

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
№ 2020/168  
ВГ/МА/МР-49325  
13-01-2020

**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)/calcipotriol (as monohydrate) и 0,5 mg бетаметазон (като дипропионат)/betamethasone (as dipropionate).

Помощно вещество с известно действие:

Бутилхидрокситолуен (E321) 160 микрограма/g гел

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Гел.

Почти прозрачен, безцветен до почти бял гел.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Локално лечение на псориазис на скалпа 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 скалпа и 8 седмици за останалата част от тялото. 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% (вижте точка 4.4).

*Ако се използва върху скалпа*

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

Специални популации

*Бъбречни и чернодробни увреждания*



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. Наличните в момента данни при деца на възраст от 12 до 17 години са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да се направи препоръка, относно дозировката.

#### Начин на приложение

Дайвобет гел не трябва да се нанася директно върху лицето или очите. За да се постигне оптимален ефект, не се препоръчва да се взема душ или вана или да се измива косата при прилагане върху скалпа, веднага след намазване с Дайвобет гел. Дайвобет гел трябва да остане върху кожата през нощта или през деня.

#### *Когато използвате апликатора*

Преди първото използване на апликатора, патронът и накрайникът на апликатора трябва да се сглобят.

След зареждане всяко пълно помпане доставя 0,05 g Дайвобет гел.

Дайвобет гел се прилага върху засегнатите участъци с помощта на апликатора.

Ръцете трябва да се измиват след употреба, ако Дайвобет гел е попаднал върху пръстите на ръцете.

Заедно с Дайвобет гел апликатора се предоставя листовка за пациента с подробни инструкции за употреба.

#### *Когато използвате бутилката*

Бутилката трябва да се разклати преди употреба и прилагане на Дайвобет гел върху засегнатия участък.

Ръцете трябва да се измиват след употреба.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Дайвобет е противопоказан при еритродермичен, ексфолиативен и пустулозен псориазис.

Поради съдържанието на калципотриол Дайвобет е противопоказан при пациенти с установени нарушения на калциевия метаболизъм (вижте точка 4.4).

Поради съдържанието на кортикостероид, Дайвобет 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, периорален дерматит, атрофична кожа, атрофични стрии, „чупливост“ на вените на кожата, ихтиоза, акне вулгарис, акне розацея, розацея, язви и рани (вижте точка 4.4).

### **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 абсорбция.



Прилагането под оклузивна превръзка трябва да се избягва, тъй като се увеличава системната абсорбция на кортикостероидите. Прилагането върху големи участъци увредена кожа или върху лигавици или в кожните гънки трябва да се избягва, тъй като това увеличава системната абсорбция на кортикостероидите (вижте 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 скалпа) 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 (вижте точка 5.1).

#### Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

#### Въздействие върху калциевия метаболизъм

Поради съдържанието на калципотриол има риск от хиперкалциемия, ако максималната дневна доза (15 g) е надвишена. Серумният калций обаче се нормализира при прекратяване на лечението. Рискът от хиперкалциемия е минимален, когато препоръките за калципотриол са изпълнени. Лечение на над 30% от телесната повърхност трябва да се избягва (вижте точка 4.2).

#### Локални нежелани реакции

Дайвобет съдържа мощен стероид от група III и едновременно лечение с други стероиди трябва да се избягва.

Кожата на лицето и гениталиите е много чувствителна към кортикостероидите. Лекарственият продукт не трябва да се използва в тези участъци.

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. Ако обаче инфекцията се влоши, лечението с кортикостероиди трябва да се спре (вижте точка 4.3).

#### 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 случаи на нежелани реакции, свързани с продължителната употреба на кортикостероиди (вижте точка 4.8).

#### Липса на данни за употреба

Няма данни от употребата на Дайвобет при гутатен псориазис.

#### Съпътстващо лечение и излагане на УВ лъчи



Дайвобет маз за псориатични лезии по тялото е използван в комбинация с Давобет гел за псориатични лезии по скалпа, но има ограничени данни от комбиниране с други локални антипсориатични продукти приложени в същия лекуван участък, както и други антипсориатични лекарствени продукти, приложени системно или чрез фототерапия.

По време на лечение с Дайвобет 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 (вижте точка 5.3).

