

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daivobet, 50 mikrogramów/g + 0,5 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu (w postaci kalcypotriolu jednowodnego) i 0,5 mg betametazonu (w postaci dipropionianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Butylohydroksytoulen (E321) 160 mikrogramów g żelu

Pełny wykaz składników pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Żel prawie przezroczysty, bezbarwny do barwy lekko kremowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Daivobet żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym Daivobet żel.

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy

Produktem leczniczym Daivobet żel mogą być leczone miejsca na owłosionej skórze głowy dotkniętej łuszczycą. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki).

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Daivobet żel u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Daivobet żel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Przed zastosowaniem i nałożeniem produktu leczniczego Daivobet żel na dotknięty chorobą obszar skóry, należy wstrząsnąć zawartość butelki. Nie należy nakładać produktu leczniczego Daivobet żel bezpośrednio na twarz ani oczy. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce.

W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Daivobet żel, nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli, ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. Daivobet żel powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kalcypotriol, betametazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Daivobet żel jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcypotriolu nie należy stosować żelu Daivobet u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia.

Ze względu na zawartość kortykosteroidu Daivobet żel jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy lub kiły, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia, rany, świąd w okolicach odbytu i narządów płciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ wydzielania wewnętrznego

Daivobet żel zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jego jednoczesnego stosowania z innymi steroidami. W czasie stosowania miejscowo kortykosteroidów, mogą również wystąpić działania niepożądane występujące w przypadku stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, takie jak supresja czynności kory nadnerczy lub wpływ na metaboliczną kontrolę cukrzycy, co jest związane z wchłanianiem układowym. Należy unikać stosowania leku pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużych powierzchniach uszkodzonej skóry, błonach śluzowych i na fałdach skóry, ponieważ zwiększa to układowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W badaniu pacjentów z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy i skóry tułowia z zastosowaniem dużych dawek leku Daivobet żel (na owłosioną skórę głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami maści Daivobet (na tułów), po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczny spadek odpowiedzi kortyzolu na test prowokacji z podaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) (patrz punkt 5.1).

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcypotriolu, gdy przekroczona zostanie maksymalna dobowo dawka (15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia stężenie wapnia we krwi szybko powraca do wartości prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy są przestrzegane zalecenia dotyczące stosowania kalcypotriolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na powierzchni skóry większej niż 30% (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego na te okolice. Niezbyt często zaobserwowano miejscowe działania niepożądane (takie jak podrażnienie oka lub podrażnienie skóry twarzy), gdy produkt

lecniczy był przypadkowo naniesiony na twarz lub wprowadzony do oka lub na spojówki (patrz punkty 4.8 i 5.1). Pacjent musi być poinformowany o prawidłowym sposobie stosowania leku, aby uniknąć wprowadzenia i przypadkowego naniesienia produktu leczniczego na twarz, usta i oczy. Po każdorazowym nałożeniu produktu leczniczego na skórę, należy dokładnie umyć ręce, aby dokładnie uniknąć przypadkowego kontaktu z tymi obszarami.

Jednocześnie występujące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia należy przerwać leczenie kortykosteroidami.

Przerwanie leczenia

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy kropkowej lub efektu „z odbicia” po zaprzestaniu terapii. Dlatego wskazana jest wnikliwa opieka lekarska w okresie następującym po zakończeniu terapii.

Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpią niepożądane reakcje związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Niezbadane przypadki stosowania

Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Daivobet żel w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i promieniowaniem ultrafioletowym

Zastosowano maść Daivobet w leczeniu łuszczycy ciała w skojarzeniu z produktem leczniczym Daivobet żel w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Nie ma jednak doświadczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Daivobet w skojarzeniu z innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi działającymi miejscowo, podawanymi na to samo miejsce, z przeciwłuszczycowymi produktami medycznymi podawanymi ogólnie lub z fototerapią.

