

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дайвобет 50 микрограма/g + 0.5 mg/g маз
Daivobet 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам от мазта съдържа 50 микрограма калципотриол (като монохидрат) и 0.5 милиграма бетаметазон (като дипропионат).

Помощни вещества с известни ефекти:
Бутилхидрокситолуен (E321) 50 микрограма/g маз

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз.
Почти бяла до жълта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Локално лечение на стабилен плаков псориазис вулгарис, податлив на локално лечение при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дайвобет маз трябва да се прилага върху засегнатия участък един път дневно. Препоръчваният период на лечение е 4 седмици. Има опит от многократни курсове на лечение с Дайвобет до 52 седмици. Ако се наложи да продължите или подновите лечението след 4 седмици, лечението трябва да се продължи след лекарски преглед и при постоянен лекарски контрол.

При използване на лекарствени продукти, които съдържат калципотриол, максималната дневна доза не трябва да превишава 15 g. Участъкът от тялото, който се лекува с лекарствени продукти, съдържащи калципотриол, не трябва да надхвърля 30% (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречни и чернодробни увреждания

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

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Дайвобет маз при деца на възраст до 18 години не са установени. Досега наличната информация при деца между 12 и 17 годишна възраст е описана в точки 4.8 и 5.1, но не може да се направи препоръка за дозировката.

Начин на приложение

Дайвобет маз трябва да се нанася върху увредения участък. За постигане на максимален ефект не се препоръчва да се взема душ или вана веднага след нанасянето на Дайвобет маз.

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 (вж. 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 (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въздействие върху ендокринната система

Дайвобет маз съдържа мощен стероид от група III и едновременно лечение с други стероиди трябва да се избягва. Нежеланите 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 кожни гънки трябва да се избягва, тъй като това 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).

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 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 (вж. 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 (вж. 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 (вж. точка 4.8).

Липса на данни за употреба

Няма данни от използване на Дайвобет при гутатен псориазис.

Съпътстващо лечение и излагане на UV лъчи

Има ограничен опит за употреба на този лекарствен продукт върху скалпа. Дайвобет маз за псориазисни лезии по тялото е използван в комбинация с Дайвобет гел за псориазисни лезии по скалпа, но има ограничен опит 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, 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 лекарствени реакции към помощните вещества

Дайвобет маз съдържа бутилхидрокситолуен (E321) като помощно вещество, което може да причини локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или раздразнение на очите и лигавиците.

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 глюкокортикоиди показваха данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), но редица епидемиологични изследвания (по-малко от 300 резултата при бременност) не показваха 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 в терапевтични дози рискът от нежелан ефект върху кърмачето е малко вероятен. 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

Проучвания при плъхове с перорални дози калципотриол или бетаметазон дипропионат не показват нарушаване на фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. 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 съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение са различни кожни реакции, като сърбеж и лющене на кожата.

Съобщава се за пустулозен псориазис и хиперкалциемия.

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
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Фурункул
Нарушения в имунната система	
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Свръхчувствителност
Нарушения в метаболизма и храненето	
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Хиперкалциемия
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	Замъглено зрение****
Нарушения на кожата и подкожна тъкан	



Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Лющене на кожата Сърбеж
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Кожна атрофия Обостряне на псориазиса Дерматит Еритема Обрив** Пурпура или екхимоза Чувство на парене по кожата Кожно раздразнение
Редки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Пустулозен псориазис Стрии по кожата Реакция на фоточувствителност Акне Суха кожа
Общи нарушения и реакция в мястото на прилагане	
Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Промени на пигментацията в мястото на прилагане 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.

**Съобщава се за реакции на обрив, като люещ обрив, папуларен обрив и пустулозен обрив

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

****Вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

В неконтролирано отворено проучване, 33 юноши на възраст между 12 – 17 години с псориазис вулгарис са били лекувани с Дайвобет маз за 4 седмици с максимум 56 g седмично. Не са били наблюдавани нови нежелани събития и не са отбелязани оплаквания относно системния ефект на кортикостероидите. Но въпреки това, размерът на проучването не позволява да се направят категорични заключения относно профила на безопасност на Дайвобет маз при деца и юноши.

Счита се, че следните нежелани реакции се отнасят до фармакологичните класове на калципотриол и бетаметазон, респективно:

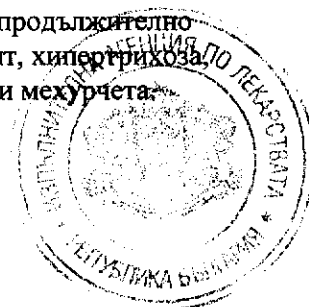
Калципотриол

Неблагоприятните реакции включват реакции в мястото на приложение, сърбеж, раздразнение на кожата, чувство на парене и смъдене, суха кожа, еритема, обрив, дерматит, екзема, обостряне на псориазиса, 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, (вж. 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 повишаване на вътреочното налягане особено след продължително лечение. Системните реакции се срещат често, когато лекарството е приложено под оклузия (найлон, кожни гънки), когато е приложено върху големи участъци и при продължително лечение (вж. точка 4.4).

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

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 да се спре постепенно.

Съобщено е, че поради неправилна употреба пациент с обширен еритродермичен псориазис, лекуван със седмична доза от 240 g Дайвобет маз (която отговаря на дневна доза от около 34 g) за 5 месеца (максимална препоръчителна доза от 15 g дневно) е 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 обособяване и потискане разпространението на кератиноцити. Това е предполагаемата причина за ефекта му върху псориазиса.

Подобно на други локални кортикостероиди, дипропионовият естер на бетаметазон 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.

При проучване за безопасност върху 634 пациенти с псориазис са изследвани повторни курсове на лечение с Дайвобет маз един път дневно според изискванията, самостоятелно или редуван с Дайвонекс в продължение на 52 седмици в сравнение с Дайвонекс, използван самостоятелно в продължение на 48 седмици след началния курс с Дайвобет маз. Нежелани лекарствени реакции са отчетени при 21.7% от пациентите в групата, лекувана с Дайвобет маз, 29.6% при редуваща терапия Дайвобет маз /Дайвонекс и 37.9% в групата лекувана с Дайвонекс. Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при над 2% от пациентите лекувани в групата с Дайвобет маз - бяха сърбеж (5,8%) и псориазис (5,3%). Нежелани реакции, вероятно свързани с продължителната употреба на кортикостероиди (напр. атрофия на кожата, фоликулит, обезцветяване, фурункули и пурпура), бяха наблюдавани при 4,8% от пациентите в групата лекувани с Дайвобет маз, при 2,8% от пациентите в групата лекувани с редуване Дайвобет маз /Дайвонекс и при 2,9% от пациентите в групата, лекувани с Дайвонекс.

Реакцията на надбъбречната жлеза на АКГХ бе определена чрез измерване на серумните нива на кортизола при пациенти както с обширен псориазис по окосмената част на главата, така 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 пациента (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 (ХХН) система това проучване показва данни, че много високи дози Дайвобет гел и маз могат да имат слаб ефект върху ХХН системата.

Педиатрична популация

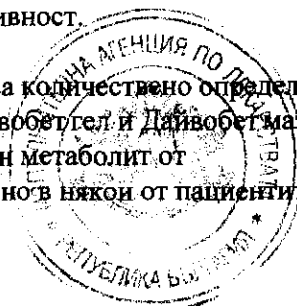
Реакцията на надбъбречната жлеза на АКГХ бе определена в неконтролирано 4-седмично проучване, включващо 33 младежи на възраст между 12 – 17 години с псориазис на тялото, които са използвали до 56 g Дайвобет маз седмично. Не се съобщава за случаи на потискане на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) система. Не се съобщава за хиперкалциемия, но един пациент е имал повишаване на калция в урината, което е възможно да има връзка с терапията.

5.2 Фармакокинетични свойства

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 псориазични 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 глюкоронид и сулфатни естери. Основният път на екскреция на калципотриола е чрез фекалиите (плъхове и морски свинчета), а 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 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 за репродуктивната токсичност върху плъхове бе установено, че продължителното перорално приложение на кортикостероиди удължава бременността, удължава и затруднява раждането. Освен това, бе наблюдавано намаляване 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 калципотриолът може да засили ефекта на 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 изследвания за фотоканцерогенност с бетаметазон дипропионат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Течен парафин
Полиоксипропилен стеарил етер
 α -Токоферол рацемат
Бял мек парафин
Бутилхидрокситолуен (E321)

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: 1 година

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/епоксифенолови туби с полиетиленова капачка на винт.
Видове опаковки: 3 (мостра), 15, 30, 60, 100 и 120 g.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030295

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

08.05.2003/04.08.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2018

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата: <http://www.bda.bg/>