#### Нежелани реакции към помощните вещества

Дайвобет гел съдържа бутилхидрокситолуен (E321) като помощно вещество, което може да доведе до локални реакции на кожата (напр. контактен дерматит), или дразнене на очите и мукозните мембрани.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с Дайвобет.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни от използването на Дайвобет при бременни жени. Изследвания на животни с глюкокортикоиди показаха данни за репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3), но редица епидемиологични изследвания (по-малко от 300 резултата при бременност) не показаха 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 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 на жени, които кърмят. Пациентката трябва да бъде уведомена да не използва Дайвобет в областта на гърдата, когато кърми.

##### Фертилитет

Изследвания при плъхове с орални дози калципотриол или бетаметазон дипропионат не показват нарушаване на фертилитета при мъжките и женските индивиди (вижте точка 5.3).

#### **4.7 Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Оценката на честотата на нежеланите лекарствени реакции се основава на обобщен анализ на данни от клинични проучвания, включително проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба и спонтанни съобщения.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция по време на лечение е сърбежът.



Нежеланите лекарствени реакции са описани от MedDRA SOC, а индивидуалните нежелани лекарствени реакции са описани като се започне от най-често съобщаваните. Във всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по сериозност.

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )

Много редки ( $< 1/10,000$ ).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и паразитози	
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Кожни инфекции* Фоликулит
Нарушения в имунната система	
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ )	Свръхчувствителност
Очни нарушения	
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Раздразнение на очите
С неизвестна честота	Замъглено зрение**
Нарушения на кожата и подкожна тъкан	
Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Сърбеж
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Обостряне на псориазиса Дерматит Еритема Обрив*** Акне Чувство на парене по кожата Раздразнение на кожата Суха кожа
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Стрии по кожата Лющене на кожата
С неизвестна честота	Промяна в цвета на косата****
Общи нарушения и реакция в мястото на прилагане	
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Болка в мястото на прилагане*****
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	„Ефект на рикошет“ („Ребаунд ефект“)

\*Съобщава се за кожни инфекции включително бактериални, гъбични и вирусни инфекции.

\*\*Вижте точка 4.4.

\*\*\*Съобщава се за реакции на обрив, като еритематозен обрив и пустулозен обрив.

\*\*\*\*Съобщава се за преходно обезцветяване на косата в мястото на приложение върху скалпа, до жълтеникав цвят при бяла или сива коса.

\*\*\*\*\*Паренето в мястото на прилагане е включено към болката в мястото на прилагане.

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

Калципотриол



Неблагоприятните реакции включват реакции в мястото на прилагане, сърбеж, раздразнение 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 ангиоедем и оток на лицето.

Системни реакции след локална употреба могат да се появят много рядко, като водят до хиперкалциемия или хиперкалциурия, (вижте точка 4.4).

#### Бетаметазон (като дипропионат)

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 с локални кортикостероиди може да има риск от генерализиран пустулозен 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 (полиетилен, кожни гънки), когато е приложено върху големи участъци и при продължително лечение (вижте точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Не са наблюдавани клинично значими разлики между профилите на безопасност при възрастни и юноши.

Общо 216 юноши са били лекувани в три отворени клинични проучвания.

Вижте точка 5.1 за повече подробности относно проучванията.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Използването на препоръчаната по-горе доза може да предизвика повишаване на серумното ниво на калция, което се възстановява след прекратяване на лечението. Симптомите на хиперкалциемия включват полиурия, запек, мускулна слабост, объркване и кома.

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 е, че поради погрешна употреба, един пациент с екстензивен еритродермичен псориазис бил лекуван със седмична доза от 240 g Дайвобет маз (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 по време на лечението и след това пустулозен псориазис след внезапно спиране на лечението.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсориазични средства. Други антипсориазични лекарствени форми за локално лечение, Калципотриол, комбинации АТС код: D05AX52  
Калципотриол е аналог на витамин D. *In vitro* данни показват, че калципотриолът предизвиква диференциацията и потиска пролиферацията на кератиноцитите. Това е предполагаемата причина за ефекта му върху псориазиса.

Подобно на други локални кортикостероиди, бетаметазоновият дипропионат има противовъзпалителни, антипруригинозни, съдосвиващи и имунопотискащи свойства, без обаче да излекува основното състояние. При оклузия ефектът може да се усилва в резултат на повишено проникване в роговия слой на кожата. В резултат на това ще се увеличат случаите на нежелани реакции. Механизмът на противовъзпалителното действие на локалните кортикостероиди като цяло не е изяснен.

Отговорът на надбъбречната жлеза към АКТХ бе определен чрез измерване на серумните нива на кортизола при пациенти, както с екстензивен псориазис на скалпа, така и с псориазис по тялото, като е използвана до 106 g на седмица комбинация от Дайвобет гел и Дайвобет маз. Гранично намаление в отговора на кортизола 30 минути след проба с АКТХ бе наблюдавано при 5 от 32 пациенти (15.6%) след 4 седмици лечение и при 2 от 11 пациента (18.2%), при които лечението продължило 8 седмици. При всички случаи, серумните нива на кортизола бяха нормални 60 минути след проба с АКТХ. 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 Дайвобет гел, прилаган веднъж дневно бе проучена в две рандомизирани, двойно-слепи, 8-седмични клинични проучвания, включващи общо повече от 2 900 пациенти с псориазис на скалпа с поне лека тежест според глобалната оценка на изследователите на сериозността на заболяването (Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA)). Сравнявани бяха бетаметазон дипропионат в носителя гел, калципотриол в носителя гел и (в едно от проучванията) само носителя гел, всички използвани веднъж дневно. Първоначалните критерии за отговор (липса или много леко заболяване според IGA на 8-мата седмица) показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от сравняваните продукти. Резултатите за скорост на начало на отговор на база подобни данни на втората седмица също показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от сравняваните продукти.

% на пациенти с липса или с много лека степен на заболяване	Дайвобет гел (n=1,108)	Бетаметазон дипропионат (n=1,118)	Калципотриол (n=558)	носител гел (n=136)
втора седмица	53.2%	42.8% <sup>1</sup>	17.2% <sup>1</sup>	11.8% <sup>1</sup>



осма седмица	69.8%	62.5% <sup>1</sup>	40.1% <sup>1</sup>	22.8% <sup>1</sup>
--------------	-------	--------------------	--------------------	--------------------

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

Ефикасността на Дайвобет гел, прилаган веднъж дневно върху участъци от тялото извън скалпа бе изследвана в рандомизирано, двойно-сляпо, 8-седмично клинично проучване, включващо 296 пациента с псориазис вулгарис с лека или умерена тежест, според IGA. Сравнявани бяха бетаметазон дипропионат в носителя гел, калципотриол в носителя гел и (в едно от проучванията) само в носителя гел, всички прилагани веднъж дневно. Първоначалните критерии за отговор бяха контролираното заболяване, според IGA в четвърта и осма седмица. Контролираното заболяване бе дефинирано като „ясно“ или „минимално заболяване“ за пациенти с умерена форма на заболяването непосредствено преди започване на лечението или „ясно“ за пациенти с лека форма на заболяването непосредствено преди започване на лечението. Промяната на процента в индекса за тежестта и разпространението на псориазиса (Psoriasis Severity and Area index (PASI)) непосредствено преди започване на лечението до четвърта и осмата седмица бяха вторични критерии на отговор.

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

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

Средно процентно намаление в PASI (SD)	Дайвобет гел (n=126)	Бетаметазон дипропионат (n=68)	Калципотриол (n=67)	носител гел (n=35)
четвърта седмица	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>
осма седмица	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> Статистически значително по-малко ефикасен от Дайвобет гел (P<0.05)

Друго рандомизирано, сляпо за изследователя клинично проучване, включващо 312 пациенти с псориазис на скалпа с поне умерена степен на тежест, според IGA изследва употребата на Дайвобет гел, прилаган веднъж дневно в сравнение с Дайвонекс разтвор за скалп, прилаган два пъти дневно до 8 седмици. Резултатите за първоначалните критерии за отговор (липса или много леко заболяване, според IGA на 8-мата седмица) показаха, че Дайвобет гел е статистически значително по-ефикасен от Дайвонекс разтвор за скалп.

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

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

Случайно, двойно сляпо, дългосрочно, клинично проучване, включващо 873 пациента с псориазис на скалпа 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 скалпа, 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.

#### Педиатрична популация

##### Скалп

Изследвани бяха ефектите върху калциевия метаболизъм в две неконтролирани отворени 8-седмични проучвания, включващи общо 109 юноши на възраст 12 – 17 години с псориазис на скалпа, използвайки до 69 г Дайвобет гел седмично. Не са съобщени случаи на хиперкалциемия и клинично значими промени в нивото на калция в урината. Отговорът на надбъбречната жлеза при стимулация с АКТХ беше измерен при 30 пациенти; един пациент е показал намаление в отговора на кортизола при стимулация с АКТХ след 4 седмици лечение, който е бил лек, без клинични изяви и обратим.

##### Скалп и тяло

Ефектите върху калциевия метаболизъм бяха изследвани в едно неконтролирано отворено 8-седмично проучване при 107 юноши на възраст 12-17 години с псориазис на скалпа и тялото, които са употребявали до 114.2 г Дайвобет гел седмично. Не са съобщени случаи на хиперкалциемия и никакви клинично значими промени на калция в урината. Отговорът на надбъбречната жлеза при стимулация с АКТХ беше измерен при 31 пациенти; пет пациента са показали намаление в отговора на кортизола при стимулация с АКТХ, при което двама от 5-те пациенти са показали само гранични намаления. Четирима от пациентите са показали намаление след 4 седмици лечение и 2 са показали намаление след 8 седмици, включително 1 пациент е показал намаление в двата периода. Тези събития са леки, без клинични прояви и обратими.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Системното излагане на калципотриол и бетаметазон дипропионат 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 cm<sup>2</sup>) в продължение на 12 часа. Прилагане върху псориазични плаки и под оклузивна превръзка може да увеличи абсорбцията на локалните кортикостероиди. Абсорбцията през увредената кожа е припл. 24 %.

Заради системното излагане, и двете активни съставки – калципотриол и бетаметазон дипропионат – бързо и в голяма степен се метаболизират. Протеинното свързване е припл. 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 глюкоронид и сулфатни естери. Основният път на екскреция на калципотриола е чрез фекалиите (плъхове и морски свинчета) и на бетаметазон дипропионата 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 скалпа. Един метаболит от калципотриол и един метаболит от бетаметазон дипропионат бяха определени количествено при 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 канцерогенност с калципотриол при прилагане върху кожата на мишки и проучване за канцерогенност при орална употреба при плъхове не показват данни за някакъв определен риск за хората.

Фото(ко)проучване за канцерогенност при мишки показва, че калципотриол може да засили ефекта от УВ облъчването за предизвикване на тумори по кожата.

Проучване за канцерогенност с бетаметазон дипропионат при прилагане върху кожата при мишки и проучване за канцерогенност при орална употреба при плъхове не са показали определен риск за хората. Не са проведени никакви проучвания за фотоканцерогенност с бетаметазон дипропионат.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Течен парафин  
Полиоксипропилен стеарил етер  
Рициново масло, хидрогенирано  
Бутилхидрокситолуен (E321)  
 $\alpha$ -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

3 години.

*Бутилка:* След първото отваряне: 6 месеца.

*Апликатор:* След първото отваряне: 6 месеца.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява в хладилник.



*Бутилка:* Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

#### **6.5 Данни за опаковката**

*Бутилки:* 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 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g и 3 x 60 g.

*Апликатор:* Апликаторът се състои от полипропиленов патрон (с бутало и капачка на винт от полиетилен с висока плътност), накрайник на апликатора (външна гилза от полипропилен, лост от полиоксиметилен и накрайник от термопластичен еластомер) и полипропиленово капаче. Патронът, накрайникът на апликатора и капачето се сглобяват преди използване. Патронът(ите), корпусът (ите) на апликатора и капачето(ата) са поставени в картонена кутия. Големина на опаковката: 60 g (еквивалентно на 68 ml) и 2 x (еквивалентно на 2 x 68 ml).

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**

Per. № 20120168

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

Дата на първо разрешаване: 22.03.2012 г.  
Дата на последно подновяване: 23.02.2016 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2019

Подробни данни за този лекарствен продукт могат да се намерят на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата: <http://www.bda.bg/>

