

## Rezumatul caracteristicilor produsului

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daivobet 50 micrograme/0,5 mg/g gel

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un gram gel conține 50 micrograme calcipotriol (sub formă de calcipotriol monohidrat) și 0,5 mg betametazonă (sub formă de dipropionat).

Excipient cu efect cunoscut:

Butilhidroxitoluen (E321) 160 micrograme/g gel

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Gel.

Un gel aproape transparent, incolor până la aproape alb.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul topic al psoriazisului scalpului la adulți.

Tratament topic al formelor ușoare până la moderate de psoriazis în plăci, localizat în alte regiuni decât scalpul, la adulți.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Daivobet gel trebuie aplicat la nivelul zonelor afectate, o dată pe zi. Durata recomandată de tratament este de 4 săptămâni pentru zonele scalpului și de 8 săptămâni pentru alte regiuni decât scalpul. Dacă tratamentul trebuie continuat sau reluat după această perioadă, acest lucru se va face după o nouă evaluare și sub supraveghere medicală.

Când sunt utilizate medicamente care conțin calcipotriol, doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 15 g. Zona tratată cu medicamente care conțin calcipotriol nu trebuie să depășească 30% din suprafața corporală (vezi pct. 4.4).

*Dacă se utilizează la nivelul scalpului*

Pot fi tratate cu Daivobet gel toate zonele afectate ale scalpului. De regulă, pentru tratamentul zonelor afectate ale scalpului este suficientă o cantitate cuprinsă între 1 g și 4 g pe zi (cantitatea de 4 g corespunde unei lingurițe).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Siguranța și eficacitatea utilizării Daivobet gel la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu tulburări hepatice severe nu au fost evaluate.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Daivobet gel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile până în prezent la copii între 12 și 17 ani sunt descrise la Pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face o recomandare de dozaj.

### Mod de administrare

Daivobet gel nu trebuie aplicat direct pe față sau pe ochi. Pentru a obține un efect optim, imediat după aplicarea Daivobet gel, se vor evita dușurile, băile și spălatul pe cap în cazul aplicării la nivelul scalpului. Daivobet gel trebuie să rămână pe piele pe tot parcursul nopții sau zilei.

#### *Când se utilizează tubul cu aplicator*

Înainte de prima utilizare a tubului cu aplicator, tubul și aplicatorul trebuie asamblate.

După amorsare, fiecare acționare completă eliberează 0,05 g de Daivobet gel.

Daivobet gel se aplică pe zona afectată utilizând tubul cu aplicator.

Mâinile trebuie spălate după utilizare dacă Daivobet gel a ajuns pe degete.

Daivobet gel tub cu aplicator este însoțit de prospect împreună cu instrucțiuni detaliate de utilizare.

#### *Când se utilizează flaconul*

Flaconul trebuie agitat înainte de utilizare și Daivobet gel trebuie aplicat pe suprafața afectată.

Mâinile trebuie spălate după utilizare.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Utilizarea Daivobet este contraindicată în cazul psoriazisului eritrodermic, exfoliativ și pustular.

Din cauza conținutului de calcipotriol, utilizarea Daivobet este contraindicată la pacienții cu tulburări diagnosticate ale metabolismului calciului (vezi pct. 4.4).

Din cauza conținutului de corticosteroidi, utilizarea Daivobet este contraindicată în următoarele afecțiuni: leziuni cutanate de etiologie virală (de exemplu, herpes sau varicelă), infecții cutanate fungice sau bacteriene, infecții determinate de paraziți, manifestări cutanate ale tuberculozei, dermatită periorală, atrofie cutanată, vergeturi atrofice, fragilitate venoasă cutanată, ihtioză, acnee vulgară, acnee rozacee, rozacee, ulceratii și plăgi (vezi pct. 4.4).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Efecte asupra sistemului endocrin

Daivobet gel conține un steroid potent de clasă III și trebuie evitată administrarea concomitentă cu alți steroizi. Din cauza absorbției sistemice, care poate să apară și în cazul tratamentului topic cu corticosteroidi, pot să apară reacții adverse legate de tratamentul cu corticosteroidi sistemici, cum sunt supresia corticosuprarenală sau impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat. Trebuie evitată aplicarea sub pansament ocluziv, deoarece acest fapt determină creșterea absorbției sistemice a corticosteroidilor. Trebuie evitată aplicarea pe suprafețe extinse, la nivelul zonelor cutanate afectate, mucoaselor sau pliurilor cutanate, deoarece crește absorbția sistemică a corticosteroidilor (vezi pct. 4.8).

Un studiu efectuat la pacienții cu leziuni extinse la nivelul scalpului și corpului, care au utilizat o asociere de doze mari de Daivobet gel (administrare la nivelul scalpului) și doze mari de Daivobet

unguent (administrare la nivelul corpului), a arătat că, după 4 săptămâni de tratament, 5 pacienți din 32 au prezentat o scădere la limită a cortizolului la testul de provocare cu hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 5.1).

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

#### Efecte asupra metabolismului calciului

Din cauza conținutului de calcipotriol, dacă este depășită doza maximă zilnică (15 g), poate să apară hipercalcemia. La întreruperea tratamentului, valoarea calcemiei revine la normal. Riscul de apariție a hipercalcemiei este minim atunci când sunt respectate recomandările cu privire la administrarea de calcipotriol. Trebuie evitată administrarea pe mai mult de 30% din suprafața corpului (vezi pct. 4.2)

#### Reacții adverse locale

Daivobet conține un steroid potent de clasă III și trebuie evitată administrarea concomitentă cu alți steroizi la nivelul aceleiași zone.

Tegumentele feței și de la nivelul zonei genitale sunt foarte sensibile la corticosteroizi. Medicamentul nu trebuie utilizat la nivelul acestor zone. Pacientul trebuie instruit să utilizeze corect medicamentul, pentru a evita aplicarea și transferul accidental la nivelul feței, gurii și ochilor. Pentru a evita transferul accidental la nivelul acestor zone, mâinile trebuie să fie spălate după fiecare aplicare.

#### Infecții cutanate concomitente

Atunci când leziunile sunt infectate secundar, trebuie să se administreze tratament antimicrobian. Cu toate acestea, dacă infecția se agravează, tratamentul cu corticosteroizi trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

#### Întreruperea tratamentului

Tratamentul psoriazisului cu corticosteroizi topici poate constitui un factor de risc pentru apariția psoriazisului pustular generalizat sau a efectului de rebound la întreruperea tratamentului. Prin urmare, în perioada de după tratament trebuie continuată supravegherea medicală.

#### Utilizarea pe termen lung

În cazul utilizării pe termen lung a tratamentului cu corticosteroizi există un risc crescut de reacții adverse locale și sistemice. Dacă apar reacții adverse determinate de administrarea pe termen lung a corticosteroizilor, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

#### Utilizare neevaluată

Nu există nicio experiență privind utilizarea Daivobet la pacienții cu psoriazis gutat.

#### Tratamente concomitente și expunerea la radiații UV

Daivobet unguent administrat pentru leziunile de psoriazis de la nivelul corpului a fost utilizat în asociere cu Daivobet gel administrat pentru leziunile de psoriazis de la nivelul scalpului, însă există o experiență limitată privind administrarea asociată a Daivobet cu alte medicamente antipsoriazice topice aplicate la nivelul aceleiași zone sau cu alte medicamente antipsoriazice administrate sistemic sau cu fototerapie.

În timpul tratamentului cu Daivobet, se recomandă ca medicul să avertizeze pacienții să limiteze sau să evite expunerea excesivă la lumina naturală a soarelui sau la cea artificială. Administrarea topică de calcipotriol trebuie asociată cu utilizarea radiațiilor UV numai dacă medicul și pacientul consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 5.3).

#### Reacții adverse la excipienți

Daivobet gel conține excipientul butilhidroxitoluen (E321), care poate provoca reacții adverse cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau a mucoaselor.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Daivobet.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Daivobet la femeile gravide. Studiile cu glucocorticoizi efectuate la animale au arătat prezența unor efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), însă un număr de studii epidemiologice (mai puțin de 300 de rezultate din sarcini) nu au evidențiat malformații congenitale la copiii născuți de mamele tratate cu corticosteroizi în timpul sarcinii. Riscul potențial pentru om nu este pe deplin cunoscut. Prin urmare, în timpul sarcinii se poate utiliza Daivobet numai dacă beneficiul anticipat justifică riscul potențial.

##### Alăptarea

Betametazona se elimină în lapte, dar riscul apariției reacțiilor adverse la sugari pare să fie puțin probabil la administrarea de doze terapeutice. Nu există date referitoare la eliminarea de calcipotriol în lapte. În cazul în care se recomandă Daivobet la femeile care alăptează, trebuie luate măsuri de precauție. Pacienta trebuie informată să nu utilizeze Daivobet la nivelul sânilor atunci când alăptează.

##### Fertilitatea

Studiile efectuate la șobolani cu administrare orală de doze de calcipotriol și betametazonă dipropionat nu au relevat niciun efect negativ asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efectele asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje

Daivobet nu are nicio influență sau are o influență foarte mică asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe analiza datelor cumulate din studiile clinice, inclusiv studiile de siguranță post-autorizare și raportările spontane.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă în timpul tratamentului este pruritul.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA System Organ Class iar reacțiile adverse individuale sunt prezentate începând cu reacția raportată cel mai frecvent. În cadrul fiecărei grupări în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente ( $\geq 1 / 10$ )

Frecvente ( $\geq 1 / 100$  la  $< 1 / 10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1 / 1000$  și  $< 1 / 100$ )

Rare ( $\geq 1 / 10000$  și  $< 1 / 1000$ )

Foarte rare ( $< 1 / 10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente $\geq 1 / 1000$ și $< 1 / 100$	Infecție a pielii * Foliculita
Tulburări ale sistemului imunitar	

Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1/1000$	Hipersensibilitate
Tulburări oculare	
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1/1000$	Iritație oculară
Cu frecvență necunoscută	Vedere încețoșată**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente $\geq 1 / 100$ la $< 1/10$	Prurit
Mai puțin frecvente $\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$	Exacerbare a psoriazisului Dermatită Eritem Erupție cutanată tranzitorie*** Acnee Sensație de arsură cutanată Iritație cutanată Xerodermie
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1/1000$	Striuri cutanate Exfoliere cutanată
Cu frecvență necunoscută	Modificări ale culorii părului****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente $\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$	Durere la locul de aplicare*****
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1/1000$	Efect de rebound

\* Au fost raportate infecții cutanate, inclusiv infecții bacteriene, fungice și virale.

\*\* Vezi pct. 4.4.

\*\*\* Au fost raportate diferite tipuri de erupții cutanate tranzitorii, cum sunt cele eritematoase și pustulare.

\*\*\*\* A fost raportate modificări tranzitorii ale culorii părului la locul de aplicare pe scalp, pentru părul alb sau gri care capătă o culoare gălbuie.

\*\*\*\*\* Senzația de arsură cutanată este inclusă în durerea la locul de aplicare.

Următoarele reacții adverse sunt considerate a fi specifice claselor farmacologice ale calcipotriolului și betametazonei, după cum urmează:

#### Calcipotriolul

Reacțiile adverse includ reacții la nivelul zonei tratate, prurit, iritație cutanată, senzație de arsură și înțepătură, xerodermie, eritem, erupție cutanată tranzitorie, dermatită, eczeme, agravare a psoriazisului, reacții de fotosensibilitate și hipersensibilitate, inclusiv cazuri foarte rare de angiodem și edem facial.

Foarte rar, în urma utilizării topice, pot apărea efecte sistemice care cauzează hipercalcemie sau hipercalcemie (vezi pct. 4.4).

#### Betametazona (sub formă de dipropionat)

Pot apărea reacții locale după aplicarea topică, mai ales în timpul utilizării prelungite, inclusiv atrofie cutanată, telangiectazii, vergeturi, foliculită, hipertricoză, dermatită periorală, dermatită alergică de contact, depigmentare și milium coloid.

În timpul tratamentului psoriazisului cu corticosteroizi topici există riscul apariției psoriazisului pustular generalizat.

Reacțiile sistemice determinate de utilizarea topică a corticosteroizilor sunt rare la adulți, însă pot fi severe. Suprimarea funcției adrenocorticale, cataracta, infecțiile, impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat și creșterea presiunii intraoculare reprezintă riscuri determinate, mai ales, de tratamentul pe perioadă îndelungată. Reacțiile sistemice apar mai frecvent în cazul aplicării sub pansament ocluziv (plastic, la nivelul pliurilor cutanate), aplicării pe zone mari și în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între profilurile de siguranță la adulți și adolescenți.

Un total 216 adolescenți au fost tratați în trei studii clinice deschise.

Consultați secțiunea 5.1 pentru detalii suplimentare privind studiile clinice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Depășirea dozei recomandate poate determina creșteri ale calcemiei, care revine rapid la normal la întreruperea tratamentului. Simptomele de hipercalcemie includ poliurie, constipație, slăbiciune musculară, confuzie și comă.

Utilizarea excesivă, de lungă durată de corticosteroizi topici poate determina supresie a axului hipofizo-suprarenalian, determinând insuficiență suprarenală secundară, care este, în general, reversibilă. În aceste cazuri, este indicat tratamentul simptomatic.

