

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daivobet unguent 50 micrograme/0,5 mg/g unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Butilhidroxitoluen (E321) 50 micrograme/g unguent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent.

Culoare aproape albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul topic al psoriazisului vulgar în plăci stabil, supus tratamentului topic la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Unguentul Daivobet trebuie aplicat la nivelul zonelor afectate, o dată pe zi. Durata de tratament recomandată este de 4 săptămâni. Există experiență cu tratamente repetate cu Daivobet până la 52 de săptămâni. Dacă tratamentul trebuie continuat sau reluat după 4 săptămâni, acesta 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).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

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

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea utilizării Daivobet unguent la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile până în prezent referitoare 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

Unguentul Daivobet trebuie aplicat pe suprafața afectată. Pentru a obține un efect optim, evitați dușurile și băile imediat după aplicarea Daivobet unguent.

4.3 Contraindicații

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

Daivobet este contraindicat în cazul psoriazisului eritrodermic, exfoliativ și pustular.

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

Din cauza conținutului de corticosteroizi, Daivobet este contraindicat în următoarele afecțiuni: leziuni cutanate de etiologie virală (de exemplu, herpes sau varicelă), infecții cutanate fungice sau bacteriene, infecții determinate de paraziți, manifestări cutanate legate de tuberculoză, dermatită periorală, atrofie cutanată, vergeturi atrofice, fragilitate venoasă cutanată, ihtioză, acnee vulgară, acnee rozacee, rozacee, ulcere și răni (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra sistemului endocrin

Daivobet unguent 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 corticosteroizi, pot apare reacții adverse legate de tratamentul cu corticosteroizi sistemici, cum este supresia adrenocorticală sau impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat.

Trebuie evitată aplicarea sub pansament ocluziv, deoarece determină creșterea absorbției sistemice a corticosteroizilor. Trebuie evitată aplicarea pe suprafețe extinse la nivelul zonelor cutanate afectate, mucoaselor sau pliurilor cutanate, deoarece crește absorbția sistemică a corticosteroizilor (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 din 32 de pacienți au prezentat o scădere la limită a răspunsului cortizolic 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 metabolismul calciului

Din cauza conținutului de calcipotriol, dacă este depășită doza maximă zilnică (15 g), pot să apară simptome de hipercalcemie. La întreruperea tratamentului, valoarea calcemiei revine la normal. Riscul de apariție a hipercalcemiei este minim 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 unguent conține un steroid potent de clasă III și trebuie evitată administrarea concomitentă cu alți steroizi. Tegumentele feței și de la nivelul zonei genitale sunt foarte sensibile la corticosteroizi. Medicamentul nu trebuie utilizat la nivelul acestor zone. Pacienții trebuie să fie instruiți să utilizeze corect medicamentul, pentru a evita aplicarea și transferul accidental la nivelul feței, gurii și ochilor. Pentru a evita transferul accidental la aceste zone, mâinile trebuie să fie spălate după fiecare aplicare.

Infecții cutanate concomitente

În cazul leziunilor infectate secundar, trebuie să se administreze tratament antimicrobian. Cu toate acestea, dacă infecția se agravează, trebuie întrerupt tratamentul cu corticosteroizi (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 despre utilizarea Daivobet la pacienții cu psoriazis gutat.

Tratamente concomitente și expunerea la radiații UV

Există o experiență limitată în utilizarea acestui medicament pe scalp. Daivobet unguent pentru leziunile psoriazisului de la nivelul corpului a fost utilizat în asociere cu Daivobet gel pentru leziunile psoriazisului de la nivelul scalpului, însă există o experiență limitată privind asocierea Daivobet cu alte medicamente antipsoriazice topice la nivelul aceleiași zone de tratament, 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 să fie utilizată concomitent cu expunerea la radiațiile UV numai dacă medicul și pacientul consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 5.3).

Reacții adverse la excipienți:

Daivobet unguent conține excipientul butilhidroxitoluen (E321) care poate provoca reacții 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 cu Daivobet privind interacțiunile.

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 să fie informată să nu utilizeze Daivobet pe sâni când alăptează.

Fertilitatea

Studiile efectuate la șobolani cu doze orale de calcipotriol și betametazonă dipropionat nu au demonstrat niciun efect negativ asupra fertilității masculine sau feminine (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 vehicule 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.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului sunt diferite reacții cutanate, cum ar fi prurit și exfoliere a pielii.

Au fost raportate psoriazis pustular și hipercalcemie.

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 ($< 1 / 10000$)

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
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$	Furuncul
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$	Hipercalcemie

Tulburări oculare	
Frecvență necunoscută	Vedere încețoșată****
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvențe $\geq 1 / 100$ la $< 1/10$	Exfoliere cutanată Prurit
Mai puțin frecvente $\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$	Atrofie cutanată Exacerbare a psoriazisului Dermatită Eritem Erupție cutanată tranzitorie** Purpură sau echimoze Senzație de arsură cutanată Iritație cutanată
Rare $\geq 1 / 10000$ și $< 1/1000$	Psoriazis pustular Striuri cutanate Reacție de fotosensibilitate Acnee Xerodermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente $\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$	Modificări de pigmentare la locul de aplicare 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.

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

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

**** Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic deschis necontrolat, 33 de adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis vulgar au fost tratați timp de 4 săptămâni cu Daivobet, până la o doză maximă de 56 g pe săptămână.

Nu au fost observate reacții adverse noi și nu au fost identificate motive de îngrijorare în ceea ce privește efectele sistemice ale corticosteroizilor. Mărimea studiului nu permite concluzii ferme referitoare la profilul de siguranță al Daivobet unguent la copii și adolescenți.

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

Calcipotriolul

Reacțiile adverse includ reacții la locul aplicării, 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 angioedem și edem facial.

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

Betametazona (sub formă de dipropionat)

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

În timpul tratamentului psoriazisului cu corticosteroizi topici poate exista riscul de apariție a psoriazisului pustular generalizat.

Reacțiile sistemice determinate de utilizarea topică a corticosteroizilor sunt rare la adulți, cu toate acestea ele pot fi severe. Suprimarea funcției adrenocorticale, cataracta, infecțiile, impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat și creșterea presiunii intraoculare pot apărea, în special după tratamentul de lungă durată. Reacțiile sistemice apar mai frecvent la aplicarea sub ocluzie (plastic, pliuri cutanate), la aplicarea pe zone mari și în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

Utilizarea excesivă, de lungă durată a corticosteroizilor topici poate suprima funcția hipofizo-suprarenaliană, 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) timp de 5 luni (doza maximă recomandată 15 g zilnic), a dezvoltat sindromul 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 local, calcipotriol, combinații, codul ATC: D05AX52.

Calcipotriolul este un analog al vitaminei D. Datele *in vitro* sugerează că acțiunea calcipotriolului este de a induce diferențierea și suprimarea 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, fără să aibă un efect curativ. Efectul acesteia poate fi intensificat prin ocluzie, din cauza penetrării accentuate a

stratului cornos. Ca urmare, incidența evenimentelor adverse va crește. În general, mecanismul activității antiinflamatoare a steroizilor topici nu este pe deplin cunoscut.

Un studiu privind siguranța efectuat la 634 de pacienți cu psoriazis a investigat tratamentele repetate cu Daivobet unguent, utilizat o dată pe zi, conform indicațiilor, administrat în monoterapie sau alternativ cu Daivonex, până la 52 de săptămâni, comparativ cu Daivonex, administrat în monoterapie, timp de 48 de săptămâni, după tratamentul inițial cu Daivobet unguent. 21,7% dintre pacienții grupului cărora li s-a administrat Daivobet unguent au prezentat reacții adverse, din grupul alternativ cărora i s-a administrat Daivobet unguent/Daivonex au prezentat reacții adverse 29,6% și din grupul Daivonex, au prezentat reacții adverse 37,9%. Reacțiile adverse raportate de mai mult de 2% dintre pacienții din grupul Daivobet unguent au fost prurit (5,8%) și psoriazis (5,3%). 4,8% dintre pacienții grupului tratat cu Daivobet unguent au prezentat reacții adverse provocate probabil de utilizarea de lungă durată a corticosteroizilor (de exemplu, atrofie cutanată, foliculită, depigmentare, furuncul și purpură), din grupul alternativ cărora i s-a administrat Daivobet unguent/Daivonex au prezentat reacții adverse 2,8% și din grupul Daivonex au prezentat reacții adverse 2,9%.

Răspunsul glandei suprarenale la ACTH a fost determinat prin măsurarea concentrației plasmatice a cortizolului la pacienții cu psoriazis extins al corpului și scalpului, care au utilizat săptămânal până la 106 g Daivobet gel asociat cu Daivobet unguent. O scădere la limită a răspunsului cortizolic 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 cu tratamentul până la 8 săptămâni. În ambele situații, concentrația plasmatică a cortizolului a fost la valoarea 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 funcției axei hipotalamo-hipofizo-adrenale, acest studiu prezintă dovezi că dozele foarte mari de Daivobet gel și unguent pot avea un efect slab asupra axei hipotalamo-hipofizo-adrenale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile clinice cu unguent marcat radioactiv indică faptul că absorbția sistemică a calcipotriolului și a betametozonei din Daivobet unguent este mai mică de 1% din doză (2,5 g) când este aplicată pe pielea cu aspect normal (625 cm²) timp de 12 ore. Aplicarea pe plăci de psoriazis și sub pansamente ocluzive poate crește absorbția corticosteroizilor topici. Absorbția prin pielea afectată este de aproximativ 24%.

În urma expunerii sistemice, ambele substanțe active – calcipotriol și dipropionat de betametonă – sunt metabolizate rapid și în proporție mare. Legarea de proteinele plasmatice 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. Betametonă este metabolizată, în special în ficat, dar și în rinichi în glucuronidă și esteri sulfat. Calea principală a excreției calcipotriolului este prin materiile fecale (șobolani și porci pitici) și pentru dipropionatul de betametonă este prin urină (șobolani și șoareci). La șobolani, studiile privind distribuția tisulară a calcipotriolului și a dipropionatului de betametonă, marcate radioactiv, au arătat faptul că rinichii și ficatul au prezentat cel mai ridicat nivel de radioactivitate.

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

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, scăderea greutatei și a câștigului ponderal al 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 a evidențiat niciun risc special pentru om.

Studiile de foto(co)carcinogenitate efectuate la șoareci, sugerează că administrarea de calcipotriol poate crește efectul razelor 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 a evidențiat niciun risc special pentru om a betametazoni. Nu a fost efectuat studiu de fotocarcinogenitate cu betametazonă dipropionat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parafină lichidă
Eter stearilic de polioxipropilenă
 α - tocoferol racemic total
Vaselină albă
butilhidroxitoluen (E321)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere: 1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi din Al/epoxid-fenol cu capac cu filet din polietilenă.
Mărimile tubului: 3, 15, 30, 60, 100 și 120 g.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

4418/2012/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Martie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018