W trakcie leczenia z zastosowaniem leku Daivobet żel, lekarz prowadzący powinien doradzić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcypotriolu w połączeniu z napromieniowaniem UV może mieć miejsce w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Działania niepożądane na substancje pomocnicze

Daivobet żel zawiera butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcji z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Daivobet żel u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi jest niepewne. Dlatego w okresie ciąży produkt leczniczy Daivobet żel powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Betametazon przenika do mleka matki, jednak ryzyko niepożądanego działania na dziecko wydaje się mało prawdopodobne w przypadku stosowania dawek leczniczych. Nie ma danych dotyczących przenikania kalcyotropolu do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku, kiedy produkt leczniczy Daivobet żel jest przepisywany kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy pouczyć, że nie wolno stosować produktu leczniczego Daivobet żel na piersi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcyotropolu lub dipropionianu betametazonu nie wykazały zaburzenia płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daivobet żel nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych nad produktem leczniczym Daivobet objął dotychczas ponad 4700 pacjentów, z czego 2100 pacjentów leczono produktem leczniczym Daivobet żel. Wykazano, że u około 8% pacjentów można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych nie uznanych za poważne.

Działania te są z reguły łagodne i obejmują głównie reakcje skórne, najczęściej świąd.

Na podstawie danych z badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, poniżej wymieniono działania niepożądane produktu leczniczego Daivobet żel. Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającego się znaczenia objawów.

Użyto następującej konwencji w celu sklasyfikowania częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Podrażnienie oczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd
Niezbyt często	Zaostrzenie łuszczycy Uczucie pieczenia skóry Ból lub podrażnienie skóry Zapalenie mieszków włosowych Zapalenie skóry Rumień Trądzik Suchość skóry Wysypka Wysypka krostkowa

Uważa się, że wymienione poniżej działania niepożądane są związane z grupą farmakologiczną odpowiednio kalcyotropolu i betametazonu:

Kalcyotropol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, pieczenie i uczucie kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy.

Działania układowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt 4.4).

Betametazon (w postaci dipropionianu)

Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie okołowargowe, uczuleniowe kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe. W trakcie leczenia łuszczycy istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Reakcje układowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, lecz mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje układowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry) albo kiedy stosowany jest długotrwanie oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego szybko powraca do wartości prawidłowych.

Długotrwałe miejscowe stosowanie kortykosteroidów może hamować czynność osi przysadka - nadnercza, co prowadzi do zwykle odwracalnej wtórnej niewydolności nadnerczy. W takich przypadkach wskazane jest leczenie objawowe.

W razie przewlekłego zatrucia leczenie kortykosteroidami należy odstawiać stopniowo.

U jednego z pacjentów z rozległą erythrodermią łuszczycową, u którego omyłkowo zastosowano maść Daivobet w ilości 240 g na tydzień (co odpowiada dobowej dawce wynoszącej około 34 g) przez 5 miesięcy (maksymalna zalecana dawka wynosi 15 g na dobę), wystąpił zespół Cushinga oraz łuszczycy krostkowa po nagłym przerwaniu leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego; kalcypotriol w produktach złożonych, kod ATC: D05AX52

Kalcypotriol jest analogiem witaminy D. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kalcypotriol indukuje zróżnicowanie keratynocytów oraz hamuje ich proliferację. Sugerowana jest taka podstawa jego działania w leczeniu łuszczycy.

Dipropionian betametazonu, podobnie jak inne kortykosteroidy, działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężając na naczynia krwionośne oraz immunosupresyjnie, jednak nie leczy choroby podstawowej. Opatrunek okluzyjny może nasilać jego działanie ze względu na zwiększenie przenikania produktu leczniczego przez warstwę rogową. W związku z tym następuje zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów stosowanych miejscowo, ogólnie biorąc, nie jest jasny.

Odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH określono poprzez pomiar stężenia kortyzolu w surowicy krwi u pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak i tułowia stosując 106 g na tydzień połączonych produktów leczniczych Daivobet żel i Daivobet maść. Graniczne zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu po 30 minutach po stymulacji ACTH zauważono u 5 z 32 pacjentów (15,6%) po 4 tygodniach leczenia oraz u 2 z 11 pacjentów (18,2%), którzy kontynuowali leczenie do 8 tygodni. We wszystkich przypadkach stężenie kortyzolu w surowicy było prawidłowe po 60 minutach po stymulacji ACTH. Nie stwierdzono zmian metabolizmu wapnia u tych pacjentów. W związku z powyższym, jeżeli chodzi o zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamus-pituitary-adrenal – HPA), niniejsze badanie wykazuje, że bardzo duże dawki żelu i maści Daivobet mogą mieć niewielki wpływ na czynność osi HPA.