În caz de toxicitate cronică, tratamentul cu corticosteroizi trebuie întrerupt treptat.

S-a raportat că, din cauza utilizării greșite, un pacient cu psoriazis eritrodermic extins, tratat cu 240 g de Daivobet unguent săptămânal (corespunzătoare dozei zilnice de aproximativ 34 g) pentru o perioadă de 5 luni (doza maximă recomandată fiind de 15 g zilnic), a dezvoltat sindrom Cushing în timpul tratamentului și apoi psoriazis pustular după oprirea bruscă a tratamentului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antipsoriazice, alte antipsoriazice de uz topic, calcipotriol, combinații.  
codul ATC: D05AX52

Calcipotriolul este un analog al vitaminei D. Datele *in vitro* sugerează că acțiunea calcipotriolului este aceea de a induce diferențierea și supresia proliferării keratinocitelor. Aceasta este considerată acțiunea de bază care determină efectul în psoriazis.

Similar altor corticosteroizi topici, betametazona dipropionat are proprietăți antiinflamatoare, antipruriginoase, vasoconstrictoare și imunosupresoare; cu toate acestea, nu are efect curativ. Efectul acestuia poate fi intensificat prin administrarea sub pansament ocluziv, ca urmare a penetrării accentuate a stratului cornos. În consecință, acest fapt determină creșterea incidenței reacțiilor adverse. În general, mecanismul activității antiinflamatoare a steroizilor topici nu este pe deplin cunoscut.

Răspunsul glandei suprarenale la ACTH a fost determinat prin măsurarea concentrației plasmatică a cortizolului la pacienții cu psoriazis extins al corpului și scalpului, care au utilizat săptămânal până la 106 g Daivobet gel și Daivobet unguent. O scădere la limită a cortizolului la 30 de minute după administrarea ACTH a fost observată la 5 din 32 de pacienți (15,6%) după 4 săptămâni de tratament și la 2 din 11 pacienți (18,2%) care au continuat tratamentul până la 8 săptămâni. În ambele situații, concentrația plasmatică a cortizolului a fost normală la 60 de minute după administrarea de ACTH. Nu s-au evidențiat modificări ale metabolismului calciului la acești pacienți. În ceea ce privește

suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, acest studiu prezintă dovezi că dozele foarte mari de Daivobet gel și Daivobet unguent pot avea un efect slab asupra axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale.

Eficacitatea utilizării Daivobet gel administrat în doză unică zilnică a fost investigată în două studii clinice randomizate, dublu orb, cu o durată de 8 săptămâni, care au inclus peste 2900 de pacienți cu psoriazis al scalpului, cu severitate cel puțin ușoară, conform Raportului global de evaluare al investigatorului cu privire la intensitatea bolii (IGA). Studiul s-a efectuat comparativ cu administrarea de betametazonă dipropionat în vehiculul gel, calcipotriol în vehiculul gel și (în unul dintre studii) numai de vehiculul gel, toate administrate o dată pe zi. Rezultatele privind criteriul principal de evaluare a răspunsului terapeutic (fără semne de boală sau cu boală foarte ușoară în săptămâna 8, conform IGA) au arătat că Daivobet gel a fost semnificativ statistic mai eficace decât comparatorii. De asemenea, datele similare obținute în săptămâna 2, cu privire la rapiditatea instalării efectului terapeutic au arătat faptul că Daivobet gel a fost semnificativ statistic mai eficace decât comparatorii.

% pacienților fără semne de boală sau cu boală foarte ușoară	Daivobet gel (n = 1108)	Betametazonă dipropionat (n = 1118)	Calcipotriol (n = 558)	Vehiculul gel (n = 136)
săptămâna 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
săptămâna 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> semnificativ statistic mai puțin eficace comparativ cu Daivobet gel (P<0,001)

Un alt studiu clinic randomizat, dublu orb, cu durată de 8 săptămâni, care a inclus 296 de pacienți cu psoriazis vulgar de intensitate mică sau moderată conform IGA, a investigat eficacitatea utilizării Daivobet gel o dată pe zi, pe alte regiuni decât scalpul. Studiul s-a efectuat comparativ cu administrarea de betametazonă dipropionat în vehiculul gel, calcipotriol în vehiculul gel și numai de vehiculul gel, toate administrate o dată pe zi. Criteriul principal de evaluare a răspunsului terapeutic a fost reprezentat de controlul bolii, conform IGA în săptămâna 4 și 8. Boala controlată a fost definită ca fiind „fără simptome” sau „boală minimă” pentru pacienții cu boală moderată la momentul inițial sau „fără simptome” pentru pacienții cu boală ușoară la momentul inițial. Procentul modificării în ceea ce privește Indicele Severității și Ariei Psoriazice (ISAP) față de momentul inițial în săptămâna 4 și 8, a reprezentat criteriul secundar de evaluare.

