

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Daivobet 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 50 mikrograma kalcipotriola (kao hidrat) i 0,5 mg betametazona (kao dipropionat).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Butilhidroksitoluen (E321) 160 mikrograma/g gela

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Gotovo proziran, bezbojan do bjelkasti gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Topikalno liječenje psorijaze vlasišta u odraslih osoba. Topikalno liječenje blage do umjerene psorijaze vulgaris s plakovima izvan područja vlasišta u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Daivobet gel treba se nanijeti na zahvaćeno područje jednom dnevno. Preporučeno razdoblje liječenja je 4 tjedna za područje vlasišta i 8 tjedana za područja izvan vlasišta. Ako je potrebno nastaviti ili iznova započeti liječenje nakon ovog razdoblja, liječenje se treba nastaviti nakon liječničkog pregleda i uz redovan liječnički nadzor.

Kod korištenja lijekova koji sadrže kalcipotriol, maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 15 g. Površina tijela koja se liječi lijekovima koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 30 % (vidjeti dio 4.4).

Primjena na vlasištu

Sva oboljela područja vlasišta smiju se liječiti Daivobet gelom. Obično je za liječenje vlasišta dovoljna količina između 1 g i 4 g na dan (4 g odgovara jednoj čajnoj žličici).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost Daivobet gela u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili teškim poremećajima jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Daivobet gela u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno raspoloživi podaci za djecu staru od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primjene

Daivobet gel ne smije se nanositi izravno na lice ili oči. Da bi se postigao optimalan učinak, neposredno nakon nanošenja Daivobet gela ne preporučuje se tuširanje ili kupanje, kao ni pranje kose u slučaju primjene na vlasište. Daivobet gel treba ostati na koži tijekom noći ili tijekom dana.

Primjena uz Aplikator

Prije prve primjene Aplikatora potrebno je sastaviti spremnik i glavu aplikatora.

Nakon pripreme, svaka potpuna aktivacija daje 0,05 g Daivobet gela.

Daivobet gel nanosi se na zahvaćeno područje pomoću Aplikatora.

Nakon primjene treba oprati ruke ako Daivobet gel dospije na prste.

Uz Daivobet gel Aplikator dolazi i uputa o lijeku s detaljnim uputama za uporabu.

Primjena uz bočicu

Prije uporabe potrebno je protresti bočicu, a zatim nanijeti Daivobet gel na zahvaćeno područje.

Nakon primjene treba oprati ruke.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Daivobet je kontraindiciran kod eritrodermijske, eksfoliativne i pustulozne psorijaze.

Budući da sadrži kalcipotriol, Daivobet je kontraindiciran u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija (vidjeti dio 4.4).

Budući da sadrži kortikosteroid, Daivobet je kontraindiciran kod sljedećih stanja: virusne (npr. herpes ili varicella) lezije kože, gljivične ili bakterijske infekcije kože, infekcije uzrokovane parazitima, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom, perioralni dermatitis, atrofična koža, atrofične strije, krhkost kožnih vena, ihtioza, akne vulgaris, akne rosacea, rozacea, ulkusi i rane (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na endokrini sustav

Daivobet gel sadrži potentan steroid III. skupine te je potrebno izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima. Nuspojave zabilježene u vezi sa sistemskim liječenjem kortikosteroidima, poput adrenokortikalne supresije ili utjecaja na metaboličku kontrolu dijabetesa mellitusa, također se mogu javiti tijekom topikalnog liječenja kortikosteroidima zbog sistemske apsorpcije.

Treba izbjegavati primjenu ispod okluzivnih zavoja jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida. Treba izbjegavati primjenu na velikim područjima oštećene kože ili na sluznicama ili kožnim naborima jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Tijekom ispitivanja na bolesnicima koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasišta i ekstenzivnu psorijazu tijela, kod primjene kombinacije visokih doza Daivobet gela (primjena na vlasište) i visokih doza Daivobet masti (primjena na tijelo), 5 od 32 bolesnika pokazalo je granično smanjenje lučenja kortizola kao odgovor na test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nakon 4 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Učinci na metabolizam kalcija

Budući da sadrži kalcipotriol, moguća je pojava hiperkalcemije ako se premaši maksimalna dnevna doza (15 g). Kalcij u serumu se normalizira kada se prekine liječenje. Rizik od hiperkalcemije minimalan je kada se slijede preporuke koje se odnose na kalcipotriol. Treba izbjegavati liječenje više od 30 % površine tijela (vidjeti dio 4.2).

Lokalne nuspojave

Daivobet sadrži potentan steroid III. skupine te je potrebno izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima na istom području liječenja.

Koža lica i genitalija vrlo je osjetljiva na kortikosteroide. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati na tim područjima.

Bolesnik mora dobiti upute o pravilnoj primjeni lijeka kako bi se izbjegla primjena i slučajno prenošenje na lice, usta i oči. Nakon svake primjene potrebno je oprati ruke kako bi se izbjeglo slučajno prenošenje na ova područja.

Istodobne kožne infekcije

Kad lezije postanu sekundarno inficirane, treba ih liječiti antimikrobiološkom terapijom.

Međutim, ako se infekcija pogorša, mora se prekinuti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.3).

Prekid liječenja

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik pojave generalizirane pustulozne psorijaze ili povratnih učinaka kada se liječenje prekine. Stoga je potrebno nastaviti liječnički nadzor u razdoblju nakon liječenja.

Dugoročna primjena

Kod dugotrajne primjene postoji povećani rizik od lokalnih i sistemskih nuspojava uzrokovanih kortikosteroidima. Liječenje treba prekinuti u slučaju nuspojava povezanih s dugoročnom primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Neispitana primjena

Nema iskustva s primjenom lijeka Daivobet kod kapljičaste psorijaze (psoriasis guttata).

Istodobno liječenje i izlaganje UV zrakama

Daivobet mast za psorijatične lezije na tijelu primjenjivana je u kombinaciji s Daivobet gelom za psorijatične lezije na vlasištu, ali postoji ograničeno iskustvo primjene kombinacije lijeka Daivobet s drugim topikalnim proizvodima za liječenje psorijaze na istom liječenom području, drugim lijekovima za liječenje psorijaze primjenjivanim sistemski ili s fototerapijom.

Liječnicima se preporučuje da tijekom liječenja lijekom Daivobet savjetuju bolesnike da ograniče ili izbjegavaju prekomjerno izlaganje prirodnoj ili umjetnoj sunčevoj svjetlosti. Topikalni kalcipotriol treba primjenjivati s UV zračenjem samo ako liječnik i bolesnik smatraju da su moguće koristiti veće od mogućih rizika (vidjeti dio 5.3).

Nuspojave na pomoćne tvari

Daivobet gel sadrži butilhidroksitoluen (E321) kao pomoćnu tvar, koja može uzrokovati lokalne reakcije kože (npr. kontaktni dermatitis) ili nadraženost očiju i sluznica.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Daivobet u trudnica. Ispitivanja s glukokortikoidima na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), ali brojna epidemiološka ispitivanja (manje od 300 ishoda trudnoća) nisu otkrila urođene anomalije kod novorođenčadi čije su majke liječene kortikosteroidima u trudnoći. Mogući rizik za ljude nije siguran. Stoga, tijekom trudnoće, Daivobet se smije primjenjivati samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Betametazon prelazi u majčino mlijeko, ali rizik od štetnog učinka u novorođenčadi ne smatra se vjerojatnim kod terapijskih doza. Nema podataka o izlučivanju kalcipotriola u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Daivobet dojiljama. Bolesnicu je potrebno uputiti da ne primjenjuje Daivobet na dojci tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima s oralnim dozama kalcipotriola ili betametazon dipropionata pokazala su da nema štetnosti za mušku ni žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Daivobet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Procjena učestalosti nuspojava temelji se na skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja, uključujući ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontane prijave. Najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja je svrbež.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima, a pojedinačne nuspojave navedene su počevši od najčešće prijavljenih. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjivanja ozbiljnosti.

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Infekcije kože* Folikulitis
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetke $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Preosjetljivost
Poremećaji oka	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nadraženost oka
Nepoznato	Zamućen vid **
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česte $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Pruritus
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Egzacerbacija psorijaze Dermatitis Eritem Osip*** Akne Osjećaj žarenja kože Nadraženost kože Suha koža
Rijetke $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Strije na koži Eksfolijacija kože
Nepoznate	Promjena boje kose****
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Bol na mjestu primjene*****
Rijetke $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Povratni („Rebound“) učinak

*Zabilježene su infekcije kože uključujući bakterijske, gljivične i virusne infekcije kože.

** Vidjeti dio 4.4.

***Zabilježene su različite vrste reakcija osipa, poput eritematoznog i pustuloznog osipa.

****Zabilježene su privremene promjene boje bijele ili sijede kose u žućkastu na mjestu primjene, kada se lijek koristi na vlasištu.

*****Žarenje na mjestu primjene uključeno je u bol na mjestu primjene.

Sljedeće se nuspojave smatraju povezanim s farmakološkim klasama kalcipotriola, odnosno betametazona:

Kalcipotriol

Nuspojave uključuju reakcije na mjestu primjene, svrbež, nadraženost kože, osjećaj peckanja i žarenja, suhu kožu, eritem, osip, dermatitis, ekcem, pogoršanje psorijaze, fotoosjetljivost i reakcije preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve angioedema i edema lica.

Sistemske učinke nakon topikalne primjene mogu se pojaviti vrlo rijetko uzrokujući hiperkalcemiju ili hiperkalciuriju (vidjeti dio 4.4).

Betametazon (kao dipropionat)

Mogu se javiti lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože, telangiektaziju, strije, folikulitis, hipertrihozu, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentaciju i koloidni milium.

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od generalizirane pustulozne psorijaze.

Sistemske reakcije uzrokovane topikalnom primjenom kortikosteroida rijetke su u odraslih osoba, međutim, mogu biti ozbiljne. Moguće su adrenokortikalna supresija, katarakta, infekcije, utjecaj na metaboličku kontrolu dijabetes mellitusa i porast intraokularnog tlaka, osobito nakon dugotrajnog liječenja. Sistemske se reakcije javljaju češće kod primjene uz okluziju (plastika, kožni nabori), kada se lijek nanosi na velika područja te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu uočene klinički značajne razlike između profila sigurnosti populacije odraslih osoba i adolescenata. U tri otvorena klinička ispitivanja ukupno je liječeno 216 adolescentnih ispitanika. Vidjeti dio 5.1 za dodatne detalje o kliničkim ispitivanjima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Primjena doze veće od preporučene može uzrokovati povišene vrijednosti kalcija u serumu, koje se smanjuju kada se liječenje prekine. Simptomi hiperkalcemije uključuju poliuriju, konstipaciju, slabost u mišićima, konfuziju i komu.

Prekomjerna produljena topikalna primjena kortikosteroida može potisnuti funkciju hipofize-nadbubrežne žlijezde, rezultirajući sekundarnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, koja je obično reverzibilna. U takvim slučajevima indicirano je simptomatsko liječenje.

U slučaju kronične toksičnosti, liječenje kortikosteroidima mora se postupno prekinuti.

Zabilježeno je da je zbog pogrešne primjene jedan bolesnik s ekstenzivnom eritrodermnom psorijazom liječen količinom od 240 g Daivobet masti tjedno (što odgovara dnevnoj dozi od približno 34 g) tijekom 5 mjeseci (maksimalna preporučena doza je 15 g dnevno) razvio Cushingov sindrom tijekom liječenja, a zatim pustuloznu psorijazu nakon što je naglo prekinuo liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsorijatici. Ostali antipsorijatici za topikalnu primjenu, kalcipotriol, kombinacije. ATK oznaka: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. In vitro podaci pokazuju da kalcipotriol inducira diferencijaciju i potiskuje proliferaciju keratinocita. Ovo je pretpostavljena osnova za njegov učinak kod psorijaze.

Kao i drugi topikalni kortikosteroidi, betametazon dipropionat ima protuupalna, antipruritička, vazokonstriksijska i imunosupresijska svojstva, međutim, ne liječi podležeće stanje. Okluzijom se može poboljšati učinak zbog većeg prodiranja u rožnati sloj (stratum corneum). Zbog ovog će se povećati incidencija štetnih događaja. Općenito govoreći, mehanizam protuupalnog djelovanja topikalnih steroida nije jasan.

Adrenalni odgovor na ACTH utvrđen je mjerenjem razina kortizola u serumu u bolesnika koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasišta i psorijazu tijela, a primjenjivali su tjedno do 106 g kombinacije Daivobet gela

i Daivobet masti. Granično smanjen odgovor kortizola 30 minuta nakon testa stimulacije ACTH-om zabilježen je u 5 od 32 bolesnika (15,6 %) nakon 4 tjedna liječenja, te u 2 od 11 bolesnika (18,2 %) koji su nastavili liječenje do 8 tjedana. U svim slučajevima razine kortizola u serumu bile su normalne 60 minuta nakon stimulacije ACTH-om. Nije bilo dokaza promjene metabolizma kalcija zabilježene u ovih bolesnika. Stoga, što se tiče supresije HPA, ovo ispitivanje pokazuje neke dokaze da vrlo visoke doze Daivobet gela i masti mogu imati slab učinak na HPA os.

Djelotvornost primjene Daivobet gela jednom dnevno ispitana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, 8 tjedana duga klinička ispitivanja u koja je ukupno bilo uključeno više od 2900 bolesnika s psorijazom vlasišta barem blage ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača ozbiljnosti bolesti (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA). Komparatori su bili betametazon dipropionat u gelu kao nosaču, kalcipotriol u gelu kao nosaču i (u jednom od ovih ispitivanja) sam nosač u obliku gela, a svi su primjenjivani jednom dnevno. Rezultati primarnih kriterija odgovora (odsutna ili vrlo blaga bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 8 tjedana) pokazali su da je Daivobet gel statistički bio značajno učinkovitiji nego komparatori. Rezultati brzine nastupa na temelju sličnih podataka nakon 2 tjedna također su pokazali da je Daivobet gel statistički značajno učinkovitiji nego komparatori.

% bolesnika s odsutnom ili vrlo blagom bolešću	Daivobet gel (n=1108)	Betametazon dipropionat (n=1118)	Kalcipotriol (n=558)	Gel nosač (n=136)
2. tjedan	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
8. tjedan	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistički značajno manje učinkovit nego Daivobet gel (P<0,001)

Djelotvornost primjene Daivobet gela jednom dnevno na područja tijela izvan vlasišta ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, 8 tjedana dugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 296 bolesnika sa psorijazom vulgaris blage ili umjerene ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA). Komparatori su bili betametazon dipropionat u gelu kao nosaču, kalcipotriol u gelu kao nosaču te sam gel kao nosač, a svi su primjenjivani jednom dnevno. Primarni kriteriji odgovora bili su kontrolirana bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 4 tjedna i nakon 8 tjedana. Kontrolirana bolest bila je definirana kao 'odsutna' ili 'minimalna bolest' u bolesnika koji su imali umjerenu bolest na početku ispitivanja ili kao 'odsutna' u bolesnika koji su imali blagu bolest na početku ispitivanja. Postotne promjene prema Indeksu ozbiljnosti psorijaze i zahvaćenog područja (engl. *Psoriasis Severity and Area indeks*, PASI) od početne vrijednosti do 4. i 8. tjedna bili su sekundarni kriteriji odgovora.

% bolesnika s kontroliranom bolešću	Daivobet gel (n=126)	Betametazon dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel nosač (n=35)
4. tjedan	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
8. tjedan	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistički značajno manje učinkovit nego Daivobet gel (P<0,05)

Srednja vrijednost smanjenja postotka prema indeksu PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	Betametazon dipropionat (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	Gel nosač (n=35)
4. tjedan	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹

8. tjedan	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹
-----------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------------

¹ Statistički značajno manje učinkovit nego Daivobet gel (P<0,05)

Jedno drugo randomizirano kliničko ispitivanje u kojem ispitivači nisu bili upoznati koji se proizvod primjenjuje, uključivalo je 312 bolesnika s psorijazom na vlasištu barem umjerene ozbiljnosti prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA), a ispitivalo je primjenu Daivobet gela jednom dnevno u usporedbi s Daivonex otopinom za vlasište dvaput dnevno tijekom do 8 tjedana. Rezultati primarnog kriterija odgovora (odsutna ili vrlo blaga bolest prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) nakon 8 tjedana) pokazali su da je Daivobet gel bio statistički značajno učinkovitiji nego Daivonex otopina za vlasište.

% bolesnika s odsutnom ili vrlo blagom bolešću	Daivobet gel (n=207)	Daivonex otopina za vlasište (n=105)
8. tjedan	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistički značajno manje učinkovit nego Daivobet gel (P<0,001)

Randomizirano, dvostruko slijepo dugoročno kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 873 bolesnika s psorijazom vlasišta barem umjerene ozbiljnosti (prema IGA-i) ispitivalo je primjenu Daivobet gela u usporedbi s kalcipotriolom u gelu kao nosaču. Oba liječenja primjenjivana su jednom dnevno, po potrebi s prekidima, tijekom do 52 tjedna. Štetne događaje moguće povezane s dugotrajnom primjenom kortikosteroida na vlasištu identificirao je nezavisan, panel dermatologa koji nisu bili upoznati koji se proizvod primjenjuje. Između liječenih skupina nije bilo razlike u postotcima bolesnika koji su imali takve štetne događaje (2,6 % u skupini liječenoj Daivobet gelom i 3,0 % u skupini liječenoj kalcipotriolom; P=0,73). Nisu prijavljeni slučajevi atrofije kože.

Pedijatrijska populacija

Vlasište

Učinci na metabolizam kalcija ispitivani su u dva nekontrolirana otvorena 8-tjedna klinička ispitivanja u koja je bilo uključeno ukupno 109 adolescenata starih 12-17 godina s psorijazom vlasišta, a koji su primjenjivali do 69 g Daivobet gela tjedno. Nisu prijavljeni slučajevi hiperkalcijemije ni klinički važnih promjena u razinama kalcija u urinu. Adrenalni odgovor na test stimulacije ACTH-om mjeren je u 30 bolesnika; jedan je bolesnik imao smanjen odgovor kortizola na test stimulacije ACTH-om nakon 4 tjedna liječenja, ali bio je blag, bez kliničkih manifestacija i reverzibilan.

Vlasište i tijelo

Učinci na metabolizam kalcija istraženi su u jednom nekontroliranom otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje se provelo kod 107 adolescenata u dobi od 12-17 godina s psorijazom na vlasištu i tijelu, koji su primjenjivali do 114,2 g Daivobet gela tjedno. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalcemije ni klinički značajne promjene razina kalcija u mokraći. Adrenalni odgovor na ACTH test izmjeren je kod 31 bolesnika; pet bolesnika pokazalo je smanjenje izlučivanja kortizola u ACTH testu u kojem su 2 od 5 bolesnika pokazala samo granična smanjenja. Kod četiri bolesnika došlo je do smanjenja nakon 4 tjedna liječenja, a kod 2 je došlo do smanjenja nakon 8 tjedana uključujući i 1 bolesnika kod kojeg se smanjenje razine kortizola pojavilo u oba razdoblja. Ovi događaji bili su blagi, bez kliničkih manifestacija i reverzibilni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izlaganje kalcipotriolu i betametazon dipropionatu iz topikalno primijenjenog Daivobet gela usporedivo je s primjenom Daivobet masti u štakora i patuljastih svinja. Klinička ispitivanja s

radiooznačenom mašću pokazuju da je sistemska apsorpcija kalcipotriola i betametazona iz formulacije Daivobet masti manja od 1 % doze (2,5 g) kada se primjenjuje na normalnu kožu (625 cm²) tijekom 12 sati. Primjena na psorijatične plakove i ispod okluzivnih zavoja može povećati apsorpciju topikalnih kortikosteroida. Apсорpcija kroz oštećenu kožu iznosi približno 24 %.

Nakon sistemskog izlaganja, obje djelatne tvari - kalcipotriol i betametazon dipropionat – brzo se i opsežno metaboliziraju. Vezanje na proteine iznosi približno 64 %. Poluvijek eliminacije iz plazme nakon primjene u venu iznosi 5-6 sati. Zbog stvaranja depoa u koži, za eliminaciju nakon primjene na kožu potrebno je nekoliko dana. Betametazon se metabolizira osobito u jetri, ali i u bubrezima, u glukuronid i sulfatne estere. Glavni put izlučivanja kalcipotriola je putem fecesa (štakori i patuljaste svinje), a za betametazon dipropionat putem urina (štakori i miševi). U štakora su ispitivanja distribucije u tkivu s radiooznačenim kalcipotriolom, odnosno betametazon dipropionatom, pokazala da su bubrezi i jetra imali najvišu razinu radioaktivnosti.

Kalcipotriol i betametazon dipropionat bili su ispod donje granice kvantifikacije u svim uzorcima krvi uzetim od 34 bolesnika liječenih 4 ili 8 tjedana s Daivobet gelom i Daivobet mašću zbog ekstenzivne psorijaze koja je zahvaćala tijelo i vlasište. Jedan metabolit kalcipotriola i jedan metabolit betametazon dipropionata su bili mjerljivi u nekih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kortikosteroida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (rascjep nepca, malformacije skeleta). U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s dugoročnom oralnom primjenom kortikosteroida na štakorima, zabilježene su produžena gestacija te produžen i težak okot. Nadalje, zapažena su smanjenja u preživljenju potomaka, tjelesnoj težini i porastu tjelesne težine. Nije bilo oštećenja plodnosti. Značaj za ljude nije poznat.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti kalcipotriola na miševima te ispitivanje oralne karcinogenosti na štakorima nije pokazalo posebne rizike za ljude.

Ispitivanja fotokarcinogenosti odnosno fotokokarcinogenosti na miševima ukazuju na to da bi kalcipotriol mogao pospješiti učinak UV zračenja pri izazivanju tumora kože.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti na miševima i oralne karcinogenosti na štakorima nije otkrilo poseban rizik betametazon dipropionata za ljude. Nisu provedena nikakva ispitivanja fotokarcinogenosti s betametazon dipropionatom.

U ispitivanju lokalne podnošljivosti na kunićima, Daivobet gel je uzrokovao blagu do umjerenu nadražnost kože i blagi prolazni nadražaj oka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Parafin, tekući
Polioksipropilenstearileter
Ricinusovo ulje, hidrogenirano
Butilhidroksitoluen (E321)
Sav-rac- α -tokoferol

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Bočica: Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

Aplikator: Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak.

Bočica: Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice: Bočice od polietilena visoke gustoće s mlaznicom od polietilena niske gustoće i navojnim čepom od polietilena visoke gustoće. Bočice se nalaze u kutiji.

Veličine pakiranja: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g i 3 x 60 g.

Aplikator: Aplikator se sastoji od polipropilenskog spremnika (s klipom od polietilena visoke gustoće i navojnim čepom), glave aplikatora (vanjsko kućište od polipropilena, poluga od polioksimetilena i mlaznica od termoplastičnog elastomera) i polipropilenskog poklopca. Spremnik, glava aplikatora i poklopac sastavljaju se prije uporabe. Spremnik, glava aplikatora i poklopac nalaze se u kutiji.

Veličine pakiranja: 60 g (odgovara 68 ml) i 2 x 60 g (odgovara 2 x 68 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-414888118

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.07.2016.

Datum obnove odobrenja: 04.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2019.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.