opnum 8 vikna rannsóknum án samanburðar voru áhrif kalsíumefnaskipta könnuð hjá alls 109 unglíngum á aldrinum 12-17 ára, með sóra í hársverði, sem notuðu allt að 69 g á viku af Daivobet hlaupi. Hvorki var greint frá tilviki blóðkalsíumhækkunar né klínískt mikilvægum breytingum á kalsíumi í þvagi. Svörun nýrnahetta við ACTH var mæld í 30 sjúklingum; einn sjúklingur sýndi minnkaða kortisól svörun við ACTH eftir 4 vikna meðferð, sem var væg, án klínískra breytinga og sem gekk til baka.

### *Hársvörður og líkami*

Í einni opinni 8 vikna rannsókn án samanburðar voru áhrif á kalsíumefnaskipti könnuð hjá 107 unglíngum á aldrinum 12-17 ára með sóra í hársverði og á líkama, sem notuðu allt að 114,2 g á viku af Daivobet hlaupi. Hvorki var greint frá tilviki blóðkalsíumhækkunar né klínískt mikilvægum breytingum á kalsíumi í þvagi. Svörun nýrnahetta við ACTH var mæld í 31 sjúklingi; fimm sjúklingar sýndu minnkaða kortisól svörun við ACTH þar sem 2 af þessum 5 sjúklingum sýndu einungis óverulega minnkun. Fjórir af sjúklingunum sýndu minnkun eftir 4 vikna meðferð og 2 sýndu minnkun eftir 8 vikur, þar á meðal 1 sjúklingur sem sýndi minnkun á báðum þessum tímabilum. Þessi tilvik voru væg, án klínískra breytinga og gengu til baka.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Altæk (systemic) útsetning fyrir kalsípótíóli og betametasóntvíprópíónati úr Daivobet hlaupi, sem notað var staðbundið, er samsvarandi og við notkun Daivobet smyrslis hjá rottum og smásvínum (minipigs). Klínískar rannsóknir með geislamerktu smyrslis gefa til kynna að altækt (systemic) frásog kalsípótíóls og betametasóns úr Daivobet smyrsliforminu sé minna en 1% af gefnum skammti (2,5 g) 12 klst. eftir að það er borið á heilbrigða húð (625 cm<sup>2</sup>). Þegar lyfið er borið á sórabletti og undir loftþéttar umbúðir getur frásog barkstera til útvortis notkunar aukist. Frásog um skemmda húð er u.þ.b. 24%.

Bæði virku efnin kalsípótíól og betametasóntvíprópíónat umbrotna hratt og í miklum mæli við altæka útsetningu. Próteinbinding er u.þ.b. 64%. Helmingunartími plasmaútskilnaðar eftir inndælingu í bláæð



er 5-6 klukkustundir. Vegna myndunar forða í húðinni þá tekur útskilnaður eftir staðbundna gjöf á húð nokkra daga. Betametasón umbrotnar aðallega í lifur, en einnig í nýrum sem glúkúróníð og súlfatesterar. Aðal útskilnaðarleið kalsípótríóls er með hæðum (rottur og smásvín) og betametasóntvíprópiónats með þvagi (rottur og mýs). Rannsóknir á dreifingu á geislavirkt merktu kalsípótríóli og betametasóntvíprópiónati í vefi í rottum leiddu í ljós að mesta geislavirknin var í nýrum og lifur.

Magn kalsípótríóls og betametasóntvíprópiónats var undir neðri mælímörkum í öllum blóðsýnum 34 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru í 4 eða 8 vikur með bæði Daivobet hlaupi og Daivobet smyrslu við útbreiddum sóra bæði á líkamanum og í hársverði. Eitt umbrotsefni kalsípótríóls og eitt umbrotsefni betametasóntvíprópiónats voru mælanleg hjá sumum sjúklinganna.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir á barksterum hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (skarð í góm, vansköpun beinagrindar). Í langtímarannsóknum á eitúráhrifum á æxlun við gjöf barkstera um munn hjá rottum var vart við lengri meðgöngu og hríðir stóðu lengur og voru erfiðari. Enn fremur fækkaði lifandi fæddum afkvæmum, fæðingarþyngd var minni svo og þyngdaraukning eftir fæðingu. Engin áhrif voru á frjósemi. Ekki er vitað hvaða þýðingu þetta hefur fyrir menn.

Krabbameinsrannsókn á notkun kalsípótríól á húð hjá músum og krabbameinsrannsókn á inntöku hjá rottum leiddi ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum vegna ljósgeislunar hjá músum benda til þess að kalsípótríól eykur mögulega áhrif útfjólublárra geisla og veldur húðæxlum.

Krabbameinsrannsókn á húð hjá músum og krabbameinsrannsókn á inntöku hjá rottum leiddi ekki í ljós neina sérstaka hættu af betametasóni tvíprópiónati fyrir menn. Ekki hefur verið gerð rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum vegna ljósgeislunar á betametasóni tvíprópiónati.

Í staðbundnum rannsóknum á þolanleika hjá kanínum olli Daivobet vægri til meðalalvarlegri húðertingu og vægri tímabundinni ertingu í augum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Fljótandi paraffín  
Pólýoxýprópylen sterýleter  
Hert laxerolía  
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tókóferól

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

*Glas:* Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað: 6 mánuðir.

*Skammtari:* Eftir að fyrst opnaður: 6 mánuðir.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Má ekki geyma í kæli.

*Glas:* Geymið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

*Glös:* Háþéttni pólýetýlen glös með lágþéttni pólýetýlen stút og háþéttni pólýetýlen skrúftappa.

Hverju glasi er pakkað í öskju.

Pakkningastærðir: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g. 2 x 60 g, 2 x 80 g og , 3 x 60 g.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

*Skammtari:* Skammtarinn er gerður úr rörlykju úr polýprópýleni (með háþéttni-pólýetýlenstimpli og skrúftappa), skammtarahauss (ytra byrði úr pólýprópýleni, pólýoxýmetýlenhandfangi og stút úr gúmmí) og pólýprópýlenhulstri. Rörlykjan, skammtarahaussinn og hulstrið eru sett saman fyrir notkun. Rörlykjunni, skammtarahaussnum og hulstrinu er pakkað í öskju.

Pakkningastærðir: 60 g (jafngilda 68 ml) og 2 x 60 g (jafngilda 2 x 68 ml).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Danmörk.

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/053/01

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFISINS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. nóvember 2008.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. febrúar 2016.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

27. nóvember 2019.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>