

## **1. IME ZDRAVILA**

Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g gel

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En g gela vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki kalcipotriol monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki betametazondipropionata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

160 mikrogramov butilhidroksitoluena (E 321) v 1 g gela.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

gel

skoraj bister, brezbarven do sivobel gel

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Topikalno zdravljenje psoriaze na lasišču pri odraslih. Topikalno zdravljenje blage do zmerne psoriaze v plakih na koži po telesu (psoriza vulgaris) pri odraslih.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Daivobet gel nanašamo na prizadete dele enkrat dnevno. Priporočljivo trajanje zdravljenja je 4 tedne za lasišče in 8 tednov za kožo po telesu. Če je po tem obdobju potrebno nadaljevati ali ponovno uvesti zdravljenje, se lahko zdravljenje nadaljuje po zdravniškem pregledu in pod rednim zdravniškim nadzorom.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, maksimalni dnevni odmerek ne sme presegati 15 g. Zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, ne smemo uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.4).

#### Pri uporabi na lasišču

Daivobet gel lahko uporabljamo na vseh prizadetih delih lasišča. Običajno je količina zdravila od 1 g do 4 g/na dan dovolj za zdravljenje lasišča (4 g odgovarja 1 čajni žlički).

#### Posebne skupine bolnikov

*Okvara ledvic in jeter*

Varnost in učinkovitost Daivobet gela pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali hudo okvaro jeter nista bili ovrednoteni.

#### Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost Daivobet gela pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Do sedaj zbrani podatki pri otrocih, starih od 12 do 17 let so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočila o odmerjanju zdravila na podlagi omenjenih podatkov ni mogoče podati.

#### Način uporabe

Daivobet gela se ne sme nanesti neposredno na obraz ali oči. Za doseganje optimalnega učinka, prhanje ali kopanje oziroma umivanje lasišča takoj po nanosu Daivobet gela ni priporočljivo. Daivobet gel naj učinkuje na koži čez noč ali čez dan.

#### *Pri uporabi aplikatorja*

Pred prvo uporabo aplikatorja je treba sestaviti vložek in glavo aplikatorja.

Po pripravi se ob vsakem polnem pritisku iztisne 0,05 g Daivobet gela.

Daivobet gel se nanese na prizadeti predel z uporabo aplikatorja.

Če pride Daivobet gel v stik s prsti, si je treba po uporabi umiti roke.

Aplikatorju Daivobet gela je priložen dokument s podrobnimi navodili za uporabo.

#### *Pri uporabi plastenke*

Pred nanosom Daivobet gela na prizadeti predel je treba platenko pretresti.

Po uporabi si je treba umiti roke.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost naučinkovini ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Daivobet gel je kontraindiciran pri eritrodermični, eksfoliativni in pustulozni psoriazii.

Ker Daivobet gel vsebuje kalcipotriol, je kontraindiciran pri bolnikih z znanimi motnjami presnove kalcija (glejte poglavje 4.4).

Ker Daivobet gel vsebuje kortikosteroid, je prav tako kontraindiciran pri naslednjih obolenjih: virusne (npr. herpes ali varicella) lezije kože ter glivične in bakterijske okužbe, okužbe s paraziti, spremembe na koži zaradi tuberkuloze, perioralni dermatitis, atrofija kože, strije, krhke vene v koži, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede in rane (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Vpliv na endokrini sistem

Daivobet gel vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi, kot npr. supresija delovanja skorje nadledvične žleze ali pa vpliv na nadzor sladkorne bolezni, se lahko zaradi sistemske absorpcije zdravila pojavijo tudi med topikalnim zdravljenjem s kortikosteroidi.

Izogibati se moramo tudi uporabi kortikosteroidov pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča njihova sistemska absorpcija. Izogibati se moramo uporabi zdravila na velikih predelih prizadete kože, na sluznicah ali v kožnih gubah, saj se s tem sistemska absorpcija kortikosteroidov poveča (glejte poglavje 4.8).

V študijah pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriaro tako na lasišču kot po telesu in so uporabljali kombinacijo velikih odmerkov Daivobet gela (uporaba na lasišču) in Daivobet mazila (uporaba po telesu), so po 4 tednih pri 5 od 32 bolnikov ugotovili mejno znižanje koncentracije kortizola kot odgovor na obremenitev z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 5.1).

#### Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

#### Vplivi na presnovo kalcija

Ker zdravilo vsebuje kalcipotriol, se ob prekoračitvi največjega dnevnega odmerka (15 g) lahko pojavi hiperkalcemija. Ko zdravljenje prekinemo, se koncentracija kalcija v serumu hitro normalizira. Možnost nastanka hiperkalcemije je minimalna, če upoštevamo priporočila glede uporabe kalcipotriola. Zdravila se ne sme uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.2).

#### Lokalni neželeni učinki

Zdravilo Daivobet vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov na istem zdravljenem predelu. Koža na obrazu in spolovilih je zelo občutljiva na kortikosteroide. Zdravila na teh predelih ne smemo uporabljati. Bolnika je treba podučiti o pravilni uporabi zdravila, da se izogne nanosu ali naključnemu prenosu zdravila na obraz, usta in oči. Po vsaki uporabi si je potrebno umiti roke, da preprečimo nehoteni prenos zdravila na omenjene predele.

#### Spremljajoče okužbe kože

V primeru sekundarne okužbe lezij je potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili. Če pride do poslabšanja okužbe, pa je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno prekiniti. (Glejte poglavje 4.3)

#### Prekinitev zdravljenja

Pri zdravljenju psoriarze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja nevarnost nastanka generalizirane pustulozne psoriarze, ob prekinitvi zdravljenja z njimi pa lahko pride do povratnega učinka (*rebound effect*). Zato priporočamo zdravniško kontrolo tudi v času po končanem zdravljenju.

#### Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajni uporabi se poveča tveganje za pojav lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroida. V primeru pojava neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov je potrebno zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

#### Nepreskušeni načini uporabe

Izkušenj o uporabi Daivobet gela pri gutatni psoriarzi ni.

#### Drugo sočasno zdravljenje in izpostavljanje UV-žarkom

Daivobet mazilo za zdravljenje psoriaznih lezij na koži po telesu je bilo uporabljeno v kombinaciji z gelom Daivobet za zdravljenje psoriaznih lezij na lasišču, vendar so izkušnje s kombinacijo zdravila Daivobet in drugih topikalnih izdelkov za zdravljenje psoriaze na istem predelu, s sočasno sistemsko uporabo drugih zdravil za zdravljenje psoriaze oziroma s sočasno uporabo fototerapije omejene.

Med zdravljenjem z zdravilom Daivobet priporočamo zdravnikom, da svetujejo bolniku, naj omeji ali opusti pretirano izpostavljanje naravni ali umetni sončni svetlobi. Topikalni kalcipotriol lahko v kombinaciji z UV obsevanjem uporabljamo le, če zdravnik in bolnik smatrata, da potencialne koristi opravičujejo morebitna tveganja (glejte poglavje 5.3).

#### Neželeni učinki pomožnih snovi

Daivobet gel vsebuje butilhidroksitoluen (E321) kot pomožno snov ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Daivobet niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi zdravila Daivobet med nosečnostjo ni. Pri študijah na živalih so pri glukokortikoidih ugotovili vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar številne epidemiološke študije (manj kot 300 nosečnosti) niso pokazale prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo uporabljale kortikosteroide. Morebitna tveganja pri ljudeh so nejasna. Zdravilo Daivobet se med nosečnostjo lahko uporablja le, če potencialne koristi opravičujejo morebitno tveganje.

#### Dojenje

Betametazon sicer prehaja v materino mleko, vendar je verjetnost, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenčku ob uporabi terapevtskih odmerkov zanemarljiva. Na voljo pa ni podatkov glede prehajanja kalcipotriola v materino mleko. Pri predpisovanju zdravila Daivobet doječim materam, je potrebna previdnost. Bolnico je potrebno poučiti, da v času dojenja ne uporablja zdravila Daivobet na prsih.

#### Plodnost

Študije na podganah pri uporabi peroralnih odmerkov kalcipotriola in betametazondipropionata niso pokazale poslabšanja moške ali ženske plodnosti (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Daivobet nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Ocena pogostnosti neželenih učinkov je dobljena na osnovi analiz podatkov iz kliničnih študij vključno s podatki pridobljenimi iz študij varnosti v obdobju trženja in spontanega poročanja.

Najpogostejši neželeni učinek o katerem so poročali je pruritus.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$
reznana	Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

#### Infekcijske in parazitske bolezni

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	infekcije kože* folikulitis
--------------------------------------	--------------------------------

#### Bolezni imunskega sistema

redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	preobčutljivost
---------------------------------------	-----------------

#### Očesne bolezni

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ neznana:	draženje oči zamegljen vid**
--	---------------------------------

#### Bolezni kože in podkožja

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$	pruritus
občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	poslabšanje psoriaze dermatitis eritem izpuščaj*** akne pekoč občutek v koži draženje kože suha koža
redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	kožne strije luščenje kože
neznana	sprememba barve las****

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	bolečina na mestu aplikacije*****
redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	povratni efekt

- \*Poročali so o bakterijskih, glivičnih in virusnih infekcijah kože.
- \*\*Glejte poglavje 4.4.
- \*\*\*Poročali so o različnih tipih srbečice kot npr. eritematozna srbečica in pustulozna srbečica.

- \*\*\*\* Poročali so o prehodnem razbarvanju las iz sive, oziroma bele barve v rumenkasto pri uporabi proizvodov, ki vsebujejo kalcipotriol.
- \*\*\*\*\*vključno s pekočim občutkom na koži na mestu aplikacije

Naslednji neželeni učinki so najverjetneje povezani s farmakološkimi skupinami kalcipotriola oziroma betametazona:

#### Kalcipotriol

Neželeni učinki vključujejo: reakcije na mestu aplikacije zdravila, pruritus, draženje kože, pekoč in bodeč občutek v koži, suho kožo, eritem, izpuščaj, dermatitis, ekcem, poslabšanje psoriaze, fotosenzitivnost in preobčutljivostne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri angiodema in obraznega edema.

V zelo redkih primerih se po topikalni uporabi lahko pojavijo sistemski učinki, kot npr. hiperkalcemija ali hiperkalciorija (Glejte poglavje 4.4).

#### Betametazon (v obliki betametazondipropionata)

Lokalne reakcije, ki se lahko pojavijo po topikalni uporabi, še posebej, če ta traja dalj časa, vključujejo atrofijo kože, teleangiektazije, strije, folikulitis, hipertrihozo, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentacijo in koloidno milio.

Pri zdravljenju psoriaze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja možnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze.

Sistemski učinki so pri topikalni uporabi kortikosteroidov pri odraslih redki, so pa lahko hudi. Lahko se pojavijo zaviranje delovanja skorje nadledvične žleze, katarakta, infekcije, vpliv na nadzor sladkorne bolezni in povišanje intraokularnega tlaka, zlasti po dolgotrajni uporabi. Sistemski učinki se pogosteje pojavijo, če zdravilo uporabimo pod okluzijo (plastika, kožne gube), pri uporabi zdravila na velikih površinah kože ali po dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

#### **Pediatrična populacija**

Opazili niso nobenih klinično relevantnih razlik pri varnostnem profilu zdravila med uporabo pri mladostnikih in odraslih bolnikih.

V treh odprtih kliničnih študijah so zdravili skupaj 216 mladostnikov.

Glejte poglavje 5.1. za podroben opis omenjenih študij.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku na: nacionalni center za poročanje:

Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel +386(0)8 2000 500

Faks +386 (0)8 2000 510

e-pošta [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko povzroči zvišanje koncentracije kalcija v serumu, ki pa se hitro zniža, ko zdravljenje prekinemo. Znaki hiperkalcemije so: poliurija, konstipacija, mišična slabost, zmedenost in koma.

Dolgotrajna topikalna uporaba prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zavre delovanje hipofize in nadledvične žleze, kar povzroči sekundarno adrenalno insuficienco, ki je običajno reverzibilna. V takšnih primerih je indicirano simptomatsko zdravljenje.

V primeru kronične toksičnosti je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno postopno prekiniti.

Poročali so, da je zaradi nepravilne uporabe bolnika z močno razširjeno eritrodermno psoriazom, ki je uporabljal 240 g Daivobet mazila na teden (ustreza dnevni odmerku približno 34 g) v obdobju 5 mesecev (maksimalni priporočen odmerek znaša 15 g na dan), prišlo do Cushingovega sindroma in pustulozne psoriaze, kot posledica nenadne prekinitve zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsoriatiki; drugi antipsoriatiki za lokalno zdravljenje; kalcipotriol, kombinacije.

