

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů (jako calcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas).

Pomocná látka se známým účinkem: butylhydroxytoluen (E321) 160 mikrogramů/g gelu
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Téměř čirý, bezbarvý až slabě šedobílý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topická léčba psoriázy v kapiliciu (kštici) u dospělých. Lokální léčba lehkých až středně závažných ložisek psoriasis vulgaris na těle u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Daivobet gel se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučovaná délka léčby jsou 4 týdny v kapiliciu a 8 týdnů na místech mimo kapiliciu. Pokud je nutné po této době pokračovat v léčbě nebo s ní znovu začít po této době, má léčba pokračovat až po lékařské kontrole a pod pravidelným lékařským dohledem.

Při používání léčivých přípravků s obsahem calcipotriolu nemá maximální denní dávka přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla léčená léčivými přípravky s obsahem calcipotriolu nemá být větší než 30 % (viz bod 4.4).

Při použití v kapiliciu

Přípravkem Daivobet gel je možné léčit všechna postižená místa v kapiliciu. Na léčbu psoriázy v kapiliciu obvykle postačuje množství mezi 1 g až 4 g denně (4 g odpovídají jedné čajové lžičce).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Daivobet u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo těžkými poruchami jaterní činnosti nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Daivobet gel u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Údaje týkající se dospívajících ve věku 12 až 17 let, které jsou v současné době k dispozici, jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, nicméně není možné dát žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Daivobet gel se nemá aplikovat přímo na obličej nebo oči. V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci přípravku Daivobet gel sprchovat nebo koupat, v případě použití v kapiliciu se nedoporučuje si hned mýt vlasy. Daivobet gel má na pokožce zůstat během noci nebo během dne.

Použití aplikátoru

Před prvním použitím aplikátoru je nutné spojit zásobní vložku a hlavici aplikátoru.

Po naplnění se každým úplným stisknutím aplikuje 0,05 g gelu Daivobet.

Daivobet gel se aplikuje na postiženou oblast pomocí aplikátoru.

Pokud se gel Daivobet dostane na prsty, je nutné si po použití umýt ruce.

K aplikátoru gelu Daivobet je přiložen příbalový leták s podrobným návodem k použití.

Použití lahviček

Před použitím má být lahvička protřepána a poté gel Daivobet nanesen na postiženou oblast.

Po použití je třeba si umýt ruce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Daivobet je kontraindikován u erytrodermické, exfoliativní a pustulózní psoriázy.

Pro obsah kalcipotriolu je Daivobet kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku (viz bod 4.4).

Pro obsah kortikosteroidu je Daivobet kontraindikován při následujících stavech: virové (např. herpes nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na endokrinní systém

Daivobet gel obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. I během topické léčby kortikosteroidy se kvůli systémové absorpci mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou obvyklé u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo ovlivnění metabolické stability diabetes mellitus.

Je nutno se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů. Je nutné se vyhnout aplikaci na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů, protože to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Ve studii u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu i na těle, kteří používali současně vysoké dávky přípravků Daivobet gel (do kapilicia) a Daivobet mast (na tělo), se projevilo po 4 týdnech léčby u 5 z 32 pacientů hraniční snížení kortizolové odpovědi na podání adrenokortikotropního hormonu (ACTH) (viz bod 5.1).

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Účinky na metabolismus vápníku

Kvůli obsahu kalcipotriolu se může při překročení maximální denní dávky (15 g) vyskytnout hyperkalcémie. Po přerušení léčby se sérový vápník normalizuje. V případě dodržování doporučení pro kalcipotriol je riziko hyperkalcémie minimální. Je nutno se vyhnout léčbě plochy větší než 30 % povrchu těla (viz bod 4.2).

Místní nežádoucí účinky

Daivobet obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy ve stejné ošetřované oblasti.

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Tento léčivý přípravek se nemá na tyto oblasti používat.

Pacient musí být poučen o správném použití léčivého přípravku, aby se vyhýbal aplikaci a náhodnému přenosu na obličej, do úst a do očí. Aby se zabránilo náhodnému zanesení do těchto míst, je nutné si po každé aplikaci umýt ruce.

Souběžné infekce kůže

Když jsou léze sekundárně infikovány, je nutno je léčit antimikrobiálně. Zhorší-li se však infekce, léčbu kortikosteroidy je nutno ukončit (viz bod 4.3).

Přerušení léčby

Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Po přerušení léčby má proto pokračovat lékařský dohled.

Dlouhodobé použití

Při dlouhodobé léčbě je zvýšené riziko místních a systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V případě nežádoucích účinků spojených s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

Nehodnocené použití

Neexistují zkušenosti s použitím přípravku Daivobet gel v případě kapkovité psoriázy.

Souběžná léčba a expozice UV záření

Daivobet mast na psoriatické léze na těle byla použita v kombinaci s gelem Daivobet na psoriatické léze ve kštici, ale zkušenosti s kombinací přípravku Daivobet s dalšími topickými antipsoriatickými léčivými přípravky na stejném léčeném místě, jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově nebo současně s fototerapií jsou omezené.

Během léčby přípravkem Daivobet se doporučuje lékařům, aby pacientům doporučili vyhýbat se nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Topický kalcipotriol se má používat s UV zářením pouze v případě, že lékař ve spolupráci s pacientem rozhodne, že potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 5.3).

Nežádoucí reakce na pomocnou látku

Daivobet gel obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly s přípravkem Daivobet provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití přípravku Daivobet u těhotných žen není dostatek údajů. Studie s glukokortikoidy na

zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií (méně než 300 ukončených těhotenství) neodhalila vrozené anomálie u dětí narozených ženám léčeným kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se Daivobet může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko.

Kojení

Betamethason přechází do mateřského mléka, nicméně riziko nežádoucích účinků u dítěte se při terapeutických dávkách zdá být nepravděpodobné. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou žádné údaje. Při předepisování přípravku Daivobet kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Daivobet na pokožku prsou.

Fertilita

Studie účinku perorálního podávání kalcipotriolu nebo betamethason-dipropionátu potkanům neprokázaly poškození samčí či samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Daivobet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad četností výskytu nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze dat z klinických studií včetně peregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při léčbě je svědění.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA tříd orgánových systémů (SOC) a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny počínaje nejčastěji hlášenými. V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí podle klesající závažnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$)
 Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
 Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
 Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
 Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
 Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Kožní infekce* Folikulitida
Poruchy imunitního systému	
Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Hypersenzitivita
Poruchy oka	
Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Podráždění očí
Není známo	Rozmazané vidění**
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Pruritus
Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Exacerbace psoriázy Dermatitida Erytém Vyrážka*** Akné Pocit pálení kůže Podráždění kůže Suchá kůže
Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Strie Kožní exfoliace
Není známo	Změna barvy vlasů****
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Bolest v místě aplikace*****
Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Rebound fenomén

* Byly hlášeny kožní infekce včetně bakteriálních, plísňových a virových infekcí.

** Viz bod 4.4.

*** Byly hlášeny různé typy vyrážky jako například erytematózní a pustulózní vyrážka.

**** Bylo hlášeno přechodné zbarvení bílých a šedivých vlasů dožluta v místě aplikace.

***** Pálení v místě aplikace je zahrnuto v termínu bolest v místě aplikace.

Následující nežádoucí účinky jsou považovány za související s farmakologickou třídou kalcipotriolu, respektive betamethasonu:

Kalcipotriol

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a píchání, suchou kůži, erytém, vyrážku, dermatitidu, ekzém, zhoršení psoriázy, fotosenzitivitu a hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému.

Po topickém podání se mohou velmi vzácně rozvinout systémové účinky způsobující hyperkalcémii nebo hyperkalciurii (viz. bod 4.4).

Betamethason (jako dipropionát)

Po topickém podání, zejména při dlouhodobém používání, se mohou vyskytnout lokální reakce včetně atrofie kůže, teleangiektázií, strií, folikulitidy, hypertrichózy, periorální dermatitidy, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milíí.

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy existuje riziko vzniku generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové reakce po topickém použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné. Zejména po dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, dopady na metabolickou kontrolu diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku. Systémové reakce se vyskytují častěji při podání pod okluzi (plastová fólie, kožní záhyby), při aplikaci na velké plochy a při dlouhodobé léčbě (viz. bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi bezpečnostními profily u dospělé a dospívající populace.

Ve třech otevřených klinických studiích bylo léčeno celkem 216 dospívajících.

Další podrobnosti týkající se těchto studií viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Používání vyšších než doporučených dávek může způsobit zvýšení hladiny sérového kalcia, které se upraví po přerušení léčby. Symptomy hyperkalcémie zahrnují polyurii, zácpu, svalovou slabost, zmatenost a koma.

Rozsáhlé dlouhodobé používání topických kortikosteroidů může potlačit hypofýzo-nadledvinové funkce, což vede k sekundární insuficienci nadledvin, která je obvykle reverzibilní. V těchto případech je indikována symptomatická léčba.

V případě chronické toxicity se musí léčba kortikosteroidy ukončovat postupně.

Bylo hlášeno, že u jednoho pacienta s rozsáhlou psoriatickou erythrodermií, nesprávně léčeného 240 g přípravku Daivobet mast týdně (odpovídá denní dávce cca 34 g) po dobu 5 měsíců (maximální doporučená denní dávka je 15g), u něhož se rozvinul během léčby Cushingův syndrom a poté po náhlém přerušení léčby pustulózní psoriáza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika. Jiná antipsoriatika k lokální aplikaci, Kalcipotriol, kombinace. ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamínu D. Údaje získané *in vitro* ukazují, že kalcipotriol indukuje diferenciaci a potlačuje proliferaci keratinocytů. Tento efekt představuje základní mechanismus jeho účinku v léčbě psoriázy.

Stejně jako ostatní topické kortikosteroidy má betamethason-dipropionát protizánětlivé, antipruriginózní, vazokonstrikční a imunosupresivní účinky, ovšem bez léčení příčin onemocnění. Vyššího účinku lze dosáhnout okluzí díky zvýšené penetraci přes stratum corneum. Tím se ale zároveň zvyšuje výskyt nežádoucích účinků. Všeobecně je mechanismus protizánětlivé aktivity topických steroidů nejasný.

Odpověď nadledvin na ACTH byla stanovena měřením hladiny sérového kortizolu u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu a na těle, kteří používali kombinaci přípravků Daivobet gel a Daivobet mast v dávce do 106 g týdně. Hraniční snížení kortizolu po 30 minutách po podání ACTH bylo pozorováno u 5 z 32 pacientů (15,6 %) po 4 týdnech léčby a u 2 z 11 pacientů (18,2 %), u nichž léčba trvala 8 týdnů. Ve všech případech se sérové hladiny kortizolu znormalizovaly do 60 minut po podání ACTH. U sledovaných pacientů nebyly zaznamenány změny v metabolismu vápníku. Z hlediska suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny tato studie přináší určitý důkaz, že velmi vysoké dávky gelu i masti Daivobet mohou mít mírný vliv na tuto osu.

Účinnost přípravku Daivobet gel podávaného jednou denně byla zjišťována ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, 8týdenních klinických studiích, zahrnujících celkem více než 2 900 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším mírné závažnosti podle IGA (Investigator's Global Assessment of disease severity - Celkové hodnocení závažnosti onemocnění zkoušejícím). Porovnávaly se betamethasoni dipropionas v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a (v jedné ze studií) v samotném gelovém vehikulu, při aplikaci jednou denně. Výsledky pro kritérium primární odpovědi (nepřítomné anebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že Daivobet gel byl statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčby. Hodnocení rychlosti nástupu založené na podobných údajích z 2. týdne rovněž ukázaly, že Daivobet gel je statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčby.

% pacientů s nepřítomnými anebo velmi mírnými projevy onemocnění	Daivobet gel (n=1,108)	betamethason-dipropionát (n=1,118)	kalcipotriol (n=558)	gelové vehikulum (n=136)
2. týden	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
8. týden	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (p < 0,001)

Účinnost přípravku Daivobet gel podávaného jednou denně na místa mimo kapiliciu byla zjišťována v randomizované, dvojitě zaslepené, 8týdenní klinické studii, zahrnující celkem 296 pacientů s psoriázou vulgaris mírné nebo střední závažnosti podle IGA. Porovnávaly se betamethason-dipropionát v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a samotné gelové vehikulum, při aplikaci jednou denně. Primárním kritériem odpovědi bylo podle IGA „kontrolované onemocnění“ ve 4. a v 8. týdnu. Kontrolované onemocnění bylo definováno jako „čisté“ nebo „minimální onemocnění“ u pacientů se středně závažným onemocněním na počátku nebo „čisté“ u pacientů s mírným onemocněním na počátku. Procentuální změna v PASI (Psoriasis Severity and Area index- Závažnost psoriázy a index rozsahu) od počátku do 4. týdne a do 8. týdne byla sekundárním kritériem odpovědi.

% pacientů s kontrolovaným onemocněním	Daivobet gel (n=126)	betamethason-dipropionát (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
8. týden	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (p<0,05)

Průměrná procentuální redukce v PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	betamethason-dipropionát (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) [†]	32,1 (23,6) [†]	17,0 (31,8) [†]
8. týden	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) [†]	11,1 (29,5) [†]

[†] Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel ($p < 0,05$)

Jiná randomizovaná, pro zkoušejícího zaslepená klinická studie, která zahrnovala 312 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším střední závažnosti podle IGA, zkoumala účinnost přípravku Daivobet gel jednou denně v porovnání s přípravkem Daivonex Scalp aplikovaným dvakrát denně po dobu 8 týdnů. Výsledky pro kritérium primární odpovědi (nepřítomné nebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že Daivobet gel byl statisticky významně účinnější než roztok Daivonex Scalp.

% pacientů s nepřítomnými nebo velmi mírnými projevy onemocnění	Daivobet gel (n=207)	Daivonex Scalp roztok (n=105)
8. týden	68,6 %	31,4 % [†]

[†] Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel ($p < 0,001$)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená dlouhodobá klinická studie, zahrnující 873 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším střední závažnosti (podle IGA) zkoumala použití přípravku Daivobet gel ve srovnání s kalcipotriolem v gelovém vehikulu. Obě léčby byly podávány jednou denně, přerušované podle potřeby, po dobu 52 týdnů. Nežádoucí účinky případně související s dlouhodobým používáním kortikosteroidů v kapiliciu byly zjišťovány nezávislou, zaslepenou skupinou dermatologů. Mezi léčenými skupinami nebyly významné rozdíly v procentech pacientů udávajících tyto nežádoucí účinky (2,6 % ve skupině Daivobet gel a 3,0 % ve skupině kalcipotriolu; $P=0,73$). Nebyly zaznamenány žádné případy atrofie kůže.

Pediatriká populace

Kapilicium

Účinky na metabolismus vápníku byly zkoumány ve dvou nekontrolovaných otevřených studiích trvajících 8 týdnů se 109 dospívajícími ve věku 12 až 17 let s psoriázou v kapiliciu, kteří používali přípravek Daivobet gel v dávce do 69 g týdně. Nebyly zaznamenány žádné případy hyperkalcémie a žádné klinicky významné změny obsahu vápníku v moči. Adrenální odpověď na podání ACTH byla měřena u 30 pacientů, pouze u jednoho pacienta došlo po podání ACTH po 4 týdnech léčby k mírnému ale reverzibilnímu poklesu hladiny kortizolu, bez klinických projevů.

Kapilicium a tělo

Účinky na metabolismus vápníku byly zkoumány v jedné nekontrolované otevřené studii trvající 8 týdnů se 107 dospívajícími ve věku 12 až 17 let s psoriázou v kapiliciu a na těle, kteří používali přípravek Daivobet gel v dávce do 114,2 g týdně. Nebyly zaznamenány žádné případy hyperkalcémie a žádné klinicky významné změny obsahu vápníku v moči. Adrenální odpověď na podání ACTH byla měřena u 31 pacientů, u pěti pacientů došlo po podání ACTH k poklesu hladiny kortizolu, přičemž u dvou z těchto pěti pacientů došlo pouze k hraničním poklesům. U čtyř z těchto pacientů byl pozorován pokles po 4 týdnech léčby a u dvou pacientů byl pozorován pokles po 8 týdnech léčby, přičemž u jednoho pacienta došlo k poklesu v obou obdobích. Tyto případy byly mírné, bez klinických projevů, a reverzibilní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U potkanů a miniprasátek je systémová expozice kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu z topicky aplikovaného přípravku Daivobet gel srovnatelná s přípravkem Daivobet mast. Klinické studie s radioaktivně značenou masťou naznačují, že systémová absorpce kalcipotriolu a betamethasonu z přípravku Daivobet mast je méně než 1% dávky (2,5 g) při aplikaci na zdravou kůži (625 cm²) za 12 hodin. Aplikace na psoriatická ložiska a pod okluzivní obvazy může zvýšit absorpci topických kortikosteroidů. Absorpce poškozenou kůží je cca 24%.

Po systémové expozici jsou obě léčivé látky – kalcipotriol a betamethason-dipropionát – rychle a ve velkém rozsahu metabolizovány. Vazba na proteiny je přibližně 64%. Plazmatický eliminační poločas po intravenózní aplikaci je 5-6 hodin. Vzhledem k ukládání v kůži se počítá eliminace po dermální aplikaci v řádu dnů. Betamethason je metabolizován především v játrech, ale také v ledvinách na glukuronid a sulfátové estery. Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkani a miniprasátka), kdežto u betamethason-dipropionátu je to moč (potkani a myši). U potkanů ukázaly studie tkáňové distribuce s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethason-dipropionátem, že ledviny a játra vykazují nejvyšší hodnoty radioaktivity.

Ve všech vzorcích krve 34 pacientů, u kterých byla po dobu 4 nebo 8 týdnů léčena rozsáhlá psoriáza postihující tělo a kapilicium současně přípravky Daivobet gel anebo Daivobet mast, byly kalcipotriol a betamethason-dipropionát pod dolní hranicí měřitelnosti. U některých pacientů byl měřitelný jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betamethason-dipropionátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy u zvířat vykazovaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, malformace kostry). Ve všech studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla zjištěná prodloužená březost a prodloužený a těžký porod. Navíc byl pozorován pokles přežívání potomstva, snížení tělesné hmotnosti a nižší přírůstek tělesné hmotnosti. Nedošlo k žádnému snížení plodnosti. Význam pro člověka není znám.

Studie dermální kancerogenity kalcipotriolu u myši a orální kancerogenity u potkanů neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie foto(ko)kancerogenity na myších naznačují, že kalcipotriol může posílit účinek UV záření na tvorbu kožních nádorů.

Studie dermální kancerogenity u myši a orální kancerogenity u potkanů neodhalila žádné zvláštní riziko betamethason-dipropionátu pro člověka. S betamethason-dipropionátem nebyla provedena žádná studie fotokancerogenity.

Daivobet gel způsobil mírnou až středně závažnou iritaci kůže a mírné přechodné podráždění očí ve studii lokální snášenlivosti u králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý parafin
Stearopolypropylenglykol
Hydrogenovaný ricinový olej
Butylhydroxytoluen (E321)
Tokoferol-alfa

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek míšen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Lahvička: Po prvním otevření: 6 měsíců.

Aplikátor: Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před chladem.

Lahvička: Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky: HDPE lahvička s LDPE nanášecí vložkou a HDPE šroubovacím uzávěrem. Lahvičky jsou uloženy v krabičkách.

Velikosti balení: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g a 3 x 60 g.

Aplikátor: Aplikátor je tvořen polypropylenovou zásobní vložkou (s pístem a šroubovacím uzávěrem z HDPE), hlavicí aplikátoru (polypropylenový vnější obal, polyoxymetylenová páčka a hubice z termoplastického elastomeru) a polypropylenovým krytem. Zásobní vložka, hlavice aplikátoru a kryt se musí před použitím sestavit. Zásobní vložka (vložky), hlavice aplikátoru a kryt(y) jsou uloženy v krabičce.

Velikosti balení: 60 g (odpovídá 68 ml) a 2 x 60 g (odpovídá 2 x 68 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

46/845/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 11. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 10. 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz