

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дайвобет® 50 микрограма/g + 0.5 mg/g гел
Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g gel

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам гел съдържа 50 микрограма калципотриол (като монохидрат) и 0.5 mg бетаметазон (като дипропионат).

Помощни вещества: 160 микрограма бутилхидрокситолуен/g гел

За пълен списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел.

Почти прозрачен, безцветен до почти бял гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Локално лечение на псориазис по окосмената част на главата при възрастни. Локално лечение на лек до умерен плаков псориазис вулгарис по кожата на други части на тялото при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дайвобет гел трябва да се прилага върху засегнатия участък един път дневно. Препоръчваният период на лечение е 4 седмици за окосмената част на главата и 8 седмици за останалата част от главата. Ако е нужно да се продължи или повтори отново лечението след този период, лечението трябва да бъде продължено след преглед от лекар и под постоянен лекарски контрол.

При използване на лекарствени продукти, които съдържат калципотриол, максималната дневна доза не трябва да превишава 15 g. Лекуваният с лекарствени продукти, съдържащи калципотриол участък от тялото не трябва да надхвърля 30% (вж. т. 4.4).

Ако се използва върху окосмената част от главата

Всички засегнати участъци от окосмената част на главата могат да се лекуват с Дайвобет гел. Обикновено доза от 1 g до 4 g на ден е достатъчна за лечение на окосмената част от главата (4 g отговаря на една чаена лъжичка).

Специални популации

Бъбречни и чернодробни увреждания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120168
Разрешение №	17.22, 22.03.2012
Одобрение №	



Безопасността и ефикасността на Дайвобет гел при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или тежки чернодробни заболявания не са изследвани.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Дайвобет гел при деца на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Бутилката трябва да се разклати преди употреба и преди да нанесете Дайвобет гел върху засегнатия участък. Дайвобет гел не трябва да се нанася директно върху лицето или очите. След употреба трябва да измивате ръцете. За да се постигне оптимален ефект, не се препоръчва да се взема душ или вана или да се измива косата при прилагане върху окосмената част от главата, веднага след намазване с Дайвобет гел. Дайвобет гел трябва да остане върху кожата през нощта или през деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества.

Дайвобет гел е противопоказан при еритодермичен, ексфолиативен и пустулозен псориазис.

Поради съдържанието на калципотриол Дайвобет гел е противопоказан при пациенти с установени нарушения на калциевия метаболизъм.

Поради съдържанието на кортикостероид, Дайвобет гел е противопоказан при следните състояния: вирусни (напр. херпес или варицела) лезии на кожата, гъбични или бактериални инфекции на кожата, паразитни инфекции, кожни прояви свързани с туберкулоза или сифилис, периорален дерматит, атрофична кожа, „чупливост“ на вените по кожата, ихтиоза, акне вулгарис, акне розацея, язви, рани, перианален и генитален сърбеж.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въздействие върху ендокринната система

Дайвобет гел съдържа стероид от група III и едновременно лечение с други стероиди трябва да се избягва. Нежелани реакции във връзка с лечението със системни кортикостероиди, като например потискане на надбъбречната функция или въздействие върху метаболитния контрол на захарния диабет могат да се наблюдават и при лечението с локални кортикостероиди в резултат на системна резорбция. Прилагането под оклузивна превръзка трябва да се избягва, тъй като се увеличава системната абсорбция на кортикостероидите. Прилагането върху големи участъци увредена кожа или върху слизестите тъкани или в кожните гънки трябва да се избягва, тъй като увеличава системната абсорбция на кортикостероидите (вж. точка 4.8).

При проучване с пациенти с екстензивен псориазис както по скалпа, така и по тялото при използване на високи дози Дайвобет Гел (за окосмената част на главата) и високи дози от Дайвобет Маз (за тялото), 5 от 32 пациенти показаха гранично намаление в отговора на кортизола при стимулация с адренокортикотропен хормон (АКТХ) след 4 седмици лечение (вж. точка 5.1).

Въздействие върху калциевия метаболизъм

Поради съдържанието на калципотриол има риск от хиперкалцемия, ако максималната дневна доза (15 g) е надвишена. Серумният калций обаче се нормализира бързо при прекратяване на лечението. Рискът от хиперкалцемия е минимален, когато препоръките за калциопотриол са изпълнени.