Oznaka ATC: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. Podatki, ki so jih pridobili z raziskavami *in vitro* nakazujejo, da kalcipotriol povzroča diferenciacijo in zavira proliferacijo keratinocitov. Na tej osnovi kalcipotriol učinkuje tudi pri psoriazah.

Tako kot drugi kortikosteroidi za topikalno uporabo, ima betametazondipropionat protivnetne, antipruritične, vazokonstriktorne in imunosupresivne lastnosti, čeprav osnovnih bolezni ne pozdravi. Pod okluzijo se lahko njihov učinek okrepi zaradi povečanega prehajanja skozi poroženelo plast povrhnjice, kar pa obenem poveča možnost nastanka neželenih učinkov. Natančni mehanizem protivnetnega delovanja topikalnih steroidov ni povsem pojasnjen.

Adrenalni odgovor na ACTH so določali z merjenjem serumske koncentracije kortizola pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriazom, tako na lasišču kot po telesu, in so uporabljali do 106 g Daivobet gela v kombinaciji z Daivobet mazilom, na teden. Mejno znižanje koncentracije kortizola so, po 30 minutah po obremenitvi z ACTH, opazili pri 5 od 32 bolnikov (15,6 %) po 4 tednih zdravljenja in pri 2 od 11 bolnikov (18,2 %), ki so zdravljenje nadaljevali do 8 tednov. V vseh primerih so bile koncentracije kortizola normalne po preteku 60 minut po obremenitvi z ACTH. Spremembe presnove kalcija pri omenjenih bolnikih niso opazili. Glede zaviranja HPA je ta študija pokazala, da zelo veliki odmerki gela in Daivobet mazila lahko blažje vplivajo na os HPA.

Učinkovitost uporabe Daivobet gela v odmerku enkrat na dan so določali s pomočjo dveh randomiziranih, dvojno slepih 8-tedenskih kliničnih študij, v katerih je sodelovalo več kot 2.900 bolnikov, ki so imeli vsaj blago psoriaro na lasišču, merjeno po smernicah IGA (Global assessment of disease severity). Za primerjavo so uporabljali betametazondipropionat gel, kalcipotriol gel in gel brez učinkovine (v eni študiji), vse v odmerku enkrat na dan. Rezultati po primarnem kriteriju za oceno odgovora (brez znakov bolezni ali zelo blaga oblika bolezni, merjeno po kriterijih IGA po 8 tednih) so pokazali, da je Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot primerjalna zdravila. Rezultati glede hitrosti nastopa učinkov, ki so temeljili na podobnih podatkih za 2. teden zdravljenja, so prav tako pokazali, da je bil Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot primerjalna zdravila.

% bolnikov brez znakov bolezni ali z zelo blago boleznijo	Daivobet gel (n=1.108)	betametazondipropionat (n=1.118)	kalcipotriol (n=558)	gel brez učinkovine (n=136)
2. teden	53,2 %	42,8 % <sup>1</sup>	17,2 % <sup>1</sup>	11,8 % <sup>1</sup>
8. teden	69,8 %	62,5 % <sup>1</sup>	40,1 % <sup>1</sup>	22,8 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,001)

Učinkovitost uporabe Daivobet gela v odmerku enkrat na dan so določali s pomočjo randomizirane, dvojno slepe 8-tedenske klinične študije, v kateri je sodelovalo več kot 296 bolnikov, ki so imeli blago ali zmerno psoriaro vulgaris po telesu, merjeno po smernicah IGA. Za primerjavo so uporabljali betametazondipropionat gel, kalcipotriol gel in gel brez učinkovine, vse v odmerku enkrat na dan. Primarni kriterij za oceno odgovora je bila nadzorovana bolezen, merjeno po smernicah IGA 4. in 8. teden. Nadzorovana bolezen je bila opredeljena kot »čista«, pri bolnikih z zelo blago boleznijo ob začetku zdravljenja, ali »minimalna«, pri bolnikih z zmernimi bolezenskimi znaki ob začetku zdravljenja. Sprememba deleža indeksa področja in resnosti psoriarze (Psoriasis Severity and Area index, PASI) od začetka zdravljenja do 4. oziroma 8. tedna je bila drugi kriterij za oceno odgovora.