% pacienților cu boală controlată	Daivobet gel (n = 126)	Betametazonă dipropionat (n = 68)	Calcipotriol (n = 67)	Vehiculul gel (n = 35)
săptămâna 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
săptămâna 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> semnificativ statistic mai puțin eficace comparativ cu Daivobet gel (P<0,05)

Reducere medie procentuală în ISAP (DS)	Daivobet gel (n = 126)	Betametazonă dipropionat (n = 68)	Calcipotriol (n = 67)	Vehiculul gel (n = 35)
săptămâna 4	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>
săptămâna 8	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> semnificativ statistic mai puțin eficace comparativ cu Daivobet gel (P<0,05)

Un alt studiu clinic randomizat, cu regim orb pentru investigator, care a inclus 312 pacienți cu psoriazis al scalpului de intensitate cel puțin moderată conform IGA, a investigat utilizarea de Daivobet gel o dată pe zi, comparativ cu Daivonex Scalp soluție de două ori pe zi, timp de 8 săptămâni. Rezultatele privind criteriul principal de evaluare a răspunsului terapeutic (fără semne de

boală sau cu boală foarte ușoară în săptămâna 8, conform IGA) arată că Daivobet gel a fost semnificativ statistic mai eficace comparativ cu Daivonex Scalp soluție.

% pacienților fără semne de boală sau cu boală foarte ușoară	Daivobet gel (n = 207)	Daivonex Scalp soluție (n = 105)
săptămâna 8	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> semnificativ statistic mai puțin eficace comparativ cu Daivobet gel (P<0,001)

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, de lungă durată, care a inclus 873 de pacienți cu psoriazis al scalpului de intensitate cel puțin moderată (conform IGA) a investigat utilizarea Daivobet gel comparativ cu calcipotriol administrat în vehiculul gel. Ambele tratamente au fost administrate o dată pe zi, intermitent, conform indicațiilor, timp de până la 52 de săptămâni. Evenimentele adverse posibil legate de utilizarea de lungă durată a corticosteroizilor la nivelul scalpului au fost identificate de o comisie independentă de dermatologi, care a lucrat în regim orb. Între grupurile de tratament, procentele de pacienți care au prezentat astfel de evenimente adverse nu au fost semnificativ diferite (2,6% în grupul de tratament cu Daivobet gel și 3,0% în grupul de tratament cu calcipotriol, p = 0,73). Nu au fost raportate cazuri de atrofie cutanată.

### Copii și adolescenți

#### Scalp

Au fost investigate efectele asupra metabolismului calciului în două studii deschise necontrolate, de 8 săptămâni, care au inclus 109 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis al scalpului care au utilizat până la 69 de grame de Daivobet gel pe săptămână. Nu au fost raportate cazuri de hipercalcemie și nici modificări relevante clinic în calciul urinar. Răspunsul glandei suprarenale la ACTH a fost măsurat la 30 de pacienți; un pacient a prezentat o scădere a răspunsului cortizolic la ACTH după 4 săptămâni de tratament, care a fost moderată, fără manifestări clinice și reversibilă.

#### Scalp și corp

Au fost investigate efectele asupra metabolismului calciului într-un studiu deschis necontrolat, de 8 săptămâni, care a inclus 107 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis al scalpului și corpului, care au utilizat până la 114,2 de grame de Daivobet gel pe săptămână. Nu au fost raportate cazuri de hipercalcemie și nici modificări relevante clinic în calciul urinar. Răspunsul glandei suprarenale la ACTH a fost măsurat la 31 de pacienți; cinci pacienți au prezentat o scădere a răspunsului cortizolic la ACTH cu 2 din cei 5 pacienți prezentând doar o scădere la limită. 4 pacienți au prezentat o scădere după 4 săptămâni de tratament, iar 2 pacienți după 8 săptămâni, incluzând un pacient care a prezentat scădere după ambele perioade. Aceste evenimente au fost moderate, fără manifestări clinice și reversibile.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Expunerea sistemică la calcipotriol și dipropionat de betametazonă după administrarea topică de Daivobet gel este comparabilă cu cea obținută la aplicarea Daivobet unguent la șobolani și porci pitici. Studiile clinice efectuate cu unguent marcat radioactiv indică faptul că absorbția sistemică a calcipotriolului și a betametozonei din compoziția farmaceutică a Daivobet unguent este mai mică de 1% din doză (2,5 g) atunci când este aplicată pe piele normală (625 cm<sup>2</sup>) timp de 12 ore. Aplicarea la nivelul plăcilor de psoriazis și sub pansamente ocluzive poate crește absorbția corticosteroizilor topici. Absorbția prin pielea cu leziuni este de aproximativ 24%.

În urma expunerii sistemice, ambele substanțe active – calcipotriol și dipropionat de betametazonă – sunt metabolizate rapid și în proporție mare. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 64%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea intravenoasă este de 5-6 ore. Din cauza formării unui depozit la nivelul pielii, eliminarea după aplicarea cutanată este de ordinul zilelor. Betametazona este metabolizată mai ales în ficat dar și în rinichi în glucuronoconjugăți



și esterii sulfați. Calea principală de excreție a calcipotriolului este prin intermediul materiilor fecale (la șobolani și porci pitici), iar pentru dipropionatul de betametazonă este prin urină (șobolani și șoareci). La șobolani, studiile privind distribuția tisulară a calcipotriolului și a dipropionatului de betametazonă, marcate radioactiv, au arătat faptul că rinichii și ficatul au prezentat cea mai mare valoare de radioactivitate.

Calcipotriolul și dipropionatul de betametazonă s-au aflat sub limita inferioară de cuantificare în toate mostrele de sânge prelevate de la 34 de pacienți tratați timp de 4 sau 8 săptămâni atât cu Daivobet gel cât și cu Daivobet unguent pentru psoriazis extins la nivelul corpului și scalpului. La unii pacienți, au fost cuantificabili un metabolit al calcipotriolului și un metabolit al dipropionatului de betametazonă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile cu corticosteroizi efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (palatoschizis, malformații ale scheletului). La șobolani, în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, în cadrul cărora s-au administrat oral corticosteroizi pe termen lung, au fost observate gestație prelungită și travaliu prelungit și dificil. Mai mult, au fost observate reducerea supraviețuirii puilor, a greutateii și a câștigului ponderal ale acestora. Nu a existat nicio influență asupra fertilității. Nu este cunoscută relevanța studiilor la om.

Un studiu cu calcipotriol cu privire la carcinogenitatea dermică, efectuat la șoareci și un studiu oral de carcinogenitate la șobolani nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Studiile de foto(co)carcinogenitate efectuate la șoareci, sugerează că utilizarea de calcipotriol poate crește efectul radiațiilor UV de inducere a tumorilor cutanate.

Un studiu cu privire la carcinogenitatea dermică, efectuat la șoareci și un studiu oral de carcinogenitate la șobolani, nu au evidențiat niciun risc special pentru om a dipropionatului de betametazonă. Nu s-a efectuat studiu de fotocarcinogenitate cu dipropionat de betametazonă.

Într-un studiu cu privire la tolerabilitatea locală efectuat la iepuri, Daivobet gel a determinat iritație cutanată de intensitate ușoară până la moderată și o iritație oculară ușoară, tranzitorie.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Parafină lichidă  
Eter stearilic de polioxipropilenă  
Ulei de ricin hidrogenat  
Butilhidroxitoluen (E321)  
 $\alpha$ -tocoferol racemic

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Flacon: După prima deschidere: 6 luni.

Tub cu aplicator: După prima deschidere: 6 luni.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

Flacon: A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Flacon:* Flacon din polietilenă de înaltă densitate cu duză din polietilenă de joasă densitate și capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate.

Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimi de ambalaj: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g și 3 x 60 g.

*Tub cu aplicator:* Tub din polipropilenă de culoare gri închis cu capac cu filet din polipropilenă de înaltă densitate de culoare gri la un capăt și piston din polipropilenă de înaltă densitate la celălalt capăt; aplicator tip pompă în carcasă din polipropilenă, cu mâner de apăsare din polioximetilenă și vârf din elastomer termoplastice; capac de protecție din PP.

Tubul (tuburile), aplicatorul (aplicatoarele) și capacul (capacele) de protecție sunt puse într-o cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: 60 g (echivalentul a 68 ml) și 2x60 g (echivalentul a 2x 68 ml).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9001/2016/01-09

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Prima autorizare - Martie 2012

Reînnoirea autorizației – Mai 2016

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022