

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Daivobet gél  
50 mikrogramov/g + 0,5 mg/g

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram gélu obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

160 mikrogramov butylhydroxytoluénu (E 321) v 1 g gélu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Takmer číry, bezfarebný až mierne sivobiely gél.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Lokálna liečba psoriázy kapilícia u dospelých. Lokálna liečba miernych až stredne závažných ložísk psoriázy vulgaris u dospelých, ktoré sa nachádzajú mimo kapilícia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Gél Daivobet sa má na postihnuté oblasti nanášať raz denne. Odporúčaná dĺžka liečby pre kapilícium je 4 týždne a pre miesta mimo kapilícia 8 týždňov. Ak je po uplynutí tejto doby potrebné v liečbe pokračovať alebo ju opäť začať, má sa tak urobiť až po kontrole lekárom a liečba má prebiehať pod pravidelným dohľadom lekára.

Pri používaní liekov obsahujúcich kalcipotriol nemá maximálna denná dávka presiahnuť 15 g. Plocha povrchu tela, na ktorú sa nanášajú lieky obsahujúce kalcipotriol, nemá prekročiť 30 % (pozri časť 4.4).

*Ak sa používa v kapilíciu*

Gélom Daivobet sa môžu liečiť všetky postihnuté oblasti kapilícia. Na liečbu kapilícia zvyčajne postačuje 1 – 4 g na deň (4 g zodpovedajú jednej čajovej lyžičke).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Bezpečnosť a účinnosť gélu Daivobet u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo závažnou poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť gélu Daivobet u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Momentálne dostupné údaje o deťoch vo veku 12 až 17 rokov sú uvedené v časti 4.8 a 5.1, ale nie je možné vykonať odporúčania, čo sa týka dávkovania.

### Spôsob podávania

Gél Daivobet sa nemá nanášať priamo na tvár ani na oči. Aby sa dosiahol optimálny účinok v prípade použitia gélu Daivobet v kapilíciu, neodporúča sa ihneď po jeho nanesení sa sprchovať, kúpať ani si umývať vlasy. Gél Daivobet sa má nechať účinkovať na koži cez noc alebo cez deň.

#### *Použitie aplikátora*

Pred prvým použitím aplikátora sa musí spojiť náplň s hlavicou aplikátora.

Po naplnení sa každým úplným stlačením naniesie 0,05 g gélu Daivobet.

Gél Daivobet sa na postihnuté miesta nanáša pomocou aplikátora.

Ak sa gél Daivobet dostane na prsty, treba si umyť ruky.

Aplikátor pre gél Daivobet sa dodáva s písomnou informáciou pre používateľa, kde je podrobný návod na použitie.

#### *Použitie fľaštičky*

Pred použitím je potrebné fľaštičkou potriať. Potom sa môže gél Daivobet naniest' na postihnutú oblasť.

Po použití si treba umyť ruky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Daivobet je kontraindikovaný v prípade erythrodermickej, exfoliatívnej a pustulóznejsoriázy.

Pre obsah kalcipotriolu je Daivobet kontraindikovaný u pacientov so známymi poruchami metabolizmu vápnika (pozri časť 4.4).

Pre obsah kortikosteroidu je Daivobet kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch: vírusové lézie kože (napr. herpes alebo ovčie kiahne), mykotické alebo bakteriálne infekcie kože, parazitické infekcie, kožné prejavy súvisiace s tuberkulózou, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické strie, krehkosť kožných ciev, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, ružienka, vrede a rany (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Účinky na endokrinný systém

Gél Daivobet obsahuje silno účinný steroid zo skupiny III, preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe inými steroidmi. Nežiaduce reakcie, ako je napr. adrenokortikálna supresia alebo vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus, ktoré sa vyskytujú pri liečbe systémovými kortikosteroidmi, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objaviť aj počas liečby lokálnymi kortikosteroidmi.

Treba sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívny obväz, pretože to zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov. Treba sa vyhnúť nanášaniu na veľké plochy poškodenej kože, na sliznice alebo do kožných záhybov, pretože to zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

V štúdií u pacientov s rozsiahlou psoriázou kapilícia a zároveň rozsiahlou psoriázou na tele, ktorí používali kombináciu vysokých dávok gélu Daivobet (nanášaných do kapilícia) a vysoké dávky masti Daivobet (nanášaných na telo), sa po 4 týždňoch liečby u 5 z 32 pacientov objavilo hraničný pokles odpovede kortizolu na adrenokortikotropný hormón (ACTH) (pozri časť 5.1).

### Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

### Účinky na metabolizmus vápnika

Ak sa presiahne maximálna denná dávka (15 g), môže sa v dôsledku obsahu kalcipotriolu objaviť hyperkalcémia. Sérová hladina vápnika sa po prerušení liečby upraví na normálnu hodnotu. Ak sa dodržiavajú odporúčania týkajúce sa kalcipotriolu, riziko hyperkalcémie je minimálne. Treba sa vyhnúť liečbe viac ako 30 % plochy povrchu tela (pozri časť 4.2).

### Lokálne nežiaduce reakcie

Daivobet obsahuje silno účinný steroid zo skupiny III, preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe toho istého miesta inými steroidmi.

Pokožka tváre a pohlavných orgánov je na kortikosteroidy veľmi citlivá. V týchto miestach sa tento liek nemá používať.

Pacient musí byť poučený o správnom používaní tohto lieku, aby sa predišlo naneseniu a náhodnému prenosu lieku na tvár, do úst a očí. Po každom nanesení je nevyhnutné umyť si ruky, aby sa zabránilo náhodnému prenosu na tieto miesta.

### Súbežné infekcie kože

Ak sa lézie sekundárne infikujú, majú sa liečiť antimikrobiálnou liečbou. Ak sa však infekcia zhorší, liečba kortikosteroidmi sa má ukončiť (pozri časť 4.3).

### Ukončenie liečby

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi je po ukončení liečby riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy alebo *rebound fenoménu*. Preto je aj v období po liečbe potrebný dohľad lekára.

### Dlhodobé používanie

Pri dlhodobom používaní je zvýšené riziko lokálnych a systémových nežiaducich reakcií kortikosteroidov. V prípade výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s dlhodobým používaním kortikosteroidov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.8).

### Nehodnotené používanie

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Daivobetu v prípade psoriázy guttata.

### Súbežná liečba a expozícia UV žiareniu

Masť Daivobet určená na psoriatické lézie na tele sa používala v kombinácii s gélom Daivobet určeným na psoriatické lézie kapilícia; sú však obmedzené skúsenosti s kombináciou Daivobetu s inými lokálnymi antipsoriatikami nanášanými na rovnaké liečené miesto, s inými antipsoriatikami podávanými systémovo alebo s fototerapiou.

Lekárom sa odporúča, aby pacientov poučili, aby počas liečby Daivobetom obmedzili resp. sa vyhli expozícii prirodzenému alebo umelému slnečnému svetlu. Lokálny kalcipotriol sa má spolu s UV žiarením používať len v prípade, ak lekár a pacient usúdia, že potenciálne prínosy prevažujú nad potenciálnymi rizikami (pozri časť 5.3).

### Nežiaduce reakcie na pomocné látky

Gél Daivobet obsahuje ako pomocnú látku butylhydroxytoluén (E 321), ktorý môže vyvolať mieste kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

S Daivobetom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní Daivobetu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s použitím glukokortikoidov preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3), ale vo viacerých epidemiologických štúdiách (menej ako 300 pôrodom ukončených gravidít) sa nepreukázali žiadne vrodené anomálie u detí, ktoré sa narodili ženám liečeným počas gravidity kortikosteroidmi. Možné riziko pre ľudí nie je isté. Preto sa má Daivobet používať počas gravidity len vtedy, ak možný prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku.

### Dojčenie

Betametazón prechádza do materského mlieka, ale riziko nežiaduceho účinku na dojča sa pri terapeutických dávkach zdá byť nepravdepodobné. Údaje o vylučovaní kalcipotriolu do materského mlieka nie sú k dispozícii. Pri predpisovaní Daivobetu žene, ktorá dojčí, sa má postupovať s opatrnosťou. Pacientka má byť poučená, aby počas dojčenia nepoužívala Daivobet na oblasť prs.

### Fertilita

V štúdiách na potkanoch s perorálnymi dávkami kalcipotriolu alebo betametazónidipropionátu sa preukázalo zníženie samčej ani samičej fertility (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Daivobet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Odhad frekvencie nežiaducich reakcií je založený na súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií vrátane bezpečnostných štúdií po uvedení lieku na trh a spontánnych hlásení.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou počas liečby je svrbenie.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a jednotlivé nežiaduce reakcie sú uvedené počínajúc najčastejšie hlásenými. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	infekcia kože* folikulitída
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	precitlivenosť
<b>Poruchy oka</b>	
Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	podráždenie oka
Neznáme	rozmazané videnie**
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	svrbenie
Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	exacerbácia psoriázy dermatitída sčervenanie vyrážka*** akné pocit pálenia kože podráždenie kože suchá koža
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	kožné strie olupovanie kože
Neznáme	zmena farby vlasov****
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	bolesť v mieste nanosenia*****
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	„rebound“ účinok

\* Boli hlásené infekcie kože vrátane bakteriálnych, mykotických a vírusových infekcií.

\*\* Pozri časť 4.4.

\*\*\* Boli hlásené rôzne typy vyrážok ako sú erytematózna vyrážka a pustulózná vyrážka.

\*\*\*\* Pri nanášaní lieku do kapilícia bola hlásená prechodná zmena farby vlasov – u bielych alebo sivých vlasov na žltkastú.

\*\*\*\*\* Bolesť v mieste nanosenia zahŕňa pálenie v mieste nanosenia.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa považujú za typické pre farmakologické skupiny, do ktorých patrí kalcipotriol a betametazón.

### Kalcipotriol

Nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie v mieste nanosenia, svrbenie, podráždenie kože, pocit pálenia a pichania, suchú kožu, sčervenanie, vyrážku, dermatitídu, ekzém, zhoršenie psoriázy, citlivosť na svetlo a reakcie z precitlivenosti vrátane veľmi zriedkavých prípadov angioedému a edému tváre.

Po lokálnom použití sa môžu veľmi zriedkavo objaviť systémové účinky spôsobujúce hyperkalcémiu alebo hyperkalcériu (pozri časť 4.4).

### Betametazón (vo forme dipropionátu)

Po lokálnom použití sa môžu objaviť lokálne reakcie, najmä pri dlhodobom nanášaní. Zahŕňajú atrofiu kože, teleangiektázie, strie, folikulitídu, hypertrichózu, periorálnu dermatitídu, alergickú kontaktnú dermatitídu, depigmentáciu a koloidné mlie.

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi je možné riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy.

Systémové reakcie spôsobené lokálnym používaním kortikosteroidov sú u dospelých zriedkavé, ale môžu byť závažné. Najmä po dlhodobom používaní sa môže objaviť adrenokortikálna supresia, sivý zákal, infekcie, vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus a zvýšenie vnútroočného tlaku. Systémové reakcie sa objavujú častejšie, ak sa gél nanáša pod oklúziu (pod materiál z plastickej hmoty, do záhybov kože), pri nanášaní na rozsiahle plochy a počas dlhobovej liečby (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi bezpečnostným profilom u dospelých a dospievajúcich.

Celkovo sa liečilo 216 dospievajúcich v troch otvorených klinických skúšaní.

Ďalšie podrobnosti týkajúce sa skúšaní pozri v časti 5.1.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Použitie vyššej dávky ako je odporúčaná môže spôsobiť zvýšenie hladiny vápnika v sére, ktorá po ukončení liečby ustúpi. Príznaky hyperkalcémie zahŕňajú polyúriu, zápchu, svalovú slabosť, zmätenosť a kómu.

Nadmerné dlhodobé používanie lokálnych kortikosteroidov môže potlačiť funkcie hypofýzy a nadobličiek, a tak spôsobiť sekundárnu insuficienciu nadobličiek, ktorá je zvyčajne reverzibilná. V takýchto prípadoch je indikovaná symptomatická liečba.

V prípade chronickej toxicity sa liečba kortikosteroidmi musí postupne ukončiť.

V dôsledku nesprávneho používania bol u jedného pacienta s rozsiahlou erythrodermickou psoriázou, ktorý sa liečil masťou Daivobet v dávke 240 g týždenne (čo zodpovedá dennej dávke približne 34 g) počas 5 mesiacov (maximálna odporúčaná dávka je 15 g denne), hlásený výskyt Cushingovho syndrómu počas liečby, a potom, po náhlom ukončení liečby, sa vyskytla pustulózna psoriáza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika; iné antipsoriatika na lokálne použitie; kalcipotriol, kombinácie; ATC kód: D05AX52.

Kalcipotriol je analóg vitamínu D. Údaje *in vitro* naznačujú, že kalcipotriol vyvoláva diferenciáciu a potláča proliferáciu keratinocytov, čo sa považuje za základ jeho účinku pri psoriáze.

Betametazónidipropionát, podobne ako iné lokálne kortikosteroidy, má protizápalové, antipruritické, vazokonstrikčné a imunosupresívne vlastnosti, nelieči však základné ochorenie. Účinok sa môže

zosilniť za okluzívnych podmienok v dôsledku zvýšenej penetrácie cez stratum corneum, čím sa zvyšuje aj výskyt nežiaducich udalostí. Mechanizmus protizápalového účinku lokálnych steroidov je vo všeobecnosti nejasný.

U pacientov s rozsiahlou psoriázou kapilícia a zároveň rozsiahlou psoriázou na tele, ktorí používali kombináciu gélu Daivobet a masti Daivobet v dávke do 106 g týždenne sa odpoveď nadobličiek na ACTH zistovala stanovením hladín kortizolu v sére. Hraničný pokles odpovede kortizolu 30 minút po podaní ACTH sa pozoroval u 5 z 32 pacientov (15,6 %) po 4 týždňoch liečby a u 2 z 11 pacientov (18,2 %), ktorí pokračovali v liečbe až do 8 týždňov. Vo všetkých prípadoch sa hladiny kortizolu v sére normalizovali 60 minút po podaní ACTH. Zmeny v metabolizme vápnika sa u týchto pacientov nepozorovali. Takže čo sa týka supresie osi HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, os hypothalamus-hypofýza-nadobličky), táto štúdia poskytuje určitý dôkaz toho, že veľmi vysoké dávky gélu a masti Daivobet môžu mať slabý účinok na os HPA.

Účinnosť používania gélu Daivobet raz denne sa skúmala v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, 8-týždňových klinických skúšaní, ktorých sa celkovo zúčastnilo viac ako 2 900 pacientov so psoriázou kapilícia, minimálne miernej závažnosti podľa celkového hodnotenia závažnosti choroby skúšajúcim (Investigator's Global Assessment of disease severity, IGA). Komparátormi boli betametazón-dipropionát v gélovom vehikule, kalcipotriol v gélovom vehikule a (v jednom zo skúšania) samotné gélové vehikulum – všetky sa používali raz denne. Výsledky pre kritérium primárnej odpovede (žiadne alebo veľmi mierne ochorenie podľa IGA v 8. týždni) ukázali, že gél Daivobet bol štatisticky signifikantne účinnejší ako komparátory. Výsledky pre rýchlosť nástupu, založené na podobných údajoch v 2. týždni tiež ukázali, že gél Daivobet je štatisticky signifikantne účinnejší ako komparátory.

% pacientov so žiadnym alebo veľmi miernym ochorením	Daivobet gél (n = 1 108)	Betametazón-dipropionát (n = 1 118)	Kalcipotriol (n = 558)	Gélové vehikulum (n = 136)
2. týždeň	53,2 %	42,8 % <sup>1</sup>	17,2 % <sup>1</sup>	11,8 % <sup>1</sup>
8. týždeň	69,8 %	62,5 % <sup>1</sup>	40,1 % <sup>1</sup>	22,8 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Štatisticky signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,001).

Účinnosť používania gélu Daivobet raz denne na miesta mimo kapilícia sa skúmala v randomizovanom, dvojito zaslepenom, 8-týždňovom klinickom skúšaní, ktoré zahŕňalo 296 pacientov so psoriázou vulgaris miernej až strednej závažnosti podľa IGA. Komparátormi boli betametazón-dipropionát v gélovom vehikule, kalcipotriol v gélovom vehikule a samotné gélové vehikulum – všetky sa používali raz denne. Kritériá pre primárnu odpoveď boli: ochorenie pod kontrolou podľa IGA v 4. a 8. týždni. Ochorenie pod kontrolou bolo definované ako „žiadne príznaky“ alebo „minimálne príznaky“ u pacientov so stredne závažným ochorením na začiatku alebo „žiadne príznaky“ u pacientov s miernym ochorením na začiatku. Kritériá pre sekundárnu odpoveď boli: percentuálna zmena v PASI-indexe (Psoriasis Severity and Area index, index závažnosti a rozsahu postihnutia) od začiatku po 4. a 8. týždeň.