Лечение на над 30% от телесната повърхност трябва да се избягва (вж. т. 4.2).



Локални нежелани реакции

Кожата на лицето и гениталиите е много чувствителна към кортикостероидите. Лекарственият продукт не трябва да се използва в тези участъци. Нечести локални нежелани реакции (като дразнене на очите или на кожата по лицето) са наблюдавани, когато лекарството случайно е попаднало в областта на лицето, очите или съседните участъци (виж точки 4.8 и 5.1).

Пациентът трябва да бъде инструктиран за правилното използване на лекарствения продукт с оглед да се избегне приложение и случайно пренасяне върху лицето, устата и очите. Ръцете трябва да се измиват след всяко прилагане, за да се избегне случайното пренасяне върху тези участъци.

Съпътстващи инфекции на кожата

Когато лезиите са вторично инфектирани, те трябва да се лекуват с противомикробни средства. Когато, обаче, инфекцията се влоши, лечението с кортикостероиди трябва да се спре.

Прекратяване на лечението

При лечение на псориазиса с локални кортикостероиди има вероятен риск от генерализиран пустулозен псориазис или от ребаунд ефект (ефект на рикошет) при прекратяване на лечението. Следователно, медицинското наблюдение трябва да продължи и в периода след лечението.

Продължителна употреба

При продължителна употреба на кортикостероиди има повишен риск от локални и системни нежелани реакции. Лечението трябва да се прекрати в случай на нежелани реакции, свързани с продължителната употреба на кортикостероиди (вж. точка 4.8).

Липса на данни за употреби

Няма данни за употребата на Дайвобет гел при гутатен псориазис.

Съпътстващо лечение и излагане на УВ лъчи

Дайвобет маз за псориазни лезии по тялото е използван в комбинация с Давобет гел за псориазисни лезии по окосмената част на главата, но няма данни от комбиниране с други локални антипсориазисни продукти приложени в същия лекуван участък, както и други антипсориазисни лекарствени продукти, приложени системно или чрез фототерапия.

По време на лечение с Дайвобет гел лекарите могат да посъветват пациентите да ограничат или избягват прекомерно излагане на слънчева или изкуствена светлина. Локално приложеният калципотриол трябва да се използва с UV облъчване само, ако лекарят и пациентът смятат, че евентуалната полза надвишава потенциалния риск (вж. точка 5.3.).

Нежелани реакции към помощни средства

Дайвобет гел съдържа бутилат хидроксид толуен (E321), който може да доведе до локални реакции на кожата (напр. контактен дерматит), или дразнене на очите и меките тъкани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от използването на Дайвобет гел при бременни жени. Изследванията на животни с глюкокортикоиди показва данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3.), но редица епидемиологични изследвания не показва данни за вродени аномалии при деца, родени



от жени, лекувани с кортикостероиди по време на бременността. Потенциалният риск при хора не е изяснен. Затова, по време на бременност, Дайвобет гел трябва да се използва само, когато потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Кърмене

Бетаметазонът преминава в кърмата, но рискът от нежелан ефект върху кърмачето е малко вероятен в терапевтични дози. Няма данни за отделянето на калципотриол в кърмата. Повишено внимание се налага, когато се предписва Дайвобет гел на жени, които кърмят. Пациентката трябва да бъде уведомена да не използва Дайвобет гел в областта на гърдата, когато кърми.

Фертилитет

Изследвания при плъхове с орални дози калципотриол или бетаметазон дипроприонат не показват нарушаване на фертилитета при мъжките и женски индивиди.

4.7 Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини

Дайвобет гел не повлиява или повлиява пренебрежително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Програмата за клинични изпитвания за Дайвобет гел досега включва повече от 4,700 пациенти, от които повече от 2,100 са лекувани с Дайвобет гел. Около 8% от пациентите лекувани с Дайвобет гел са показали не-сериозни нежелани реакции на лекарството.

Тези реакции обикновено са леки и са предимно различни реакции на кожата, като най-често срещаната е сърбеж.

На база данни от клинични изпитвания и употреба след пускане на пазара, следните нежелани реакции са записани за Дайвобет гел.

Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация по MedDRA, а отделните нежелани реакции са изброени като са изброени първо най-често срещаните. Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност..

Следните термини са използвани, за да се класифицира честотата на нежеланите реакции:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $> 1/100$ и $< 1/10$

Нечести $> 1/1\,000$ и $< 1/100$

Редки $> 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$

Много редки $< 1/10\,000$

Няма данни (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на очите	
Нечести:	Дразнене на окото
Нарушения на кожата и подкожна тъкан	
Чести:	Сърбеж
Нечести:	Обостряне на псориазиса Чувство на парене по кожата Болка или дразнене на кожата Фоликулит



	Дерматит Еритема Акне Суша кожа Обрив Пустоларен обрив
--	---

Следните нежелани реакции се счита, че се отнасят до фармакологичните класове на калципотриол и бетаметазон, респ.:

Калципотриол

Неблагоприятните реакции включват реакции в мястото на прилагане, сърбеж, възпаление на кожата, чувство на парене и смъдене, суха кожа, еритема, обрив, дерматит, екзема, обостряне на псориазис, реакции на фоточувствителност и свръхчувствителност, включващи много редки случаи на ангиодем и оток на лицето.

Системно въздействие след локална употреба може да се появи много рядко, като води до хиперкалциемия или хиперкалциурия (вж. точка 4.4).

Бетаметазон (като дипроприонат)

Локални реакции могат да се наблюдават след локална употреба и особено при продължително прилагане, като включват атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, фоликулит, хипертрихоза, периорален дерматит, алергичен контактен дерматит, депигментация и колоидни мехурчета. Когато се лекува псориазис може да има риск от генерализиран пустуларен псориазис.

Системните реакции вследствие локалното прилагане на кортикостероиди са редки при възрастни, но могат и да са тежки. Могат да се наблюдават потискане функцията на надбъбречните жлези, катаракта, инфекции, повлияване на метаболитния контрол на захарния диабет и повишение на вътреочното налягане особено след продължително лечение.

Системните реакции се срещат по-често, когато лекарството е приложено под оклузия (найлон, кожни гънки), когато е приложено върху големи участъци и при продължително лечение (вж. т. 4.4).

4.9 Предозиране

Използването на препоръчаната по-горе доза може да предизвика повишаване на серумното ниво на калция, което бързо се възстановява след прекратяване на лечението.

Продължителната употреба на локални кортикостероиди може да потисне хипофизарно-надбъбречната функция, водещо вторично до надбъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. В такива случаи е показано симптоматично лечение.

В случай на хронична токсичност лечението с кортикостероиди трябва постепенно да се спре.

Съобщено бе, че поради погрешна употреба, един пациент с екстензивен еритродермичен псориазис бил лекуван със седмична доза от 240 g Дайвобет гел (което отговаря на дневна доза от около 34 g) и в течение на 5 месеца (максимална препоръчителна доза от 15 g дневно) развил синдром на Кушинг, както и пустуларен псориазис след внезапно спиране на лечението.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антипсориатични средства. Други антипсориатични лекарствени форми за локално лечение, Калципотриол, комбинации АТС Код: D05AX52

Калципотриол е аналог на витамин D. In vitro данни показват, че калципотриолът предизвиква обособяване и потиска разпространението на кератиноцити. Това е предполагаемата причина за ефекта му върху псориазиса.

Подобно на други локални кортикостероиди, дипропионовият естер на бетаметазона има противовъзпалителни, антипруригинозни, съдосвиващи и имунопотискащи свойства, без обаче да излекува основното състояние. При оклузия ефектът може да се усили в резултат на повишено проникване в роговия слой на кожата. В резултат ще се увеличат и случаите с нежелани реакции. Механизмът на противовъзпалителната дейност на локалните кортикостероиди като цяло не е изяснен.

Реакцията на надбъбречната жлеза на АКХТ бе определена чрез измерване на серумните нива на кортизола при пациенти както с екстензивен псориазис по окосмената част на главата и по тялото, като е използвано до 106 g на седмица комбинация от Дайвобет Гел и Дайвобет Маз. Гранично намаление в реакцията на кортизола 30 минути след проба с АКХТ бе наблюдавано при 5 от 32 пациенти (15.6%) след 4 седмици лечение и в 2 от 11 пациента (18.2%), при които лечението продължи 8 седмици. При всички случаи, серумните нива на кортизола бяха нормални 60 минути след проба с АКХТ. Няма данни за промяна на метаболизма на калция при тези пациенти. По отношение на потискането на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната система това проучване даде някои данни, че много високи дози Дайвобет гел и маз могат да имат слаб ефект върху ХХН система.

Ефикасността на употребата един път на ден на Дайвобет гел бе проучена в две рандомизирани, двойно слепи, 8-седмични клинични изпитвания, включващи общо повече от 2 900 пациенти с псориазис по окосмената част на главата с поне лека тежест според Глобалната оценка на сериозността на заболяването на Изследователите (Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA)). Сравнителни продукти бяха бетаметазон дипроприонат в носителя гел, калципотриол в носителя гел и (в едно от проучванията) само носителя гел, всички използвани веднъж на ден. Резултатите от критерия за първичен отговор (липса или много леко нарушение според IGA на 8-мата седмица) показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от индикаторите за сравнение. Резултатите за скорост на поява на база подобни данни на втората седмица също показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от индикаторите за сравнение.

% на пациенти с липса или с много лека степен на заболяване	Дайвобет гел (n=1,108)	Бетаметазон дипроприонат (n=1,118)	Калципотриол (n=558)	носител на гела (n=136)
втора седмица	53.2%	42.8% ¹	17.2% ¹	11.8% ¹
осма седмица	69.8%	62.5% ¹	40.1% ¹	22.8% ¹

¹ Статистически значително по-малко ефикасен от Дайвобет гел (P<0.001)

Ефикасността на употребата един път на ден на Дайвобет гел върху участъците извън окосмената част на главата бяха изследвани в случайни, двойно слепи, 8 седмични клинични изследвания, включващи 296 пациента с псориазис вулгарис с лека или умерена тежест според IGA. Индикатори за сравнение бяха бетаметазон дипроприонат в носителя гел, калципотриол в носителя гел и (в едно от проучванията) само в носителя гел, всички използвани веднъж на ден. Критериите за първична реакция бяха контролирано заболяване според IGA в четвъртата и осма



седмица. Контролираното нарушение бе определено като „ясно“ или „минимално заболяване“ за пациенти с умерено нарушение в началото или „ясно“ за пациенти с леко нарушение в началото. Промяната на процента на индекса за тежестта и разпространението на псориазиса (Psoriasis Severity and Area index (PASI)) спрямо изходното ниво до четвърта и осмата седмица бяха критерии за вторичен отговор.

% на пациенти с контролирано заболяване	Дайвобет гел (n=126)	Бетаметазон дипроприонат (n=68)	Калципотриол (n=67)	носител на гела (n=35)
четвърта седмица	20.6%	10.3% ¹	4.5% ¹	2.9% ¹
осма седмица	31.7%	19.1% ¹	13.4% ¹	0.0% ¹

¹ Статистически значително по-малко ефикасен от Дайвобет гел (P<0.05)

Средно процентно намаление в PASI (SD)	Дайвобет гел (n=126)	Бетаметазон дипроприонат (n=68)	Калципотриол (n=67)	носител на гела (n=35)
четвърта седмица	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) ¹	32.1 (23.6) ¹	17.0 (31.8) ¹
осма седмица	58.8 (32.4)	51.8 (35.0)	40.8 (31.9) ¹	11.1 (29.5) ¹

¹ Статистически значително по-малко ефикасен от Дайвобет гел (P<0.05)

Друго рандомизирано клинично проучване, заслепено за изследователя, включващо 312 пациенти с псориазис по окосмената част на главата с поне умерена степен на тежест според IGA, изследва употребата на Дайвобет гел веднъж на ден в сравнение с разтвор на Дайвонекс за окосмената част на главата прилаган два пъти на ден до 8 седмици. Резултатите от критериите на първичната реакция (липса или много леко нарушение според IGA на 8-мата седмица) показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от разтвора Дайвонекс за окосмената част на главата.

% на пациенти с липса или с много леко нарушение	Дайвобет гел (n=207)	Дайвонекс за скалп, разтвор (n=105)
осма седмица	68.6%	31.4% ¹

¹ Статистически значително по-малко ефикасен от Дайвобет гел (P<0.001)

Случайно, двойно сляпо, дългосрочно, клинично изследване, включващо 873 пациента с псориазис по окосмената част на главата с най-малкото умерена сериозност на заболяването (според IGA) изследва употребата на Дайвобет гел в сравнение с калципотриола в носителя гел. И двете лечения се прилагаха по един път на ден, без прекъсване според изискванията, до 52 седмици. Нежелани събития, вероятно свързани с дългото използване на кортикостероиди върху окосмената част на главата, бяха установени от независима, на сляпо, комисия от дерматолози. Нямаше разлика в процентите на пациенти, които имаха такива нежелани реакции между групите за лечение (2.6% в групата лекувани с Дайвобет гел и 3.0% в групата с калципотриол; P=0.73). Не се съобщава за никакви случаи на атрофия на кожата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Системното излагане на калципотриол и бетаметазон дипроприонат от локално прилаган Дайвобет гел е сравнимо с Дайвобет маз при плъхове и минипрасета. Клинични изследвания с



радиомаркирана маз показват, че системната абсорбция на калципотриол и бетаметазон от Дайвобет Маз е по-малко от 1% от дозата (2,5 g), когато се прилага върху нормална кожа (625 cm²) в продължение на 12 часа. При прилагане върху псориатични плаки и под оклузивна превръзка може да се увеличи абсорбцията на локалните кортикостероиди. Абсорбцията през увредената кожа е прибл. 24 %.

Заради системното излагане, и двете активни съставки – калципотриол и бетаметазон дипропионат – бързо и в голяма степен се метаболизират. Протеинното свързване е прибл. 64 %. Полуживотът на елиминиране на веществата от плазмата след интравенозно въвеждане е 5-6 часа. Поради формирането на депо в кожата, елиминирането след прилагане върху кожата става за дни. Бетаметазонът се метаболизира предимно в черния дроб, но и в бъбреците до глюкуронид и сулфатни естери. Основният път на екскреция на калципотриола е чрез фекалиите (плъхове и морски свинчета) и на бетаметазон дипроприоната е чрез урината (плъхове и мишки). При плъховете, проучвания за разпространение в тъканите с радиомаркиран калципотриол и бетаметазон дипропионат, съответно, показаха, че бъбрекът и черният дроб имат най-висока степен на радиоактивност.

Калципотриолът и бетаметазон дипропионатът бяха под по-ниското ниво за количествено определяне във всички кръвни проби от 34 пациента за 4 или 8 седмици лечение с Дайвобет Гел и Дайвобет Маз при екстензивен псориазис по тялото и окосмената част на главата. По един метаболит от калципотриола и от бетаметазон дипропионат бяха определени количествено в някои от пациентите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху експериментални животни с кортикостероиди показаха данни за репродуктивна токсичност (фисура на твърдото небце, скелетни малформации). При проучвания върху репродуктивната токсичност на плъхове бе установено, че продължителното перорално приложение на кортикостероиди удължава бременността, удължава и затруднява раждането. Освен това, бе наблюдавано намаление на преживяемостта на потомството, на телесното тегло и наддаването на телесно тегло. Не бе наблюдавано увреждане на фертилитета. Не е установено, доколко това е валидно при хора.

Проучване за карциногенност с калципотриол върху кожата на мишки не показва данни за някакъв специален риск за хората.

Фотопроучване за канцерогенност при мишки показва, че калципотриол може да засили ефекта от УВ облъчването за предизвикване на тумори по кожата.

Не са проведени никакви проучвания за канцерогенност или фотоканцерогенност с бетаметазон дипропионат.

В проучвания за локална поносимост при зайци, Дайвобет гел води до леко до умерено дразнене на кожата и леко преходно дразнене на очите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Течен парафин
Полиоксипропилен-15-стеарил етер
Рициново масло, хидрогенирано



Бутилхидрокситолуен (E321)
α-токоферол рацемат

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на опаковката: 3 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност с дюза от полиетилен с ниска плътност и капачка на винт от полиетилен с висока плътност. Бутилките се поставят в картонена опаковка.

Видове опаковки: 15, 30, 60, и 2 x 60 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробни данни за този лекарствен продукт могат да се намерят на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата