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Daivobet żel raz na dobę zbadano w dwóch 8-tygodniowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących ogółem ponad 2900 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej łagodnym stopniu zaawansowania w ocenie nasilenia choroby przez badacza (ang. Investigator's Global Assessment – IGA). Związkiem porównywanym były dipropionian betametazonu podawany w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu oraz (w jednym badaniu), samo podłoże żelu - podawane raz na dobę. Wyniki badań w odniesieniu do głównego kryterium odpowiedzi (brak choroby lub bardzo łagodna choroba wg IGA w 8 tygodniu) wykazały, że Daivobet żel był statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównywane. Wyniki badań dotyczących szybkości rozpoczęcia działania w oparciu o podobne dane po 2 tygodniach również wykazały, że Daivobet żel jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż związki porównywane.

% pacjentów bez choroby lub z bardzo łagodnym przebiegiem choroby	Daivobet żel (n=1.108)	Dipropionian betametazonu (n=1.118)	Kalcypotriol (n=558)	Podłoże żelu (n=136)
tydzień 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
tydzień 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż Daivobet żel (P<0,001)

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Daivobet żel raz na dobę na skórę ciała inną niż owłosiona skóra głowy zbadano w 8-tygodniowych badaniach klinicznych z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 296 pacjentów z łuszczycą zwyczajną o łagodnym bądź umiarkowanym przebiegu choroby według oceny badacza. Lekami porównywanymi były: dipropionian betametazonu w podłożu żelu, kalcypotriol w podłożu żelu, samo podłoże żelu, wszystkie stosowane raz na dobę. Podstawowym kryterium odpowiedzi był stan kontrolny choroby według oceny IGA po 4 i 8 tygodniu. Wyrównanie choroby definiowano jako stan

bez zmian lub z minimalnymi objawami łuszczycy u pacjentów o umiarkowanym przebiegu choroby w stanie wyjściowym, lub jako stan bez zmian u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby w stanie wyjściowym. Procentowa zmiana ciężkości przebiegu łuszczycy i wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. Psoriasis Severity and Area Index – PASI) w odniesieniu do stanu wyjściowego w 4 i 8 tygodniu, stanowiły wtórne kryterium odpowiedzi na lek.

% pacjentów z chorobą wyrównaną	Daivobet żel (n=126)	Dipropionian betametazonu (n=68)	Kalcypotriol (n=67)	Podłoże żelu (n=35)
tydzień 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
tydzień 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Statystycznie znacznie mniej skuteczny niż Daivobet żel (P<0,05)

Średni procent zmniejszenia wskaźnika PASI (SD)	Daivobet żel (n=126)	Dipropionian betametazonu (n=68)	Kalcypotriol (n=67)	Podłoże żelu (n=35)
tydzień 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
tydzień 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż Daivobet żel (P<0,05). SD oznacza odchylenie standardowe (standard deviation).

W innym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby (zamaskowanie dla badacza) obejmującym 312 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej umiarkowanym przebiegu według oceny IGA, stosowano produkt leczniczy Daivobet żel raz na dobę, w porównaniu z płynem Daivonex stosowanym dwa razy na dobę przez okres do 8 tygodni. Wyniki określone jako kryterium działania podstawowego (brak choroby lub bardzo łagodny jej przebieg zgodnie z oceną IGA w 8 tygodniu) wykazały, że Daivobet żel był statystycznie bardziej skuteczny niż Daivonex płyn stosowany na skórę owłosionej głowy.