% pacientov s ochorením pod kontrolou	Daivobet gél (n = 126)	Betametazón-dipropionát (n = 68)	Kalcipotriol (n = 67)	Gélové vehikulum (n = 35)
4. týždeň	20,6 %	10,3 % <sup>1</sup>	4,5 % <sup>1</sup>	2,9 % <sup>1</sup>
8. týždeň	31,7 %	19,1 % <sup>1</sup>	13,4 % <sup>1</sup>	0,0 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Štatisticky signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,05).

Priemerný percentuálny pokles PASI (SD)	Daivobet gél (n = 126)	Betametazón-dipropionát (n = 68)	Kalcipotriol (n = 67)	Gélové vehikulum (n = 35)
4. týždeň	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. týždeň	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> Štatisticky signifikantne menej účinný ako gél Daivobet ( $p < 0,05$ ).

Ďalšie randomizované klinické skúšanie zaslepené pre skúšajúceho zahŕňalo 312 pacientov so psoriázou kapilícia minimálne strednej závažnosti podľa IGA a skúmalo používanie gélu Daivobet raz denne v porovnaní s roztokom Daivonex používaným dvakrát denne počas 8 týždňov. Výsledky kritéria primárnej odpovede (žiadne alebo veľmi mierne prejavy ochorenia podľa IGA v 8. týždni) ukázali, že gél Daivobet bol štatisticky signifikantne účinnejší ako roztok Daivonex.

% pacientov so žiadnymi alebo veľmi miernymi prejavmi ochorenia	Daivobet gél (n = 207)	Daivonex roztok (n = 105)
8. týždeň	68,6 %	31,4 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Štatisticky signifikantne menej účinný ako gél Daivobet ( $p < 0,001$ ).

Randomizované, dvojito zaslepené dlhodobé klinické skúšanie zahŕňajúce 873 pacientov so psoriázou kapilícia minimálne strednej závažnosti (podľa IGA) skúmalo používanie gélu Daivobet v porovnaní s kalcipotriolom v gélovom vehikule. Obe liečby boli aplikované raz denne, v prípade potreby prerušované, počas 52 týždňov. Nežiaduce účinky pravdepodobne súvisiace s dlhodobým používaním kortikosteroidov v kapilíciiu boli identifikované skupinou nezávislých dermatológov. Medzi liečenými skupinami pacientov nebol percentuálny rozdiel vo výskyte takýchto nežiaducich účinkov (2,6 % v skupine používajúcej gél Daivobet a 3,0 % v skupine používajúcej kalcipotriol,  $p = 0,73$ ). Nebol hlásený žiaden prípad atrofie pokožky.

### Pediatrická populácia

#### *Kapilícium*

Účinky na metabolizmus vápnika sa skúmali v dvoch 8-týždňových nekontrolovaných otvorených štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 109 dospelých vo veku 12 – 17 rokov s psoriázou kapilícia, ktorí používali maximálne 69 g gélu Daivobet za týždeň. Neboli hlásené žiadne prípady hyperkalciémie ani žiadne klinicky významné zmeny hladín vápnika v moči. Odpoveď nadobličiek na podanie ACTH sa stanovila 30 pacientov; u jedného pacienta sa po 4 týždňoch liečby zistil pokles odpovede kortizolu na podanie ACTH. Pokles bol mierny, bez klinických prejavov a reverzibilný.

#### *Kapilícium a telo*

Účinky na metabolizmus vápnika sa skúmali v jednej 8-týždňovej nekontrolovanej otvorenej štúdiu u 107 dospelých vo veku 12 – 17 rokov s psoriázou v kapilíciiu a na tele, ktorí používali maximálne 114,2 g gélu Daivobet za týždeň. Neboli hlásené žiadne prípady hyperkalciémie ani žiadne klinicky významné zmeny hladín vápnika v moči. Odpoveď nadobličiek na podanie ACTH sa stanovila u 31 pacientov; u piatich pacientov sa zistil pokles odpovede kortizolu na podanie ACTH, pričom u 2 z týchto 5 pacientov bol pokles len na úrovni hraničných hodnôt. U štyroch pacientov nastal pokles po 4 týždňoch liečby a u dvoch nastal po 8 týždňoch, pričom u 1 pacienta došlo k poklesu v oboch obdobiach. Tieto prípady boli mierne, bez klinických prejavov a reverzibilné.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia kalcipotriolu a betametazónidipropionátu pochádzajúcich z lokálne aplikovaného gélu Daivobet je u potkanov a miniprasiatok porovnateľná s masťou Daivobet. Klinické skúšania s rádioaktívne značenou masťou ukazujú, že systémová absorpcia kalcipotriolu a betametazónu z liekovej formy Daivobet masť je menej ako 1 % dávky (2,5 g), ak sa aplikuje na normálnu pokožku (625 cm<sup>2</sup>) počas 12 hodín. Aplikácia na ložiská psoriázy a za okluzívnych podmienok môže zvýšiť absorpciu lokálnych kortikosteroidov. Absorpcia cez poškodenú pokožku je približne 24 %.