% bolnikov z nadzorovano boleznijo	Daivobet gel (n=126)	betametazondipropionat (n=68)	kalcipotriol (n=67)	gel brez učinkovine (n=35)
4. teden	20,6 %	10,3 % <sup>1</sup>	4,5 % <sup>1</sup>	2,9 % <sup>1</sup>
8. teden	31,7 %	19,1 % <sup>1</sup>	13,4 % <sup>1</sup>	0,0 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,05)

Povprečno zmanjšanje deleža PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	betametazondipropionat (n=68)	kalcipotriol (n=67)	gel brez učinkovine (n=35)
4. teden	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
8. teden	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,05)

V drugi randomizirani, slepi (za preizkuševalca) klinični študiji je sodelovalo 312 bolnikov z vsaj zmerno psoriaro na lasišču, merjeno po kriteriju IGA. Primerjali so Daivobet gel z zdravilom



Daivonex raztopina za lasišče, v odmerku dvakrat dnevno. Študija je trajala do 8 tednov. Rezultati po primarnem kriteriju za oceno odgovora (brez znakov bolezni ali zelo blaga oblika bolezni, merjeno po kriterijih IGA po 8 tednih) so pokazali, da je Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot zdravilo Daivonex raztopina za lasišče.

% bolnikov brez znakov bolezni ali z zelo blago boleznijo	Daivobet gel (n=207)	zdravilo Daivonex raztopina za lasišče (n=105)
8. teden	68,6 %	31,4 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,001)

V randomizirani, dvojno slepi, dolgotrajni klinični študiji, v kateri so ugotavljali uporabo Daivobet gela, v primerjavi s kalcipotriolom v gelu, je sodelovalo 873 bolnikov z vsaj zmerno psoriazo (merjeno po IGA). Obe zdravili so uporabljali v odmerku enkrat dnevno, v presledkih po potrebi, čas trajanja študije pa je bil do 52 tednov. Neželene dogodke, ki so najverjetneje nastali zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroida na lasišču, so ugotavljali s pomočjo neodvisne skupine dermatologov. Razlike v pojavnosti nastanka neželenih dogodkov med obema skupinama (2,6 % v skupini, ki je prejela Daivobet gel in 3 % v skupini, ki je prejela kalcipotriol; P=0,73) ni bilo. O primerih atrofije kože niso poročali.

#### Pediatrična populacija

##### Lasišče

Učinek na metabolizem kalcija so ugotavljali v dveh nekontroliranih odprtih študijah, ki so trajale 8 tednov. Sodelovalo je 109 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let, ki so imeli psoriazo na lasišču, uporabljali pa so zdravilo Daivobet gel v odmerku do 69 g na teden. Pri nobenem udeležencu niso opazili znake hiperkalcemije, niti spremembe v koncentraciji kalcija v urinu. Adrenalni odgovor na ACTH so določali pri 30 bolnikih; pri enem bolniku pa so po 4 tednih zdravljenja opazili mejno znižanje koncentracije kortizola po obrnenitvi z ACTH, ki pa je bilo blago, brez klinične manifestacije in reverzibilno.

##### Lasišče in telo

Učinek na metabolizem kalcija so ugotavljali v eni nekontrolirani odprti študiji, ki je trajala 8 tednov. Sodelovalo je 107 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let, ki so imeli psoriazo na lasišču in telesu, uporabljali pa so zdravilo Daivobet gel v odmerku do 114.2 g na teden. Pri nobenem udeležencu niso opazili znake hiperkalcemije, niti spremembe v koncentraciji kalcija v urinu. Adrenalni odgovor na ACTH so določali pri 31 bolnikih; pri petih bolnikih so opazili znižanje koncentracije kortizola po obrnenitvi z ACTH od katerih so pri 2 bolnikih opazili mejno znižanje. Pri štirih bolnikih so po 4 tednih zdravljenja opazili znižanje, pri dveh bolnikih pa šele po 8 tednih zdravljenja vključno z enim bolnikom kjer so znižanje opazili po obeh časovnih obdobjih zdravljenja. Vsi omenjeni učinki so bili blagi, brez klinične manifestacije in reverzibilni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazondipropionata topikalno apliciranega Daivobet gela je podobna sistemski absorpciji Daivobet mazila, ki so ga uporabljali na podganah in prašičih (minipig). V kliničnih študijah, kjer so uporabili radiološko označeno mazilo, so ugotovili, da je sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazona iz Daivobet mazila manj kot 1 % uporabljenega odmerka (2,5 g), če ga uporabljamo na zdravi koži (625 cm<sup>2</sup>) v obdobju 12 ur. Uporaba na prizadeti koži (psoriazni plaki) ali pod okluzivnimi povoji lahko poveča absorpcijo topikalnih kortikosteroidov. Skozi poškodovano kožo se absorbira pribl. 24 %.

Po sistemski uporabi se obe učinkovini – kalcipotriol in betametazondipropionat – hitro in učinkovito presnavljata. Pribl. 64 % se veže s proteini. Razpolovni čas plazme po intravenski aplikaciji je 5–6 ur. Ker se skladišči v koži, se po nanosu na kožo odstrani v dnevih. Betametazon se predvsem v jetrih, vendar tudi v ledvicah, presnavlja v glukoronid in sulfatne estre. Kalcipotriol se v glavnem izloča z blatom (podgane in prašiči), betametazondipropionat pa z urinom (podgane in miši). Pri podganah so študije porazdelitve v tkivih z radiološko označenim kalcipotriolom in betametazondipropionatom pokazale, da je radioaktivnost najvišja v ledvicah in jetrih.

Pri 34 bolnikih, ki so 4 ali 8 tednov uporabljali Daivobet gel in Daivobet mazilo za močno izraženo psoriarzo, tako na lasišču kot po telesu, je bila koncentracija kalcipotriola in betametazondipropionata v vseh vzorcih krvi prenizka, da bi jo bilo mogoče izmeriti. Pri nekaterih bolnikih pa je bilo možno v krvi izmeriti koncentracijo enega presnovka kalcipotriola in enega presnovka betametazondipropionata.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kortikosteroidi na živalih so pokazale vpliv kortikosteroidov na sposobnost razmnoževanja (volčje žrelo, malformacije okostja). V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri dolgotrajni oralni uporabi kortikosteroidov pri podganah so ugotovili podaljšan čas brejosti, daljši porod in težave pri kotenju. Tudi preživetje in telesna masa mladičev sta se zmanjšala, mladiči pa so tudi počasneje pridobivali na teži, medtem ko se plodnost ni poslabšala. Pomen teh rezultatov za ljudi ni poznan.

Študije dermalne kancerogenosti s kalcipotriolom, opravljene na miših in študije oralne kancerogenosti opravljene na podganah niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

Študije foto(ko)karcinogenosti so pokazale, da lahko kalcipotriol pri miših poveča učinek UV radiacije, ki sproži nastanek tumorjev na koži.

Študije dermalne kancerogenosti z betametazondipropionatom opravljene na miših in študije oralne kancerogenosti z betametazondipropionatom opravljene na podganah niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

Z betametazondipropionatom še ni bilo opravljenih nobenih študij fotokarcinogenosti.

V študijah lokalne tolerance Daivobet gela, ki so jih opravili na kuncih, so opazili blago do zmerno draženje kože in rahlo, prehodno, draženje oči.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

tekoči parafin  
polioksiipropilenstearileter  
hidrogenirano ricinusovo olje  
butilhidroksitoluen (E321)  
vseracemni- $\alpha$ -tokoferol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

plastenka: rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev  
aplikator: rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte v hladilniku.

*Plastenka:* hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*Plastenke:* plastenke iz polietilena visoke gostote s šobo iz polietilena nizke gostote in z navojno zaporko iz polietilena visoke gostote. Plastenke so pakirane v kartonske škatle.  
Velikosti pakiranj: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2x80 g, in 3 x 60 g.

*Aplikator:* aplikator je sestavljen iz polipropilenskega vložka (z batom in navojno zaporko iz polietilena visoke gostote), glave aplikatorja (s polipropilenskim ohišjem, polioksimetilensko ročico in šobo iz toplotno oblikovanega elastomera) in polipropilenskega pokrovčka. Pred uporabo je treba sestaviti vložek, glavo aplikatorja in pokrovček. Vložki, glave aplikatorja in pokrovčki so pakirani v kartonske škatle.

Velikosti pakiranj: 60 g (kar ustreza 68 ml) in 2 x 60 g (kar ustreza 2 x 68 ml)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/02/00436/006-014

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 30.12.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 17.11.2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29.10.2019