% pacjentów z brakiem choroby lub bardzo łagodnym jej przebiegiem	Daivobet żel (n=207)	Płyn Daivonex (n=105)
tydzień 8	68,6%	31,4% ¹

¹ Istotnie statystycznie mniej skuteczny niż Daivobet żel (P<0,001)

W długoterminowym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 873 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, o co najmniej umiarkowanym przebiegu (według z oceną IGA) badano stosowanie produktu leczniczego Daivobet żel w porównaniu z kalcypotriolem w podłożu żelowym. Oba produkty lecznicze były stosowane raz na dobę, w miarę potrzeby z przerwami, przez okres do 52 tygodni. Działania niepożądane prawdopodobnie związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów na skórze głowy zostały określone przez niezależną, niemającą kontaktu z badaniem, komisję złożoną z dermatologów. Nie było różnic w wartościach procentowych pacjentów, u których wystąpiły takie objawy niepożądane pomiędzy leczonymi grupami (2,6% w grupie stosującej Daivobet żel i 3,0% w grupie stosującej kalcypotriol, P=0,73). Nie stwierdzono przypadków zaniku skóry.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Układowa ekspozycja na kalcypotriol i dipropionian betametazonu występująca w przypadku miejscowo podawanego produktu leczniczego Daivobet żel jest porównywalna z ekspozycją na maść Daivobet szczurów i świnek. Badania kliniczne z użyciem znakowanej maści wykazały, że wchłanianie do organizmu kalcypotriolu i betametazonu z produktu leczniczego Daivobet maść wynosi mniej niż 1% dawki (2,5 g), gdy aplikowany jest na zdrową skórę (625 cm² powierzchni skóry)

w czasie 12 godzin. Stosowanie maści na łuskę łuszcycową oraz pod opatrunkiem okluzyjnym może zwiększać absorpcję miejscowo stosowanych kortykosteroidów. Przez uszkodzoną skórę produkt leczniczy wchłania się w około 24%.

Po ekspozycji układowej obie substancje czynne - kalcypotriol i dipropionian betametazonu - są szybko i w dużym stopniu metabolizowane. Z białkami wiążą się w przybliżeniu w 64%. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi od 5 do 6 godzin. Ze względu na odkładanie się w skórze, czas wydalania po podaniu na skórę liczy się w dniach. Betametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale także w nerkach, do glukuronidu i estrów siarczanowych. Kalcypotriol jest wydalany głównie z kałem (szczury i świnki), a dipropionian betametazonu z moczem (szczury i myszy). Badania dotyczące dystrybucji w tkankach, przeprowadzone na szczurach po zastosowaniu odpowiednio kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu znakowane radioizotopem wykazały, że nerki i wątroba miały najwyższy poziom radioaktywności.

Wartości stężenia kalcypotriolu oraz dipropionianu betametazonu były poniżej dolnej granicy mierzalności we wszystkich próbkach krwi 34 pacjentów, leczonych przez okres od 4 do 8 tygodni produktem leczniczym Daivobet żel oraz maścią Daivobet z powodu występowania rozległej łuszczycy obejmującej tułów i owłosioną skórę głowy. U niektórych pacjentów można było obliczyć stężenie jednego metabolitu kalcypotriolu i jednego metabolitu dipropionianu betametazonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich niekorzystny wpływ na płód (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). W badaniach dotyczących toksycznego działania na rozrodczość, długotrwałe doustne stosowanie kortykosteroidów u szczurów spowodowało przedłużenie trwania ciąży oraz wystąpienie trudności w trakcie porodu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa i zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie masy ciała. Nie odnotowano upośledzenia płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

W badaniach na myszach, dotyczących działania rakotwórczego kalcypotriolu na skórę, nie wykazano szczególnego zagrożenia u ludzi.

Badania na myszach, dotyczące działania fotorakotwórczego mogą sugerować, że kalcypotriol zwiększa działanie promieniowania ultrafioletowego indukujące powstawanie nowotworów skóry.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym oraz fotorakotwórczym dipropionianu betametazonu.

W trakcie miejscowych badań tolerancji przeprowadzonych na królikach, Daivobet żel spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry oraz niewielkie, przemijające podrażnienia oczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina ciekła
Eter stearylowy polioksypropylenu 11
Olej rycynowy, uwodorniony
all-rac- α -Tokoferol
Butylohydroksytoluen (E 321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości, z dyszą z polietylenu o małej gęstości oraz zakrętką z polietylenu dużej gęstości. Butelki są umieszczone w tekturowych pudełkach.

Wielkości opakowań: 15 g, 30 g, 60 g, 2 x 60 g i 3 x 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19744

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.02.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