Po systémovej expozícii sa obe liečivá, kalcipotriol a betametazónidipropionát, metabolizujú rýchlo a vo veľkej miere. Väzba na bielkoviny je približne 64 %. Plazmatický eliminačný polčas po intravenózne aplikácii je 5 – 6 hodín. Po aplikácii na kožu trvá eliminácia niekoľko dní z dôvodu depotu vytvoreného v koži. Betametazón sa metabolizuje najmä v pečeni, ale aj v obličkách na glukuronidové a sulfátové estery. Hlavnou cestou vylučovania kalcipotriolu je stolice (potkany a miniprasiatka), v prípade betametazónidipropionátu je to moč (potkany a myši). Štúdie distribúcie rádioaktívne označeného kalcipotriolu a betametazónidipropionátu do tkanív potkanov ukázali, že obličky a pečeň vykazovali najvyššiu úroveň rádioaktivity.

U 34 pacientov s rozsiahlou psoriázou v kapilíciu a na tele, liečených počas 4 až 8 týždňov géлом Daivobet aj masťou Daivobet boli hladiny kalcipotriolu a betametazónidipropionátu vo všetkých krvných vzorkách pod spodnou hranicou kvantifikácie. U niektorých pacientov bolo možné kvantifikovať jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betametazónidipropionátu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách kortikosteroidov na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (rázštep podnebia, malformácie kostí). V štúdiách zameraných na reprodukčnú toxicitu perorálnych kortikosteroidov podávaných dlhodobo potkanom sa zistil predĺžený čas gravidity a predĺžený a ťažký pôrod. Navyše sa pozorovalo znížené prežívanie potomkov, úbytok a prírastok telesnej hmotnosti. Zníženie fertility sa nepreukázalo. Relevantnosť výsledkov pre ľudí nie je známa.

V štúdiu kožnej karcinogenity kalcipotriolu na myšiach a perorálnej karcinogenity na potkanoch sa neodhalilo žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

Štúdie foto(ko)karcinogenity u myši naznačujú, že kalcipotriol môže zosilňovať účinok UV žiarenia a vyvolať nádory pokožky.

V štúdiu dermálnej karcinogenity na myšiach a v štúdiu perorálnej karcinogenity na potkanoch sa neodhalilo žiadne zvláštne riziko betametazónidipropionátu pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fotokarcinogenity betametazónidipropionátu.

V štúdiu lokálnej znášateľnosti u králikov spôsobil gél Daivobet mierne až stredne závažné podráždenie pokožky a slabé prechodné podráždenie oka.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

tekutý parafín  
polyoxypropylénstearyléter  
hydrogenovaný ricínový olej  
butylhydroxytoluén (E 321)  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

*Fľaštička:* Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

*Aplikátor:* Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú sa v chladničke.

*Fľaštička:* Fľaštičku uchovávajú sa v škatuli na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

*Fľaštička:* Fľaštičky z polyetylénu s vysokou hustotou, s dýzou z polyetylénu s nízkou hustotou a so skrutkovým uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou. Fľaštičky sú v škatuliach.

Veľkosti balenia: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g a 3 x 60 g.

*Aplikátor:* Aplikátor pozostáva z polypropylénovej náplne (s piestom a skrutkovým uzáverom, ktoré sú vyrobené z polyetylénu s vysokou hustotou), hlavice aplikátora (polypropylénový kryt, polyoxymetylénová páčka a termoplastická elastomérová dýza) a polypropylénového krytu. Náplň, hlavica aplikátora a kryt treba pred prvým použitím spojiť. Náplň (náplne), hlavica (hlavice) aplikátora a kryt (kryty) sú uložené v škatuli.

Veľkosti balenia: 60 g (zodpovedá 68 ml) a 2 x 60 g (zodpovedá 2 x 68 ml).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

46/0800/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. novembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) <http://www.sukl.sk/>.