

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 łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczyca 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 chorobowo zmienioną skórę 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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Daivobet żel u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

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 kąpeli, 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 kalcyptriol, betametazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Ze względu na zawartość kalcyptriolu nie należy stosować leku Daivobet u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu Daivobet 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, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia i rany (patrz punkt 4.4).

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).

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenia lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), która notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia

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

Miejscowe działania niepożądane

Daivobet zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia produktem Daivobet i innymi steroidami tej samej powierzchni skóry.

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego na te okolice.

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 (patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej 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 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. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Daivobet w skojarzeniu z innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi działającymi miejscowo, podawanymi na to samo miejsce, z przeciwłuszczycowymi produktami medycznymi o działaniu ogólnym lub z fototerapią są ograniczone.

W trakcie leczenia z zastosowaniem leku Daivobet, lekarz prowadzący powinien doradzić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcyotropiolu 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 jako substancję pomocniczą 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 z produktem Daivobet.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Daivobet u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne u poniżej 300 zakończonych rozwiązaniem ciąż 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 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 kalcyptriolu do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku, kiedy produkt leczniczy Daivobet jest przepisywany kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy pouczyć, że nie wolno stosować produktu leczniczego Daivobet na piersi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcyptriolu lub dipropionianu betametazonu nie wykazały zaburzenia płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daivobet żel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ocena częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych w tym badań IV fazy dotyczących bezpieczeństwa oraz z monitorowania spontanicznego.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia był świąd.

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 zmniejszającej się ciężkości objawów.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zakażenia skóry* Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Nadwrażliwość

Zaburzenia oka	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Podrażnienie oka
Częstość nieznana	Nieostre widzenie*****
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Świąd
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zaostrzenie łuszczycy Zapalenie skóry Rumień Wysypka** Trądzik Uczucie pieczenia skóry Podrażnienie skóry Suchość skóry
Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Rozstępy skórne Złuszczenie się skóry
Nie znana	Zmiany koloru włosów***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często $\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$	Ból w miejscu aplikacji****
Rzadko $\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$	Efekt z odbicia

* Raportowano infekcje skórne w tym bakteryjne, grzybicze i wirusowe.

** Raportowano różnego typu wysypki, takie jak rumieniowa i krostkowa.

*** Raportowano przemijające przebarwienia włosów w miejscu aplikacji na owłosionej skórze głowy do żółtawego koloru na białych lub siwych włosach.

**** Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji, w tym ból w miejscu aplikacji.

***** Patrz także punkt 4.4

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

Kalcyptriol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, pieczenie i uczucie klucia, 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 kortykosteroidami do stosowania miejscowego 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 długotrwale oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych i reakcji u 109 nastolatków w wieku 12-17 lat z łuszczycą owłosionej skóry leczonych produktem Daivobet żel przez 8 tygodni. Jednakże z powodu wielkości badań, nie można wyciągać wiążących wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Daivobet żel w grupie młodzieży w porównaniu z dorosłymi. Patrz punkt 5.1

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego powraca do wartości prawidłowych. Do objawów hiperkalcemii należą poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, zaburzenia orientacji i śpiączka

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 w trakcie leczenia zespół Cushinga oraz łuszczycza 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, zwężająco 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	Daivobet żel (n=126)	Dipropionian betametazonu	Kalcypotriol	Podłoże żelu
-----------------------------	----------------------	---------------------------	--------------	--------------

wskaźnika PASI (SD)		(n=68)	(n=67)	(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 płyn (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.

Dzieci i młodzież

W dwóch, 8-tygodniowych, niekontrolowanych, otwartych badaniach z udziałem 109 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy obserwowano wpływ leku Daivobet żel stosowanego w ilości do 69 g na tydzień na metabolizm wapnia. Nie stwierdzono żadnego przypadku hiperkalcemii ani klinicznie istotnych zmian stężenia wapnia w moczu. Odpowiedź nadnerczy na test prowokacji ACTH była mierzona u 30 pacjentów, u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na prowokację ACTH po 4 tygodniach leczenia, była jednak łagodna, odwracalna i bez objawów klinicznych.

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 łuszczycową 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 (rozszczep 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 nieznanne.

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego kalcypotriolu po podaniu na skórę oraz w badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano zagrożenia u ludzi.

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

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego na skórę oraz w badaniach dotyczących działania kancerogennego po doustnym podaniu dipropionianu betametazonu u szczurów nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem 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
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

3 lata.

Butelka: po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

Aplikator: po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

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

Butelka z HDPE z dyszą z LDPE oraz zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Aplikator

Aplikator składający się z wkładu z polipropylenu, głowicy aplikatora i nakładki z polipropylenu
Wkład, głowicę aplikatora i nakładkę należy złożyć przed użyciem.

Wielkości opakowań:

1 butelka po 15 g

1 butelka po 30 g

1 butelka po 60 g

2 butelki po 60 g

3 butelki po 60 g

1 butelka po 80 g

2 butelki po 80 g

1 aplikator po 60 g

2 aplikatory po 60 g

Wielkości opakowań: 60 g (równoważne z 68 ml) i 2 x 60 g (równoważne z 2 x 68 ml)

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. 26.08.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2018-08-10