

## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO (LÉČIVÝCH) PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),  
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O  
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Belgie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Belgie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g zalf	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Bulharsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet®	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Kypr	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet® 50 microgram/g + 0,5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet mast	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Dánsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Dánsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Estonsko	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	DAIVOBET	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Finsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50/500 mikrog/g geeli	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Finsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Francie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 m g/g, gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Francie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 m g/g, pommade	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Německo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Německo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Řecko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/ 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Řecko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/ 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Maďarsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Island	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Irsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Itálie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Itálie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Lotyšsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Lucembursko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Lucembursko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet® 50 micrograms/g + 0,5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Nizozemí	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemí	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Norsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Norsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Polsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S  Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	DAIVOBET	(50 µg + 0,5 mg)/g	Mast	Kožní podání
Portugalsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání



<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Rumunsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Slovinsko	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenia	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Španělsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Španělsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Švédsko	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání
Velká Británie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Kožní podání
Velká Británie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g mast	50 µg/g + 0,5 mg/g	Mast	Kožní podání

## **PŘÍLOHA II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

## Vědecké závěry

### ***Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Daivobet a souvisejících názvů (viz příloha I)***

Daivobet mast je kombinovaný přípravek, který obsahuje analog vitamínu D, kalcipotriol monohydrát a betamethason dipropionát.

Daivobet gel je odlišná léková forma přípravku, který obsahuje stejné léčivé látky ve stejných koncentracích jako přípravek Daivobet mast.

Důvodem tohoto řízení podle článku 30 je sjednocení souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech EU pro přípravek Daivobet mast, jenž byl schválen postupem vzájemného uznávání a vnitrostátním postupem. Navíc je přípravek Daivobet gel rozšířením k registraci přípravku Daivobet mast a v souhrnech údajů o přípravku se vyskytly určité rozdíly.

## DAIVOBET MAST

### **Bod 4.1 – Terapeutické indikace**

Nejčastější indikací v členských státech byla „*léčba psoriasis vulgaris*“ a ve dvou členských státech byla indikací „*kombinovaná léčba psoriázy*“.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro mast jako sjednocený text následující znění: „*Lokální léčba stabilní plakové psoriasis vulgaris odpovídající na lokální léčbu*“. To přesně popisuje pacienty zahrnuté do klinických studií předložených na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravku Daivobet mast. Jednalo se o studie MCB 9802 INT a MCB 9904 INT. V těchto studiích se požadovalo, aby pacienti měli „psoriasis vulgaris odpovídající na léčbu lokálně podávanými léčivými přípravky“, a pacienti, u nichž byla vyžadována systémová antipsoriatická léčba nebo fototerapie, byli vyřazeni. Pacienti s nestabilní psoriázou (erythrodermická, exfoliativní nebo pustulózní psoriáza) byli vyřazeni.

Výbor CHMP schválil tyto změny, neboť zlepšují vymezení cílové populace a odrážejí údaje poskytnuté na podporu indikací. Nicméně aby byl dodržen soulad s poslední verzí pokynů k souhrnu údajů o přípravku, byla indikace doplněna začleněním *dospělých* jako populace, kterou je zamýšleno léčit.

Výbor CHMP nakonec podpořil následující znění tohoto bodu:

Souhrn údajů o přípravku pro Daivobet mast: „*Lokální léčba stabilní plakové psoriasis vulgaris u dospělých odpovídající na lokální léčbu*“.

Souhrn údajů o přípravku pro Daivobet gel: „*Lokální léčba psoriázy ve vlasové části hlavy u dospělých.*

*Lokální léčba mírné až středně závažné plakové psoriasis vulgaris v „jiné lokalizaci než ve vlasové části“ hlavy u dospělých*“.

### **Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání**

Znění vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku se ve velké míře odrazilo v souhrnu údajů o přípravku, který prošel postupem vzájemného uznávání.

Souhrny údajů o přípravku ve třech členských státech uváděly: „*existují zkušenosti s opakovanými cykly léčby přípravkem Daivobet až po dobu 52 týdnů*“, což bylo podpořeno studií MCB 0102 INT. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl odstranění této věty, ale výbor CHMP považoval za vhodné tuto informaci do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku zahrnout.

V souhrnu údajů o přípravku jednoho členského státu nebyla zahrnuta informace, že po uplynutí období 4 týdnů může být opakovaná léčba přípravkem Daivobet mast zahájena pod lékařským dohledem. Účinnost a bezpečnost přípravku Daivobet mast byla zkoumána po období delší než 4 týdny ve studii MCB 0102 INT. U řady pacientů, kteří dobře reagují na přípravek Daivobet mast po doporučenou dobu 4 týdnů léčby, se stále vyžaduje opakovaná léčba pro dlouhodobou kontrolu psoriázy. Ve studii MCB 0102 INT se projevila tendence k větší účinnosti a nižšímu výskytu nežádoucích účinků hlášených u pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Daivobet mast aplikovaným podle potřeby ve srovnání s pacienty, kteří přešli na jiné druhy léčby.

Formulace „*Po tomto období může být opakovaná léčba přípravkem Daivobet mast zahájena pod dohledem lékaře*“ byla výborem CHMP posouzena jako nejasná, neboť léčba přípravkem Daivobet je podle všeho zahájena lékařem a má se za to, že je lékařem rovněž sledována. Držitel rozhodnutí o registraci přijal doporučení přeformulovat bod 4.2 a výbor CHMP schválil navržené znění: „*Je-li po uplynutí této doby nezbytné pokračovat v léčbě nebo ji znovu zahájit, měla by léčba pokračovat po posouzení situace lékařem a pod pravidelným lékařským dohledem.*“

V souhrnu údajů o přípravku jednoho členského státu nebyly uvedeny doporučení týkající se maximální denní dávky (15 g) ani procento ošetřované plochy tělesného povrchu (30 %). Bylo tedy navrženo připojit znění „*maximální denní dávka by neměla překročit 15 g a maximální týdenní dávka by neměla překročit 100 g*“ a „*plocha tělesného povrchu ošetřovaná přípravky s obsahem kalcipotriolu by neměla překročit 30 %*“.

Tato omezení byla zařazena, aby se zabránilo nadměrné expozici kalcipotriolu a možným nežádoucím účinkům souvisejícím s vitamínem D (např. hyperkalcémie). Nežádoucí účinky související s vitamínem D vyplývající z nadměrné expozice kalcipotriolu byly uvedeny v několika případech v literatuře.

Výbor CHMP poznamenal, že - jak vyplývá ze znění držitele rozhodnutí o registraci - pacient užívající maximální denní dávku 15 g překročí maximální týdenní dávku 100 g, neboť dosáhne 105 g. Držitel rozhodnutí o registraci na tuto poznámku odpověděl, že někteří pacienti mohou potřebovat denní dávku 15 g během několika prvních dní léčby, ale protože je účinnost během prvního týdne léčby vysoká, bude důvodné očekávat, že pacienti použijí méně přípravku ke konci týdne, protože se zmenší velikost a závažnost psoriatických lézí. Výbor CHMP navrhl, aby držitel rozhodnutí o registraci vynechal týdenní dávku a schválil následující: „*Při používání léčivých přípravků obsahujících kalcipotriol by maximální denní dávka neměla překročit 15 g.*“

S ohledem na riziko rebound účinků zmíněných v bodu 4.4 se výbor CHMP dotázal, zda existuje nějaký důkaz, že postupné snižování dávky sníží možnost jejich výskytu. Riziko rebound účinků bylo zahrnuto do souhrnu údajů o přípravku na základě údajů z používání po uvedení přípravku na trh. V těchto údajích nejsou žádné důkazy o tom, že postupné snižování dávky přípravku Daivobet mast sníží riziko rebound účinků. Nebylo tudíž možné přidat další text ke sdělení v bodu 4.4.

Výbor CHMP došel k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci odůvodnil nepřipojení zvláštního textu o rebound účinku nebo atrofii a že poskytl všechny požadované informace.

Informace o používání přípravku u dětí byly aktualizovány držitelem rozhodnutí o registraci v souladu s pokyny Quality Review of Documents guidance (pokyny pro přezkum kvality dokumentů). Text „*děti a dospívající mladší 18 let*“ byl zjednodušen na „*děti mladší 18 let*“.

### **Bod 4.3 – Kontraindikace**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění v souladu se souhrnem údajů o přípravku schváleným v procesu vzájemného uznávání, který již ve velké míře odráží znění vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku několika členských států.

Ve třech členských státech bylo znění týkající se kontraindikací kortikosteroidů obecnější než v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání. Držitel rozhodnutí o registraci tedy navrhl přesnější text, pokud jde o známé kožní účinky betamethason dipropionátu. Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci a s doplněním více podrobností týkajících se situací, kdy by neměly

být používány steroidy, a schválil následující: „*V důsledku toho, že přípravek Daivobet mast obsahuje kortikosteroid, je kontraindikován u následujících stavů: virové (např. herpes nebo varicella) léze kůže, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitické infekce, kožní projevy ve spojitosti s tuberkulózou nebo syfilis, perorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, křehkost kožních cév, ichtyóza, acne vulgaris, acne rosacea, růžovka, vředy, poranění a genitální pruritus.*“

Jelikož neexistují žádné zdokumentované informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku Daivobet mast u psoriázy guttate, erythrodermické, exfoliativní a pustulární psoriázy, ani o pacientech se závažnou poruchou funkce ledvin nebo závažným jaterním onemocněním, navrhl držitel rozhodnutí o registraci kontraindikaci přípravku Daivobet v těchto případech na základě jejich vyloučení z programu klinických studií. Výbor CHMP poznamenal, že kontraindikace u erythrodermické, exfoliativní a pustulární psoriázy jsou založeny na léčebném riziku použití přípravku u těchto stavů, a jsou tudíž považovány za absolutní kontraindikace.

Pokud jde o kontraindikaci u psoriasis guttate, byla rovněž zahrnuta do souhrnu údajů o přípravku na základě vyloučení z programu klinických studií. Držitel rozhodnutí o registraci však připustil, že se nejedná o absolutní kontraindikaci, a navrhl její přeřazení do bodu 4.4. Výbor CHMP souhlasil s tímto návrhem. Pokud jde o kontraindikaci u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo závažným jaterním onemocněním, držitel rozhodnutí o registraci objasnil, že kontraindikace byla zahrnuta do souhrnu údajů o přípravku na základě vyloučení z programu klinických studií, a jelikož se nejedná o absolutní kontraindikaci, byla tato informace vyňata z bodu 4.3 a do bodu 4.2 bylo vloženo následující: „*Bezpečnost a účinnost přípravku Daivobet mast u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo závažným jaterním onemocněním nebyly hodnoceny.*“ Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci na sjednocené znění.

V souhrnu údajů o přípravku jednoho členského státu byla uvedena kontraindikace u pacientů s poruchami metabolismu vápníku. Kontraindikace u pacientů se známou poruchou metabolismu vápníku se výboru CHMP jevila jako vhodná, takže schválil následující znění textu: „*V důsledku toho, že přípravek Daivobet mast obsahuje kalcipotriol, je kontraindikován u pacientů se známými poruchami metabolismu vápníku.*“

#### **Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocený text vypracovaný podle textu použitého v postupu vzájemného uznávání s některými doplněními. Pořadí informací v textu bylo změněno a přeformulováno tak, aby bylo v souladu s informacemi v souhrnu údajů o přípravku pro Daivobet gel: Slovo „*silný*“ bylo vypuštěno z definice betamethason dipropionátu, jenž je zařazen jako účinný steroid skupiny III. Pokud jde o opatření týkající se obličeje a genitálií, byl text „*Je třeba se vyvarovat dlouhodobé léčby těchto částí těla*“ vyřazen kvůli vysokému riziku lokálních a systémových nežádoucích účinků.

#### **Lokální nežádoucí účinky**

V souhrnech údajů o přípravku několika členských států bylo uvedeno upozornění týkající se použití přípravku v obličeji „*mast nemůže/by se neměla používat/nesmí být používána v oblasti obličeje*“ spíše než „*vyhnout se aplikaci*“. Kromě toho ve čtyřech členských státech text „*Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Tyto oblasti by měly být léčeny slabšími kortikosteroidy*“ byl do souhrnu údajů o přípravku zahrnut jen částečně, nebo vůbec.

Vzhledem k tenkému stratum corneum obličeje a genitálií jsou tyto oblasti obzvláště náchylné k lokálním a systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů. Výbor CHMP zjistil, že neexistovalo žádné jasné sdělení, že tento přípravek by neměl být v těchto oblastech používán, a schválil následující sjednocené znění: „*Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Léčivý přípravek nesmí být v těchto oblastech používán.*“

#### **Účinky na metabolismus vápníku**

V několika členských státech nebyl text „neměla by být prováděna léčba na více než 30 % tělesného povrchu“ uveden v souhrnu údajů o přípravku a držitel rozhodnutí o registraci zahrnul toto znění do bodu 4.4.

Vzhledem k tomu, že hyperkalcémie, jež je důsledkem nadměrné expozice kalcipotriolu, byla zaznamenána v několika případech v literatuře, schválil výbor CHMP návrh držitele rozhodnutí o registraci a připojil křížový odkaz do bodu 4.2.

#### Souběžné kožní infekce

Ve dvou členských státech nebyl text „pokud dojde k sekundární infekci lézí, je třeba je léčit antimikrobiální terapií. Avšak pokud se infekce zhoršuje, léčba kortikosteroidy by měla být ukončena“ zahrnut do souhrnu údajů o přípravku. Sekundární infekce je doloženým lokálním nežádoucím účinkem léčby lokálními kortikosteroidy. Výbor CHMP přijal začlenění výše uvedeného do sjednoceného textu.

#### Přerušení léčby a dlouhodobé používání

V jednom členském státě zcela chyběla zmínka o rebound účincích při přerušení léčby kortikosteroidy. Riziko rebound je dobře doloženo a pokyny EU k výzkumu přípravků, jež jsou určeny k použití u psoriázy, výzkum rebound účinků doporučují.

V souhrnu údajů o přípravku stejného členského státu nebylo dále zmíněno zvýšené riziko lokálních a systémových kortikosteroidových nežádoucích účinků při dlouhodobém používání, které může vést k systémovým nežádoucím účinkům, jež jsou rovněž dobře známy a doloženy.

Výbor CHMP schválil zmínku o takových upozorněních.

#### Nestanovené používání

Ve třech členských státech bylo uvedeno upozornění „vzhledem k nedostatku zkušeností je třeba postupovat se zvýšenou opatrností u pacientů se závažným onemocněním jater nebo ledvin“. Zmínka o pacientech se závažnou poruchou funkce ledvin nebo závažným jaterním onemocněním byla odstraněna z tohoto bodu a zařazena do bodu 4.2.

#### Souběžná léčba a expozice UV

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl vypuštění lokálně z následujícího textu: „Nejsou žádné zkušenosti se souběžným použitím jiných antipsoriatických přípravků podávaných lokálně nebo systémově nebo s fototerapií.“

Studie MBL 0404 FR, prováděná v rámci vývoje přípravku Daivobet gel, zkoumala adrenalinovou odpověď na adrenokortikotropní hormon (ACTH) a její výsledky byly zahrnuty ve schváleném souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Daivobet gel. Studie MBL 0404 FR zkoumala rovněž systémové účinky kombinovaného použití přípravku Daivobet gel (používaný ve vlasové části hlavy) a přípravku Daivobet mast (používaný na tělo) u pacientů s psoriasis vulgaris v těchto oblastech. Pacienti s psoriasis vulgaris často mají léze ve vlasové části hlavy a rovněž na těle. Jiné studie byly předloženy na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravku Daivobet mast na tělo (MCB 9802 INT a MCB 9904 INT) - pacienti v těchto studiích mohli používat další lokální léčivé přípravky na psoriázu ve vlasové části hlavy. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl připojit některé podrobné informace z těchto zmíněných studií do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP posoudil jako přijatelné, že v těchto studiích prováděných na podporu lékových forem gel a mast, bylo povoleno souběžné použití léčivých přípravků k léčbě psoriázy těla nebo vlasové části hlavy. V průběhu hodnocení gelu a psoriázy ve vlasové části hlavy byly k léčbě psoriázy na těle povoleny jiné druhy léčby. Když byla hodnocena mast a psoriáza na těle, bylo povoleno používat jiné druhy léčby na obličej a vlasovou část hlavy.

Ukázalo se, že není žádná zkušenost s kombinovaným použitím přípravku Daivobet a jinými lokálními druhy léčby aplikovanými na stejné místo, a proto výbor CHMP schválil následující větu: „Nejsou žádné zkušenosti s použitím tohoto přípravku ve vlasové části hlavy. Přípravek Daivobet mast na psoriatické léze na těle byl použit v kombinaci s přípravkem Daivobet gel na léze ve vlasové části hlavy, ale není k dispozici žádná zkušenost s kombinací přípravku Daivobet s jinými lokálními antipsoriatickými přípravky“

aplikovanými na stejnou léčenou oblast, jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově nebo s fototerapií.“

V jednom členském státě nebyl text „*Během léčby přípravkem Daivobet mast se doporučuje, aby lékaři sdělili pacientům, aby omezili nebo vyloučili nadměrné vystavování se přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Lokální kalcipotriol by se měl používat s UV zářením jen tehdy, pokud lékař a pacient usoudí, že potenciální přínosy převažují na potenciálními riziky (viz bod 5.3)*“ zahrnut do souhrnu údajů o přípravku. Toto doporučení je založeno na neklinických údajích foto(ko)kancerogenity. Na základě údajů o uvedení přípravku na trh se nezdá pravděpodobné, že by standardní použití kalcipotriolu následované průměrnou a standardní expozicí UV vyvolávalo jakékoli zvláštní riziko pro pacienty užívající kalcipotriol. Výbor CHMP považoval toto doporučení pro sjednocený souhrn údajů o přípravku za důležité a přiměřené.

#### **Bod 4.6 – Těhotenství a kojení**

Znění textu ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku řady členských států velkou měrou odráží znění použité v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání. Výbor CHMP schválil sjednocené znění tohoto bodu.

#### **Bod 4.8 – Nežádoucí účinky**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocený text vypracovaný podle textu použitého v postupu vzájemného uznávání s některými doplněními.

Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci ohledně doplnění *Rebound účinku*, jak je uveden v bodu 4.4., a schválil následující: „*Byl zaznamenán rebound účinek po ukončení léčby, avšak jeho četnost není známa.*“

Text „*vliv na metabolickou kontrolu diabetu mellitu*“ byl rovněž schválen výborem CHMP jako nežádoucí účinky betamethason dipropionátu v souladu s křížovým odkazem v bodu 4.4.

V jednom souhrnu údajů o přípravku nebyly nežádoucí účinky uspořádány podle MedDRA SOC (třídy orgánových systémů), jak je doporučeno v pokynech EU k souhrnům údajů o přípravku. Navíc nebyla možnost častějších systémových účinků „*pod okluzí*“ zmíněna. Byl doplněn rovněž text „*Průnik skrze stratum corneum je pod okluzí zvýšen*“, aby si byli kliničtí lékaři vědomi této možnosti.

Jeden souhrn údajů o přípravku neobsahoval tuto informaci: „*Podle údajů z klinických studií přípravku a jeho používání po uvedení na trh jsou častými nežádoucími účinky svědění, vyrážka a pocity pálení kůže. Méně časté nežádoucí účinky jsou bolest kůže nebo podráždění, dermatitida, erytém, exacerbace psoriázy, folikulitida a změny pigmentace v místě aplikace. Pustulární psoriáza je vzácným nežádoucím účinkem*“.

Držitel rozhodnutí o registraci byl přesvědčen, že doplnění této informace přinese klinickým lékařům užitečné krátké shrnutí o údajích v tomto bodu a o méně častých nežádoucích účincích přípravku Daivobet mast.

Výbor CHMP poznamenal, že změny navržené držitelem rozhodnutí o registraci odrážejí současné zkušenosti ohledně bezpečnosti.

#### **Bod 4.9 – Předávkování**

Formulace ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku řady členských států velkou měrou odrážely znění použité v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání.

Ve dvou členských státech neobsahoval souhrn údajů o přípravku informaci o spontánních hlášeních předávkování přípravkem Daivobet mast. Držitel rozhodnutí o registraci považoval za prospěšné vložit následující text: „*Bylo hlášeno, že v důsledku nesprávného použití se u jednoho pacienta s rozsáhlou*



*erytrodermickou psoriázou léčeného 240 g přípravku Daivobet mast týdně (což odpovídá denní dávce přibližně 34 g) po dobu 5 měsíců (maximální doporučená dávka 15 g denně) došlo po náhlém ukončení léčby ke vzniku Cushingova syndromu a pustulární psoriázy.“*

Držitel rozhodnutí o registraci považoval doplnění informace o nesprávném použití přípravku Daivobet za prospěšné a vhodné a další změny byly posouzeny jako přijatelné.

### **Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Kalcipotriol je analog vitamínu D. Údaje in vitro naznačují, že kalcipotriol vyvolává diferenciaci a potlačuje proliferaci keratinocytů. Je to podstata jeho účinku u psoriázy.

Znění ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku řady členských států velkou měrou odráží znění použité v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání.

V některých členských státech byl betamethason dipropionát popsán jako „*glukokortikoid vykazující obecné vlastnosti kortikosteroidů*“. Tento popis je obecnější než v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání: „*Stejně jako jiné lokální kortikosteroidy, betamethason dipropionát má protizánětlivé, protisvědivé, vazokonstrikční a imunosupresivní vlastnosti, avšak neléčí základní onemocnění.*“ Přijetí navrženého textu by klinickým lékařům přineslo další užitečné informace týkající se zvláštního působení kortikosteroidní složky přípravku Daivobet mast. Farmakoterapeutická skupina „*Jako jiné lokální kortikosteroidy*“ byla rovněž přiřazena. Je to v souladu se souhrnem údajů o přípravku pro Daivobet gel schválený decentralizovaným postupem.

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby objasnil nežádoucí účinky, jež vyvolávají obavy a jež mohou souviset s dlouhodobým používáním kortikoidů. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl následující změnu v bodu 5.1: „*Studie bezpečnosti na 634 psoriatických pacientech zkoumala opakovanou léčbu přípravkem Daivobet mast používaným jednou denně podle potřeby, buď samostatně, nebo střídavě s přípravkem Daivonex po dobu až 52 týdnů v porovnání s používáním přípravku Daivonex podávaným samostatně po dobu 48 týdnů po počáteční léčbě přípravkem Daivobet mast. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 21,7 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Daivobet mast, 29,6 % ve skupině střídající přípravek Daivobet mast a Daivonex a 37,9 % ve skupině pacientů léčené přípravkem Daivonex. Nežádoucími účinky, které byly hlášeny u více než 2 % pacientů ze skupiny léčené přípravkem Daivobet mast, byly svědění (5,8 %) a psoriáza (5,3 %). Nežádoucí účinky s možnou souvislostí s dlouhodobým používáním kortikosteroidů (např. atrofie kůže, folikulitida, depigmentace, furunkl a purpura) byly hlášeny u 4,8 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Daivobet mast, 2,8 % ve skupině střídající přípravek Daivobet a Daivonex a 2,9 % ve skupině léčené přípravkem Daivonex.*“

Jak bylo naznačeno v bodu 4.4, do textu byla začleněna informace o výsledcích klinické studie MBL 0404 FR, kde byla určena odpověď na adrenokortikotropní hormon (ACTH).

Kvůli lepší srozumitelnosti schválil výbor CHMP následující znění: „*Odpověď nadledvin na ACTH byla stanovena měřením hladin kortizolu v séru u pacientů s rozsáhlou psoriázou ve vlasové části hlavy i na těle, užívajících až 106 g přípravku Daivobet gel a Daivobet mast v kombinaci týdně. Hraniční snížení kortizolové odpovědi po 30 minutách po vystavení ACTH bylo pozorováno u 5 z 32 pacientů (15,6 %) po 4 týdnech léčby a u 2 z 11 pacientů (18,2 %), kteří pokračovali v léčbě po dobu 8 týdnů. Ve všech případech byly hladiny kortizolu v séru normální po 60 minutách po vystavení ACTH. U těchto pacientů nebyla pozorována žádná známka změny metabolismu vápníku. Pokud jde o potlačení HPA, z této studie tedy vyplývají určité známky toho, že velmi vysoké dávky přípravku Daivobet gel a mast mohou mít slabý účinek na osu hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA).*

## **Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

**Navržený text:** *Klinické studie s radioaktivně značenou masťou naznačujú, že systémová absorpcia kalcipotriolu a betamethasonu z prípravku Daivobet masť je menšia než 1 % dávky (2,5 g) pri aplikácii na normálnu kožu (625 cm<sup>2</sup>) po dobu 12 hodín. Aplikácia na psoriatické plaky a pod okluzívny obväz môže zvýšiť absorpciu lokálnych kortikosteroidov.*

*Po systémovej expozícii sú obe liečivé látky – kalcipotriol a betamethason dipropionát – rýchle a do značnej miery metabolizované. Hlavná cesta vylučovania kalcipotriolu je prostredníctvom výkalov (potkanie a malá prasata) a betamethason dipropionátu prostredníctvom moči (potkanie a myši). U potkanov štúdie tkanovej distribúcie s radioaktivne značeným kalcipotriolom alebo betamethason dipropionátom preukázali, že ledviny a pečeň majú najvyššiu úroveň radioaktivity.*

Navržený text je shodný so súčasným súhrnom údajov o prípravku schváleným postupom vzájomného uznávania okrem nasledujúcich:

Jak je nastínené v bode 4.4, informácie o farmakokinetických výsledkoch z klinickej štúdie MBL 0404 FR boli začlenené takto: „*Kalcipotriol a betamethason dipropionát boli pod dolnou hranicou kvantifikácie vo všetkých krvných vzorkách 34 pacientov liečených po dobu 4 alebo 8 týždňov prípravkom Daivobet masť a Daivobet masť na rozsiahly psoriázu zahŕňajúci telo a vlasovú časť hlavy. Jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betamethason dipropionátu boli kvantifikovateľné u niektorých pacientov.*“

Znenie vnútroštátnych súhrnů údajů o přípravku několika členských států se ve velké míře odrazilo v souhrnu údajů o přípravku schváleném postupem vzájemného uznávání.

Souhrn údajů o přípravku byl ve třech členských státech obecnější a nezahrnoval žádné výsledky studií. Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci poskytl klinickým lékařům konkrétnější informace o dostupných farmakokinetických údajích.

Jeden souhrn údajů o přípravku nezahrnoval informace o možnosti zvýšeného vstřebávání lokálních steroidů pod okluzivními obvazy. Průnik skrze stratum corneum je pod okluzí zvýšen, takže doplnění této informace upozorní klinické lékaře na tuto možnost.

Výbor CHMP shledal návrh držitele rozhodnutí o registraci jako vhodný a přijatelný a schválil sjednocené znění tohoto bodu.

## **Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Sjednocený text navržený držitelem rozhodnutí o registraci byl v souladu se souhrnem údajů o přípravku schváleným postupem vzájemného uznávání. V řadě členských států byl však zařazen alternativní text vycházející z výsledků vnútroštátních postupů. Tento text byl původně navržen držitelem rozhodnutí o registraci jako součást změny typu II k aktualizaci souhrnu údajů o přípravku vycházejícího z výsledků dvou neklinických studií, studie kancerogenity a studie foto(ko)kancerogenity.

Výbor CHMP poznamenal, že podle Pokynů k souhrnu údajů o přípravku by zjištění neklinických zkoušek, studie kancerogenity a foto(ko)kancerogenity měly být popsány v krátkých a kvalitativních sděleních.

Držitel rozhodnutí o registraci odpověděl, že dává přednost podrobnějšímu popisu zkoušek, protože jejich výsledky ukazují zkrácení času potřebného k tomu, aby UV záření vyvolalo vznik kožních nádorů u myších samců. Srovnatelné nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích pozorovány.

Tato informace byla nicméně pro osobu předepisující přípravek považována za významnou, pokud jde o rozpoznání bezpečnostního profilu přípravku Daivobet mast a podporu preventivních opatření, která jsou zahrnuta v jiných příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku, jako například v bodu 4.4.

Výbor CHMP nepovažoval poskytnutí podrobných informací o studii fotokancerogenity za nezbytné a schválil následující znění textu: „*Studie foto(ko)kancerogenity u myši naznačují, že kalcipotriol může zvýšit účinek UV záření na vznik kožních nádorů.*“

## DAIVOBET GEL

Nebylo zapotřebí provést významné změny v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Daivobet gel v souvislosti s přijetím souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Daivobet mast (MRP).

### **Bod 4.8 – Nežádoucí účinky**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocený text v souladu se souhrnem údajů o přípravku schváleným decentralizovaným postupem s určitými změnami. Text „*vliv na metabolickou kontrolu diabetu mellitu*“ byl přiřazen k nežádoucím účinkům betamethason dipropionátu, jak je již uvedeno v bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku schváleného decentralizovaným postupem.

Výbor shledal navržené změny jako vhodné a přijatelné.

### **Modul kvality**

Modul kvality pro přípravek Daivobet mast byl rovněž hodnocen a jeho sjednocení bylo výborem CHMP schváleno. Sjednocení modulu kvality bylo požadováno držitelem rozhodnutí o registraci na počátku tohoto postupu předložení záležitosti k posouzení.

## **Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích**

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení žádosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích,
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse ve výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Daivobet a souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Poznámka: Toto SPC, označení na obalu a příbalová informace je verze platná v době rozhodnutí Komise.**

**Po rozhodnutí Komise kompetentní autority členského státu ve spojení s referenčním členským státem zaktualizují informace přípravku, jak je požadováno. Proto toto SPC, označení na obalu a příbalová informace nemusí nutně představovat aktuální text.**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daivobet a související názvy (viz Příloha I) 50 mikrogramů/0,5 mg/g mast  
[Viz Příloha I – bude doplněno zvláště u jednotlivých zemí]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako calcipotriolum monohydricum) a 0,5 mg betamethasonum (jako betamethasoni dipropionas).  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Mast.  
Téměř bílá až žlutá mast.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Topická léčba trvalých ložisek psoriasis vulgaris reagujících na topickou terapii u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Daivobet mast se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučená doba léčby je 4 týdny. Existují zkušenosti s opakujícími se léčebnými kúrami Daivobetu po dobu až 52 týdnů. Pokud je po 4 týdnech nutné v léčbě pokračovat, nebo s ní znovu začít, měla by léčba pokračovat až po lékařské kontrole a pod pravidelným lékařským dohledem.

Při používání léčivých přípravků s obsahem calcipotriolu nemá maximální denní dávka přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla léčená léčivými přípravky s obsahem calcipotriolu nemá být větší než 30% (viz bod 4.4).

#### Zvláštní skupina populace

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

Bezpečnost a účinnost masti Daivobet u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo těžkými poruchami jaterní činnosti nebyla hodnocena.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost masti Daivobet u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Žádné relevantní údaje nejsou k dispozici.

#### Způsob podání

Daivobet mast se nanáší na postižené místo. V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci masti Daivobet sprchovat nebo koupat.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Daivobet mast je kontraindikována u erythrodermické, exfoliativní a pustulózní psoriázy.

Pro obsah kalcipotriolu je Daivobet mast kontraindikována u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku.

Pro obsah kortikosteroidu je Daivobet mast kontraindikována při následujících stavech: virové (např. herpes nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy nebo syfilis, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány, perianální a genitální pruritus.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Účinky na endokrinní systém

Daivobet mast obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. I během topické léčby kortikosteroidy se kvůli systémové absorpci mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou obvyklé u systémové léčby kortikosteroidy, jako jsou suprese kůry nadledvin anebo ovlivnění metabolické stability diabetes mellitus.

Je nutno se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů. Kvůli zvýšení systémové absorpce kortikosteroidů (viz bod 4.8) je nutné se vyhnout aplikaci na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů.

Ve studii u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu i na těle, kteří užívali současně vysoké dávky přípravků Daivobet gel (do kapilicia) a vysoké dávky přípravku Daivobet mast (na tělo), se projevilo po 4 týdnech léčby u 5 z 32 pacientů hraniční snížení kortizolové odpovědi na podání adrenokortikotropního hormonu (ACTH) (viz bod 5.1).

#### Účinky na metabolismus vápníku

Kvůli obsahu kalcipotriolu se může při překročení maximální denní dávky (15 g) vyskytnout hyperkalcémie. Po přerušení léčby se sérový vápník rychle normalizuje. Při dodržování doporučení pro kalcipotriol je riziko hyperkalcémie minimální. Je nutno se vyhnout léčbě plochy větší než 30% povrchu těla (viz bod 4.2).

#### Místní nežádoucí účinky

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Léčivý přípravek by v těchto oblastech neměl být používán. Pacient musí být poučen o správném použití léčivého přípravku, aby se vyhýbal aplikaci a náhodnému přenosu na obličej, do úst a do očí. Aby se zabránilo náhodnému zanesení do těchto míst, je nutné si po každé aplikaci umýt ruce.

#### Souběžné infekce kůže

Když jsou léze sekundárně infikovány, je nutno je léčit antimikrobiálně. Zhorší-li se však infekce, léčbu kortikosteroidy je nutno ukončit.

#### Přerušení léčby

Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Po přerušení léčby má proto pokračovat lékařský dohled.

#### Dlouhodobé použití



Při dlouhodobé léčbě je zvýšené riziko místních a systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V případě nežádoucích účinků spojovaných s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

#### Nehodnocené použití

Neexistují zkušenosti s použitím masti Daivobet v případě kapkovité psoriázy.

#### Souběžná léčba a expozice UV záření

Neexistuje žádná zkušenost s použitím tohoto léčivého přípravku na pokožce hlavy.

Daivobet mast na psoriatické léze na těle byla použita v kombinaci s gelem Daivobet na psoriatické léze ve kštici, ale neexistují žádné zkušenosti s kombinací přípravku Daivobet s dalšími topickými antipsoriatickými léčivými přípravky na stejném léčeném místě, jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově nebo současně s fototerapií.

Během léčby přípravkem Daivobet mast se doporučuje lékařům, aby pacientům poradili vyhýbat se nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Topický kalcipotriol se má používat s UV zářením pouze v případě, že lékař ve spolupráci s pacientem rozhodne, že potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 5.3).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

O použití přípravku Daivobet mast u těhotných žen není dostatek údajů. Studie s glukokortikoidy na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií neodhalila vrozené anomálie u dětí narozených ženám léčeným kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se Daivobet mast může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko.

#### Kojení

Betamethason přechází do mateřského mléka, nicméně riziko nežádoucích účinků u dítěte se při terapeutických dávkách zdá být nepravděpodobné. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou žádné údaje. Při předepisování přípravku Daivobet mast kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka by měla být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Daivobet mast na pokožku prsou.

#### Fertilita

Studie účinku perorálního podávání kalcipotriolu nebo betamethasoni dipropionas potkanům neprokázaly poškození samčí či samičí fertility.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Daivobet nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinické studie týkající se masti Daivobet se zatím zúčastnilo více než 2.500 pacientů a vyplynulo z ní, že u cca 10% pacientů lze očekávat nezávažné nežádoucí účinky.

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a především se jedná o různé kožní reakce, jako je vyrážka, pruritus či pocit pálení. Vzácně byla hlášena pustulózní lupénka. Rebound efekt po ukončení léčby byl zaznamenán, ale frekvence jeho výskytu není známa.

Na základě údajů získaných z klinických studií a po uvedení přípravku na trh uvádíme u masti Daivobet tyto nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v souladu s klasifikací MedDRA System Organ Class a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny v pořadí podle četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Ke klasifikaci frekvence výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté	>1/10
Časté	>1/100 až <1/10
Méně časté	>1/1 000 až <1/100
Vzácné	>1/10 000 až <1/1000
Velmi vzácné	<1/10 000
Není známo (nelze posoudit na základě dostupných dat)	

<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Časté	Pruritus Vyrážka Pocit pálení na kůži
Méně časté	Exacerbace psoriázy Kožní bolest nebo podráždění Folikulitida Dermatitida Erythema Změny pigmentace v místě aplikace
Vzácné	Pustulózní psoriáza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Není známo	Rebound efekt – více viz část 4.4

Následující nežádoucí účinky jsou považovány za související s farmakologickou třídou kalcipotriolu, a respektive betamethasonu.:

#### Kalcipotriol

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě aplikace, pruritus, iritaci kůže, pocit pálení a píchání, suchou kůži, erytém, exantém, dermatitidu, ekzém, zhoršení psoriázy, fotosenzitivitu a reakce z přecitlivělosti včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému.

Po lokální aplikaci se mohou velmi vzácně rozvinout systémové účinky způsobující hyperkalcémii nebo hyperkalcérii, (viz. bod 4.4).

#### Betamethason (jako dipropionas)

Po topickém podání, zejména při dlouhodobé aplikaci, se mohou vyskytnout lokální reakce včetně atrofie kůže, telelangiectázií, strií, folikulitidy, hypertrichózy, periorální dermatitidy, alergické kontaktní

dermatitidy, depigmentace a koloidních milií. Při léčbě psoriázy existuje riziko vzniku generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové reakce po topickém použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být vážné. Zejména po dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, dopady na metabolickou kontrolu diabetes mellitus a zvýšení nitroočního tlaku. Systémové reakce se vyskytují častěji při podání pod okluzi (plastová fólie, kožní záhyby), při podání na velké plochy a během dlouhodobé léčby (viz. bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Používání vyšších než doporučených dávek může způsobit zvýšení hladiny sérového kalcia, které by se mělo rychle upravit po přerušení léčby.

Rozsáhlé dlouhodobé používání topických kortikosteroidů může potlačit hypofýzo-nadledvinové funkce, což vede k sekundární insuficienci nadledvin, která je obvykle reverzibilní. V těchto případech je indikována symptomatická léčba.

V případě chronické toxicity se musí léčba kortikosteroidy ukončovat postupně.

Bylo hlášeno, že u jednoho pacienta s rozsáhlou psoriatickou erythrodermií, nesprávně léčeného 240 g přípravku Daivobet mast týdně (odpovídá denní dávce cca 34 g) po dobu 5 měsíců (maximální doporučená denní dávka je 15g), se rozvinul Cushingův syndrom a po náhlém přerušení léčby pustulózní psoriáza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika. Jiná antipsoriatika k lokální aplikaci, Kalcipotriol, kombinace. ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamínu D. Údaje získané in vitro ukazují, že kalcipotriol indukuje diferenciaci a potlačuje proliferaci keratinocytů. Tento efekt představuje základní mechanismus jeho účinku v léčbě psoriázy.

Stejně jako ostatní topické kortikosteroidy má betamethasoni dipropionas protizánětlivé, antipruriginózní, vasokonstrikční a imunosupresivní účinky, ovšem bez léčení příčin onemocnění. Vyššího účinku lze dosáhnout okluzí kvůli zvýšené penetraci přes stratum corneum. Tím se ale zároveň zvyšuje výskyt nežádoucích účinků. Všeobecně je mechanismus protizánětlivé aktivity topických steroidů nejasný.

Studie bezpečnosti u 634 psoriatických pacientů zkoumala opakované léčení přípravkem Daivobet mast používaným 1x denně podle potřeby, buď samostatně nebo střídavě s přípravkem Daivonex po dobu 52 týdnů, v porovnání s používáním samotného přípravku Daivonex po dobu 48 týdnů po iniciální léčbě přípravkem Daivobet mast. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 21,7% pacientů ve skupině Daivobet mast, 29,6% ve skupině střídající Daivobet mast/Daivonex a 37,9% ve skupině Daivonex. Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u více než 2% pacientů z Daivobet mast skupiny, bylo svědění (5,8%) a psoriáza (5,3%). Nežádoucí účinky pravděpodobně souvisící s dlouhodobým používáním kortikosteroidu (např. kožní atrofie, folikulitida, depigmentace, furunkl a purpura) byly hlášeny u 4,8% pacientů ve skupině Daivobet mast, 2,8% ve skupině střídající Daivobet mast/Daivonex a 2,9% ve skupině Daivonex.

Odpověď nadledvin na ACTH byla stanovena měřením hladiny sérového kortizolu u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu a na těle, kteří používali kombinaci přípravků Daivobet gel a Daivobet mast v dávce do 106 g týdně. Hraniční snížení kortizolu po 30 minutách po podání ACTH bylo pozorováno u 5 z 32 pacientů (15,6%) po 4 týdnech léčby a u 2 z 11 pacientů (18,2%), u nichž léčba trvala 8 týdnů. Ve všech

případech se sérové hladiny kortizolu znormalizovaly do 60 minut po podání ACTH. U sledovaných pacientů nebyly zaznamenány změny v metabolismu vápníku. Z hlediska suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadleviny tato studie přináší určitý důkaz, že velmi vysoké dávky gelu i masti Daivobet mohou mít mírný vliv na tuto osu

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické studie s radioaktivně značenou mastí naznačují, že systémová absorpce kalcipotriolu a betamethasonu z přípravku Daivobet mast je méně než 1% dávky (2,5 g) při aplikaci na zdravou kůži (625 cm<sup>2</sup>) za 12 hodin. Aplikace na psoriatická ložiska a pod okluzivní obvazy může zvýšit absorpci topických kortikosteroidů. Absorpce poškozenou kůží je cca 24%.

Po systémové expozici jsou obě léčivé látky – kalcipotriolum a betamethasoni dipropionas – rychle a ve velkém rozsahu metabolizovány. Vazba na proteiny je cca. 64%. Plazmatický eliminační poločas po intravenózní aplikaci je 5-6 hodin. Vzhledem k ukládání v kůži se počítá eliminace po dermální aplikaci v řádu dnů. Betamethason je metabolizován především v játrech, ale také v ledvinách na glukuronid a sulfátové estery. Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkani a miniprasátka), kdežto u betamethasoni dipropionas je to moč (potkani a myši). u potkanů ukázaly studie tkáňové distribuce s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethasoni dipropionas, že ledviny a játra mají nejvyšší hodnoty radioaktivity.

Ve všech vzorcích krve 34 pacientů, u kterých byla po dobu 4 nebo 8 týdnů léčena rozsáhlá psoriáza postihující tělo a kapilicium současně přípravky Daivobet gel anebo Daivobet mast, byly kalcipotriol a betamethasoni dipropionas pod dolní hranici měřitelnosti. U některých pacientů byl měřitelný jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betamethasoni dipropionas.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy u zvířat vykazovaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, malformace kostry). Ve všech studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla zjištěná prodloužená březost a prodloužený a těžký porod. Navíc byl pozorován pokles přežívání potomstva, snížení tělesné hmotnost a nižší přírůstek tělesné hmotnosti. Nedošlo k žádnému snížení plodnosti. Význam pro člověka není znám.

Studie dermální kancerogenity kalcipotriolu u myší neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie foto(ko)kancerogenity na myších naznačují, že kalcipotriol může posílit účinek UV záření na tvorbu kožních nádorů.

U betamethasonu ani dipropionátu nebyly provedeny žádné studie kancerogenity nebo fotokancerogenity.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

tekutý parafin  
stearopolyoxypropylenglykol 1125  
 tokoferol alfa  
 bílá vazelína

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření: 1 rok.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Zatavená Al tuba s vnitřní ochrannou vrstvou, plastový šroubovací uzávěr.

Velikost tub: 3 (vzorek), 15, 30, 60, 100 a 120 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci výrobku**

Nejsou žádné zvláštní instrukce.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[Doplní se národní údaje.]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se národní údaje.]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplní se národní údaje.]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách: {název členského státu / agentury}

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daivobet a související názvy (viz Příloha I) 50 mikrogramů/0,5 mg/g gelu  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako calcipotriolum monohydricum) a 0,5 mg betamethasonum (jako betamethasoni dipropionas).

Pomocná látka: 160 mikrogramů butylovaného hydroxytoluenu/g gelu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Téměř čirý, bezbarvý až slabě krémově bílý gel.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Topická léčba psoriázy v kapiliciu (kštici) u dospělých. Lokální léčba lehkých až středně závažných ložisek psoriasis vulgaris na těle u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Daivobet gel se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučovaná délka léčby jsou 4 týdny v kapiliciu a 8 týdnů na místech mimo kapiliciu. Pokud je nutné pokračovat v léčbě nebo s ní znovu začít po této době, měla by léčba pokračovat až po lékařském přezkoumání a pod pravidelným lékařským dohledem.

Při používání léčivých přípravků s obsahem calcipotriolu nemá maximální denní dávka přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla léčená léčivými přípravky s obsahem calcipotriolu nemá být větší než 30% (viz bod 4.4).

#### *Při použití v kapiliciu*

Přípravkem Daivobet gel je možné léčit všechna postižená místa v kapiliciu. Na léčbu psoriázy v kapiliciu obvykle postačuje množství mezi 1 g až 4 g denně (4 g odpovídají jedné čajové lžičce).

#### Zvláštní skupina populace

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

Bezpečnost a účinnost gelu Daivobet u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo těžkými poruchami jaterní činnosti nebyla hodnocena.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost gelu Daivobet u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

#### Způsob podání

Před použitím má být lahvička protřepána a poté Daivobet gel nanesen na postiženou oblast. Daivobet gel se nemá aplikovat přímo na obličej nebo oči. Po použití je třeba si umýt ruce. V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci gelu Daivobet sprchovat nebo koupat, v případě použití v kapiliciu se nedoporučuje si hned mýt vlasy. Daivobet gel by měl na pokožce zůstat během noci nebo během dne.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Daivobet gel je kontraindikován u erytrodermické, exfoliativní a pustulózní psoriázy.

Kvůli obsaženému kalcipotriolu je Daivobet gel kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku.

Kvůli obsaženému kortikosteroidu je Daivobet gel kontraindikován při následujících stavech: virové (např. herpes nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy nebo syfilis, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány, perianální a genitální pruritus.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky na endokrinní systém

Daivobet gel obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. I během topické léčby kortikosteroidy se kvůli systémové absorpci mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou obvyklé u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin anebo ovlivnění metabolické stability diabetes mellitus. Je nutno se vyvarovat aplikace pod okluzivní obvaz, jelikož to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů. Je třeba se vyhnout aplikaci na velké ploše poškozené kůže nebo sliznici či v kožních záhybech, protože to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Ve studii provedené u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu i na těle, kteří užívali současně vysoké dávky přípravků Daivobet gel (do kapilicia) a vysoké dávky přípravku Daivobet mast (na tělo), se projevilo po 4 týdnech léčby u 5 z 32 pacientů hraniční snížení kortizolové odpovědi na podání adrenokortikotropního hormonu (ACTH) (viz bod 5.1).

#### Účinky na metabolismus vápníku

Kvůli obsahu kalcipotriolu se může při překročení maximální denní dávky (15 g) vyskytnout hyperkalcémie. Po přerušení léčby se sérový vápník rychle normalizuje. v případě dodržování doporučení pro kalcipotriol je riziko hyperkalcémie minimální.

Je nutno se vyhnout léčbě plochy větší než 30% povrchu těla (viz bod 4.2).

#### Místní nežádoucí účinky

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Léčivý přípravek by v těchto oblastech neměl být používán. Při náhodném nanesení přípravku do oblasti obličeje, nebo při náhodné aplikaci do očí nebo spojivek byly pozorovány méně časté místní nežádoucí reakce (jako podráždění očí nebo podráždění kůže v obličeji) (viz body 4.8 a 5.1). Pacient musí být poučen o správném použití léčivého přípravku, aby se vyvaroval aplikace a náhodnému přenosu na obličej, do úst a do očí. Aby se zabránilo náhodnému zanesení do těchto míst, je nutné si po každé aplikaci umýt ruce.

### Souběžné infekce kůže

Když jsou léze sekundárně infikovány, je nutno je léčit antimikrobiálně. Zhorší-li se však infekce, léčbu kortikosteroidy je nutno ukončit.

### Přerušení léčby

Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu . Po přerušení léčby má proto pokračovat lékařský dohled.

### Dlouhodobé použití

Při dlouhodobé léčbě existuje zvýšené riziko místních a systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V případě nežádoucích účinků spojených s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

### Nehodnocené použití

Neexistují zkušenosti s použitím gelu Daivobet v případě kapkovité psoriázy.

### Současná léčba a expozice UV záření

Daivobet mast na psoriatické léze na těle byla použita v kombinaci s gelem Daivobet na psoriatické léze ve kštici, ale neexistují žádné zkušenosti s kombinací přípravku Daivobet s dalšími topickými antipsoriatickými léčivými přípravky na stejném léčeném místě , jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově nebo současně s fototerapií.

Během léčby přípravkem Daivobet gel se doporučuje lékařům, aby pacientům poradili vyhýbat se nadměrnému vystavování přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Topický kalcipotriol se má používat s UV zářením pouze v případě, že lékař ve spolupráci s pacientem rozhodne, že potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 5.3).

### Nežádoucí reakce na pomocnou látku

Daivobet gel obsahuje butylovaný hydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O použití přípravku Daivobet gel u těhotných žen není dostatek údajů. Studie s glukokortikoidy na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií neodhalila vrozené anomálie u dětí narozených ženám léčeným kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se Daivobet gel může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko.

### Kojení

Betamethason přechází do mateřského mléka, nicméně riziko nežádoucích účinků u dítěte se při terapeutických dávkách zdá být nepravděpodobné. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou žádné údaje. Při předepisování přípravku Daivobet gel kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka by měla být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Daivobet na pokožku prsou .

### Plodnost



Studie účinku perorálního podávání kalcipotriolu nebo betamethasoni dipropionas potkanům neprokázaly poškození samčí či samičí fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Daivobet nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie týkající se gelu Daivobet zatím se zúčastnilo více než 4.700 pacientů, z nichž více než 2.100 bylo léčeno gelem Daivobet. Přibližně u 8% pacientů léčených gelem Daivobet se objevily nezávažné nežádoucí účinky.

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a především se jedná o různé kožní reakce, přičemž pruritus se objevuje nejčastěji.

Na základě údajů získaných z klinických studií a po uvedení přípravku na trh uvádíme u gelu Daivobet tyto nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v souladu s klasifikací MedDRA System Organ Class a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny v pořadí podle četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Ke klasifikaci frekvence výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté  $\geq 1 / 10$

Časté  $\geq 1 / 100$  až  $<1 / 10$

Méně časté  $\geq 1 / 1,000$  až  $<1 / 100$

Vzácné  $\geq 1 / 10,000$  až  $<1 / 1,000$

Velmi vzácné  $<1 / 10,000$

Není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů)

<b>Oční poruchy</b>	
Méně časté	Podráždění očí
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Časté	Pruritus
Méně časté	Exacerbace psoriázy Pocit pálení kůže Kožní bolest nebo podráždění Folikulitida Dermatitida Erythema Akné Suchá kůže Vyrážka Pustulózní vyrážka

Následující nežádoucí účinky jsou považovány za související s farmakologickou třídou kalcipotriolu, respektive betamethasonu:

#### Kalcipotriol

Mezi jeho nežádoucí účinky patří reakce v místě aplikace, svědění, podráždění, pocit pálení a píchání, suchá kůže, erytém, vyrážka, dermatitida, ekzém, zhoršení lupénky, fotosenzitivní a hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a otoku tváře.

Po lokální aplikaci se mohou velmi vzácně objevit systémové účinky a způsobit hyperkalcémii nebo hyperkalciurii (viz. bod 4.4.).

#### Betamethason (jako dipropionas)

Po lokální aplikaci se mohou objevit zejména při dlouhodobém používání lokální reakce včetně atrofie kůže, teleangiektázií, strií, folikulitidy, hypertrichózy, periorální dermatitidy, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milií. Při léčbě psoriázy existuje riziko vzniku generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové reakce v důsledku lokálního použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné. Zejména po dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, dopady na metabolickou kontrolu diabetes mellitus a zvýšení nitroočního tlaku. Systémové reakce se vyskytují častěji při podání pod okluzi (plastová fólie, kožní záhyby), aplikaci na velkých plochách a při dlouhodobé léčbě (viz. bod 4.4.).

## 4.9 Předávkování

Používání vyšších než doporučených dávek může způsobit zvýšení hladiny sérového kalcia, které by se mělo rychle upravit po přerušení léčby.

Rozsáhlé dlouhodobé používání topických kortikosteroidů může potlačit hypofýzo-nadledvinové funkce, což vede k sekundární insuficienci nadledvin, která je obvykle reverzibilní. V těchto případech je indikována symptomatická léčba.

V případě chronické toxicity se musí léčba kortikosteroidy ukončovat postupně.

Je znám případ pacienta s rozsáhlou psoriatickou erythrodermií, nesprávně léčeného 240 g přípravku Daivobet mast týdně (odpovídá denní dávce cca 34 g) po dobu 5 měsíců (maximální doporučená denní dávka je 15g), u něhož se rozvinul Cushingův syndrom a po náhlém přerušení léčby pustulózní psoriáza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika. Jiná antipsoriatika k lokální aplikaci, Kalcipotriol, kombinace. ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamínu D. Údaje získané in vitro ukazují, že kalcipotriol indukuje diferenciaci a potlačuje proliferaci keratinocytů. Tento efekt představuje základní mechanismus jeho účinku v léčbě psoriázy.

Stejně jako ostatní topické kortikosteroidy má betamethasoni dipropionas protizánětlivé, antipruriginózní, vasokonstrikční a imunosupresivní účinky, ovšem bez léčení příčin onemocnění. Vyššího účinku lze dosáhnout okluzí díky zvýšené penetraci přes stratum corneum. Tím se ale zároveň zvyšuje výskyt nežádoucích účinků. Všeobecně je mechanismus protizánětlivé aktivity topických steroidů nejasný.

Odpověď nadledvin na ACTH byla stanovena měřením hladiny sérového kortizolu u pacientů s rozsáhlou psoriázou v kapiliciu a na těle, kteří používali kombinaci přípravků Daivobet gel a Daivobet mast v dávce do 106 g týdně. Hraniční snížení kortizolu po 30 minutách po podání ACTH bylo pozorováno u 5 z 32

pacientů (15,6%) po 4 týdnech léčby a u 2 z 11 pacientů (18,2%), u nichž léčba trvala 8 týdnů. Ve všech případech se sérové hladiny kortizolu znormalizovaly do 60 minut po podání ACTH. U sledovaných pacientů nebyly zaznamenány změny v metabolismu vápníku. Z hlediska suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny tato studie přináší určitý důkaz, že velmi vysoké dávky gelu i masti Daivobet mohou mít mírný vliv na tuto osu.

Účinnost přípravku Daivobet gel podávaného jednou denně byla zjišťována ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, 8-týdenních klinických studiích, zahrnujících celkem více než 2 900 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším mírné závažnosti podle IGA (Investigator's Global Assessment of disease severity - Celkové hodnocení závažnosti onemocnění zkoušejícím). Porovnávaly se betamethasoni dipropionas v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a (v jedné ze studií) v samotném gelovém vehikulu, při aplikaci jednou denně. Výsledky primárního kritéria odpovědi (nepřítomné anebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že Daivobet gel byl statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčivé přípravky. Hodnocení rychlosti nástupu založené na podobných údajích ze 2. týdne rovněž ukázaly, že Daivobet gel je statisticky významně účinnější než ostatní porovnávané léčby.

% pacientů s nepřítomnými anebo velmi mírnými projevy onemocnění	Daivobet gel (n=1,108)	Betamethasoni dipropionas (n=1,118)	Kalcipotriol (n=558)	gelové vehikulum (n=136)
2. týden	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
8. týden	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (P<0.001)

Účinnost přípravku Daivobet gel podávaného jednou denně na místa mimo kapilicium byla zjišťována ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, 8-týdenních klinických studiích, zahrnujících celkem 296 pacientů s psoriázou vulgaris mírné nebo střední závažnosti podle IGA. Porovnávaly se betamethasoni dipropionas v gelovém vehikulu, kalcipotriol v gelovém vehikulu a samotné gelové vehikulum, při aplikaci jednou denně. Primárním kritériem odpovědi bylo podle IGA "kontrolované onemocnění" ve 4. a v 8. týdnu. Kontrolované onemocnění bylo definováno jako "čisté" nebo "minimální onemocnění" u pacientů se středně závažným onemocněním na počátku nebo "čisté" u pacientů s mírným onemocněním na počátku. Procentuální změna v PASI (Psoriasis Severity and Area index-Závažnost psoriázy a index rozsahu) od počátku do 4. týdne a do 8. týdne byla sekundárním kritériem odpovědi.

% pacientů s kontrolovaným onemocněním	Daivobet gel (n=126)	betamethasoni dipropionas (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
8. týden	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (P<0.05)

Průměrná procentuální redukce v PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	betamethasoni dipropionas (n=68)	Kalcipotriol (n=67)	gelové vehikulum (n=35)
4. týden	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>
8. týden	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> Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (P<0,05)

Jiná randomizovaná, pro zkoušejícího zaslepená klinická studie, která zahrnovala 312 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším střední závažnosti podle IGA, zkoumala účinnost přípravku Daivobet gel jednou denně v porovnání s přípravkem Daivonex Scalp dvakrát denně po dobu 8 týdnů. Výsledky pro kritérium primární odpovědi (nepřítomné anebo velmi mírné projevy onemocnění v 8. týdnu podle IGA) ukázaly, že Daivobet gel byl statisticky významně účinnější než roztok Daivonex Scalp.

% pacientů s nepřítomnými anebo velmi mírnými projevy onemocnění	Daivobet gel (n=207)	Daivonex Scalp roztok (n=105)
8. týden	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statisticky významně méně účinný než Daivobet gel (P<0,001)

Randomizovaná, dvojitě-zaslepená dlouhodobá klinická studie, zahrnující 873 pacientů s psoriázou v kapiliciu přinejmenším střední závažnosti (podle IGA) zkoumala použití přípravku Daivobet gel ve srovnání s kalcipotriolem v gelovém vehikulu. Oba přípravky byly podávány jednou denně, přerušované podle potřeby, po dobu 52 týdnů. Nežádoucí účinky případně související s dlouhodobým používáním kortikosteroidů v kapiliciu byly zjišťovány nezávislou, zaslepenou skupinou dermatologů. Mezi léčenými skupinami nebyly významné rozdíly v procentech pacientů udávajících tyto nežádoucí účinky (2,6% ve skupině Daivobet gel a 3,0% ve skupině kalcipotriolu; P=0,73). Nebyly zaznamenány žádné případy atrofie kůže.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U potkanů a miniprasátek je systémová expozice kalcipotriolu a betamethasoni dipropionas z topicky aplikovaného přípravku Daivobet gel srovnatelná s přípravkem Daivobet mast. Klinické studie s radioaktivně značenou masťou naznačují, že systémová absorpce kalcipotriolu a betamethazonu z přípravku Daivobet mast je méně než 1% dávky (2,5 g) při aplikaci na zdravou kůži (625 cm<sup>2</sup>) za 12 hodin. Aplikace na psoriatická ložiska a pod okluzivní obvazy může zvýšit absorpci topických kortikosteroidů. Absorpce poškozenou kůží je cca 24%.

Po systémové expozici jsou obě léčivé látky – kalcipotriol a betamethasoni dipropionas – rychle a ve velkém rozsahu metabolizovány. Vazba na proteiny je cca. 64%. Plazmatický eliminační poločas po intravenózní aplikaci je 5-6 hodin. Vzhledem k ukládání v kůži se počítá eliminace po dermální aplikaci v řádu dnů. Betamethason je metabolizován především v játrech, ale také v ledvinách na glukuronid a sulfátové estery. Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkani a miniprasátka), kdežto u betamethasoni dipropionas je to moč (potkani a myši). u potkanů ukázaly studie tkáňové distribuce s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethasoni dipropionas, že ledviny a játra vykazují nejvyšší hodnoty radioaktivity.

Ve všech vzorcích krve 34 pacientů, u kterých byla po dobu 4 nebo 8 týdnů léčena rozsáhlá psoriáza postihující tělo a kapiliciu současně přípravky Daivobet gel anebo Daivobet mast, byly kalcipotriol a betamethasoni dipropionas pod dolní hranici měřitelnosti. U některých pacientů byl měřitelný jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betamethasoni dipropionas.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy u zvířat vykazovaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, malformace kostry). Ve všech studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla

zjištěná prodloužená březost a prodloužený a těžký porod. Navíc byl pozorován pokles přežívání potomstva, snížení tělesné hmotnosti a nižší přírůstek tělesné hmotnosti. Nedošlo k žádnému snížení plodnosti. Význam pro člověka není znám.

Studie dermální kancerogenity kalcipotriolu u myši neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie foto(ko)kancerogenity na myších naznačují, že kalcipotriol může posílit účinek UV záření na tvorbu kožních nádorů.

S betamethasoni dipropionas nebyly provedeny žádné studie kancerogenity anebo fotokancerogenity.

Daivobet gel způsobil mírnou až středně závažnou iritaci kůže a mírné přechodné podráždění očí ve studii lokální snášenlivosti u králíků.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Tekutý parafin  
Stearopolyoxypropylenglykol 1125  
Hydrogenovaný ricinový olej  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Tokoferol alfa

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být míšen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření: 3 měsíce.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Chraňte před chladem. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

HDPE lahvička s LDPE nanášecí vložkou a HDPE šroubovacím uzávěrem. Lahvičky jsou uloženy v krabicích.

Velikosti balení: 15, 30, 60 a 2 x 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci výrobku**

Veškerý nepoužitý lékařský přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I –doplň se národní údaje]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[ doplň se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[ doplň se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[ doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách: {název členského státu / agentury}

## OZNAČENÍ

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

**Daivobet mast tuba 15g, 30g, 60g, 100g nebo 120g**

Text na vnějším obalu (krabička) a vnitřním obalu (tuba) je stejný, vyjma případů, ve kterých je vyznačeno, co platí pro krabičku a co pro tubu.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

[doplň se národní údaje]

Daivobet a související názvy (viz Příloha) 50 mikrogramů/0,5 mg/g mast

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

calcipotriolum + betamethasonum

### 2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg betamethasonum (jako dipropionas).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Tekutý parafín, tokoferol alfa, stearopolyoxypropylenglykol 1125, bílá vazelína

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

Velikosti balení:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Kožní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ



Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Krabička: Doba použitelnosti po prvním otevření: 1 rok

Krabička: Datum otevření: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

[doplň se národní údaje]

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[doplň se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička pro velikosti balení 15g, 30g, 60g, 100g nebo 120g:

[doplň se národní údaje]

Daivobet 50 mikrogramů/0,5 mg/g mast

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**Daivobet mast tuba 3g**

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

[doplň se národní údaje]

Daivobet a související názvy (viz Příloha I) 50 mikrogramů/0,5 mg/g mast

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

calcipotriolum / betamethason

### 2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg Betamethasonum (jako dipropionát).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Tekutý parafín, tokoferol alfa, stearopolyoxypropylenglykol 1125, bílá vazelína

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

Velikosti balení:

3 g

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Kožní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti po prvním otevření: 1 rok

Datum otevření: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

[doplní se národní údaje]

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Krabička pro velikost balení 3g:

[doplní se národní údaje]

Daivobet mast

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU, TUBA**

**Daivobet mast tuba 3 g**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

[doplň se národní údaje]

Daivobet a související názvy (viz Příloha I) 50 mikrogramů/0,5 mg/g mast

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

calcipotriolum + betamethason

Kožní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

[doplň se národní údaje]

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

**Daivobet gel v lahvičkách s obsahem 15 g, 30 g a 60 g**

Text na vnějším obalu (krabička) a vnitřním obalu (láhev) je stejný, vyjma případů, ve kterých je vyznačeno, co platí pro krabičku a co pro láhev.

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

[doplň se národní údaje]

Daivobet a související názvy (viz Příloha I) 50 mikrogramů/0,5 mg/g gelu

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

calcipotriolum / betamethason

### 2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg betamethasonum (jako dipropionát).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Tekutý parafín, stearopolyoxypropylenglykol 1125, hydrogenovaný ricinový olej, butylhydroxytoluen (E321), tokoferol alfa.

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Gel

Text na lahvičce:

15 g

30 g

60 g

Text na krabičce:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (platí pro balení s obsahem dvou 60 g lahví)

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím protřepejte láhev.

Nenanášejte přímo na obličej a do očí.  
Po použití si umyjte ruce.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Kožní podání.  
Pouze k zevnímu použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Text na lahvičce: Lot/EXP – viz dno lahve.  
Po prvním otevření: 3 měsíce.

Text na krabičce: Lot/EXP – viz dno krabičky.  
Po prvním otevření: 3 měsíce.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Chraňte před chladem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Text na lahvičce: Lot/EXP – viz dno lahve.

-

Text na krabičce: Lot/EXP – viz dno krabičky.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplní se národní údaje]

Text na krabičce: Daivobet gel



## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

**Daivobet a související názvy (viz Příloha I)**

**[viz Příloha I- doplň se národní údaje]**

**50 mikrogramů/0,5 mg/g**

**mast**

calcipotriolum/betamethasonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.**

- Ponechte si příbalovou informaci. Možná si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Daivobet a k čemu se používá?
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Daivobet používat
3. Jak se Daivobet používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se Daivobet používá
6. Další informace

### **1. CO JE DAIVOBET A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Daivobet mast se používá na kůži k léčbě lupénky ( psoriázy, psoriasis vulgaris) u dospělých. Psoriázu způsobuje příliš rychlé množení kožních buněk. To vede k zarudnutí, olupování a ztlustění kůže.

Daivobet mast obsahuje kalcipotriol a betamethason. Kalcipotriol pomáhá obnovit normální tvorbu kožních buněk a betamethason zmírňuje zánět.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DAIVOBET POUŽÍVAT**

**Nepoužívejte Daivobet**

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na kalcipotriol, betamethason nebo na kteroukoli další složku přípravku Daivobet
- máte-li potíže s hladinami vápníku ve svém organismu (zeptejte se svého lékaře)
- máte-li jiné typy psoriázy: jako jsou erythrodermická, exfoliativní a pustulózní (zeptejte se svého lékaře)

- Jelikož Daivobet obsahuje silný steroid, **NEPOUŽÍVEJTE** jej na kůži postiženou

- infekcemi způsobenými viry (např. opar nebo plané neštovice)
- infekcemi způsobenými plísněmi (např. atletická noha nebo jiné kožní mykózy)
- infekcemi způsobenými bakteriemi
- infekcemi způsobenými parazity (např. svrab)
- tuberkulózou (TBC) nebo syfilis
- periorální dermatitidou (červená vyrážka kolem rtů)
- ztenčením kůže, se sklonem ke snadnému poškození a rozšíření žilek a tvorbě strií

- ichthyózou (suchá kůže se šupinami podobnými rybím)
- akné (trudovitost)
- růžovkou (rosaceou) (náhlé a přechodné anebo trvalé začervenání kůže v obličejí)
- vředy nebo na poraněnou kůži
- svrbění anusu (řitní otvor) nebo genitálií (pohlavní orgány)

### **Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Daivobet je zapotřebí**

Dříve než začnete používat tento lék, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud:

- užíváte jiné léky s obsahem kortikosteroidů, jelikož může dojít k nežádoucím účinkům
- používáte-li tento lék již déle a chcete léčbu ukončit (jelikož může dojít ke zhoršení anebo opětovnému "vzplanutí" psoriázy, pokud jsou kortikosteroidy vysazeny náhle)
- máte-li diabetes mellitus (cukrovka), jelikož hladiny cukru/glukózy v krvi mohou být ovlivněny steroidy
- pokud se vaše kůže infikuje, jelikož může být nutné léčbu ukončit
- pokud trpíte formou psoriázy, která se nazývá kapkovitá
- trpíte-li závažným onemocněním jater nebo ledvin.

### Zvláštní upozornění

- vyhněte se používání více než na 30% těla nebo používání více než 15 gramů denně
- vyhněte se aplikaci přípravku pod koupací čepici, obvazy, nebo jiné krytí, jelikož to zvyšuje vstřebávání steroidu
- vyhněte se nanášení na rozsáhlé plochy poškozené kůže (třísla, podpaží, pod řadry), jelikož to zvyšuje vstřebávání steroidu
- vyhněte se nanášení na obličej nebo genitálie (sexuální orgány), jelikož jsou velmi citlivé na steroidy
- vyhněte se nadměrnému slunění, používání solária a jiných světelných terapií.

### **Děti**

Daivobet se nedoporučuje používat u dětí do 18 let.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Těhotenství a kojení**

Nepoužívejte Daivobet jste-li těhotná (nebo byste mohla být těhotná) nebo kojíte-li, pokud jste se na tom nedohodla se svým lékařem. V případě, že lékař souhlasil s kojením, buďte opatrná a neaplikujte přípravek Daivobet na prsa.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento lék by neměl ovlivnit vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. JAK SE DAIVOBET POUŽÍVÁ**

Vždy používejte Daivobet přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak nanášet Daivobet: Kožní podání.

### Návod ke správnému použití

- Nanášejte pouze na psoriázu a nenanášejte na místa mimo ložiska psoriázy (lupénky)

- Před prvním použitím masti sundejte víčko a zkontrolujte uzávěr, zda není tuba poškozená.
- K otevření uzávěru použijte hrot na spodní straně víčka.
- Vytlačte mast na čistý prst.
- Vtírejte mast **jemně** do kůže v místě postiženém psoriázou do té doby, než se většina masti vsákne do kůže.
- Neobvazujte, těsně nezakrývejte ani nezabalujte léčenou plochu kůže.
- Po každé aplikaci přípravku Daivobet je potřeba si důkladně umýt ruce (kromě použití masti k léčbě rukou). Tím předejdete náhodnému zanesení masti na jiná místa těla (zejména obličej, ústa a oči).
- Není třeba se znepokojovat, pokud se mast náhodou dostane na zdravou kůži v blízkosti psoriatické kůže, ovšem dostane-li se příliš daleko, otřete jej.
- V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci masti Daivobet sprchovat nebo koupat.
- Po nanesení masti se vyhněte kontaktu s tkaninami, které se lehce zamastí (např. hedvábí).

#### Doba léčby

- Používejte mast jednou denně. Může být pohodlnější používat mast večer.
- Doporučená doba léčby je 4 týdny, lékař může ale předepsat jinou dobu léčby.
- Lékař může rozhodnout o opakování léčby.
- Nepoužívejte více než 15 gramů během jednoho dne.

Používáte-li však jiné léky s obsahem kalcipotriolu, nesmí celkové množství léčivých přípravků obsahujících použitého kalcipotriol přesáhnout 15 gramů denně a léčená plocha nemá přesáhnout 30% celkové plochy povrchu těla.

#### **Co mohu očekávat, když používám Daivobet?**

Většina pacientů pozoruje viditelné výsledky po 2 týdnech, ačkoli se v této době psoriáza ještě úplně nevyhmizela.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Daivobet, než jste měl(a)**

Pokud jste použili více než 15 gramů v jednom dni, vyhledejte svého lékaře.

Nadměrné dlouhodobé používání přípravku Daivobet může způsobit problémy s hladinou vápníku v krvi, což se obvykle normalizuje po přerušení léčby.

Lékař může zvážit vyšetření krevních testů kvůli zjištění, zda-li použití přílišného množství masti nezpůsobilo problémy s hladinou vápníku v krvi.

Nadměrné dlouhodobé používání může též způsobit poruchu správné funkce nadledvin (nadledviny se nacházejí v blízkosti ledvin a vytvářejí hormony).

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Daivobet**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Daivobet**

Používání přípravku Daivobet se má ukončit podle pokynů lékaře. Může být nezbytné vysazovat přípravek postupně, zejména pokud jste jej užíval(a) delší dobu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Daivobet nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přibližně 1 z 10 pacientů může dojít k nežádoucím účinkům, nicméně většinou se jedná o reakce v místě, kde byla mast nanesena. Reakce jsou obvykle mírné a přechodné.

#### Závažné nežádoucí účinky

U Daivobetu byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky:

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- Zhoršení psoriázy. Pokud se psoriáza zhorší, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Vzácné (postihují méně než 1 z 1 000 osob)

- Může se objevit pustulózní psoriáza (červené plochy se žlutavými hnisavými puchýřky obvykle na rukou a nohou). Pokud si těchto příznaků všimnete, přestaňte používat Daivobet a sdělte to co nejdříve svému lékaři.

U některých závažných nežádoucích účinků je známo, že je způsobuje betamethason (silný steroid), jedna ze složek přípravku Daivobet. Vyskytne-li se u vás některý ze závažných nežádoucích účinků, sdělte to co nejdříve svému lékaři:

- Nadledviny mohou přestat správně fungovat. Příznaky jsou únava, deprese a úzkost.  
Oční zákal - katarakta (zakalené nebo zamlžené vidění, zhoršené noční vidění, citlivost na světlo) nebo zvýšení nitroočního tlaku (bolest očí, červené oči, snížené nebo zamlžené vidění).
- Infekce (jelikož imunitní systém, který bojuje s infekcemi, může být potlačený nebo oslabený)
- Dopad na metabolickou kontrolu diabetes mellitus (jestliže máte cukrovku, můžete pocítit výkyvy hladiny glukózy v krvi).

Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji v průběhu dlouhodobé léčby při aplikaci v záhybech kůže (např. v tříselech, podpaží nebo pod prsy), při aplikaci pod okluzí nebo obvazy a při aplikaci na rozsáhlých plochách kůže.

- Alergické reakce s velkým otokem obličeje nebo jiných částí těla, jako jsou ruce a nohy. Může se vyskytnout otok ústní dutiny/hrdla a dýchací potíže. Jestliže zpozorujete alergickou reakci, přestaňte používat Daivobet a sdělte to bezodkladně svému lékaři anebo ihned navštivte nejbližší nemocniční pohotovost.
- Léčba touto mastí může způsobit zvýšení hladin vápníku v krvi nebo v moči (obvykle po použití přílišného množství masti). Příznaky zvýšené hladiny vápníku v krvi jsou bolest kostí, zácpa, snížená chuť k jídlu, nevolnost a zvracení. Příznaky mohou být závažné a je třeba bezodkladně kontaktovat vašeho lékaře. Nicméně po ukončení léčby se hladina vápníku vrátí k normálu.

#### Méně závažné nežádoucí účinky

U přípravku Daivobet byly hlášeny také následující méně závažné nežádoucí účinky. Obráťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže kterýkoli z nich přetrvává delší dobu nebo způsobuje obtíže.

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob)

- svědění
- vyrážka
- pocit pálení kůže

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- Bolest kůže nebo podráždění
- vyrážka se zánětem kůže (dermatitida)
- začervenání kůže způsobené rozšířením malých krevních cév (erytém)
- zánět nebo otok vlasového míšku (folikulitida)
- změny zbarvení kůže v místech, kde jste používal(a) mast

Četnost výskytu nelze stanovit

- Rebound efekt: Zhoršení symptomů/psoriázy po ukončení léčby

Méně závažné nežádoucí účinky způsobené betamethasonem jsou následující. Jakmile je zpozorujete, je třeba bezodkladně kontaktovat lékaře.

- ztenčení kůže
- objevení se povrchových rozšíření žilek nebo strií
- změny růstu vlasů
- červená vyrážka kolem rtů (periorální dermatitida)
- kožní vyrážka se zánětem nebo otokem kůže (alergická kontaktní dermatitida)
- lesklé hnědé body vyplněné gelem (koloidní milia)
- zesvětlení kůže (depigmentace)

Méně závažné nežádoucí účinky způsobené calcipotriolem jsou následující:

- suchá kůže
- Citlivost kůže na světlo s následnou vyrážkou
- ekzém

Zpozorujete-li výše uvedené nebo jakékoli jiné změny svého zdravotního stavu během požívání tohoto léku, sdělte to svému lékaři.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK DAIVOBET UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Daivobet nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25°C.
- Tuba by měla být zlikvidována 1 rok po prvním otevření. Zapište si datum prvního otevření na místo k tomu určené na krabičce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte zlikvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co obsahuje Daivobet

Aktivní látky jsou:

Calcipotriolum a Betamethasonum.

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg betamethasonum (jako dipropionát).

Ostatní látky jsou:

- tekutý parafin
- tokoferol alfa
- stearopolyoxypropylenglykol 1125
- bílá vazelína

### Jak vypadá Daivobet a obsah balení

Daivobet mast je téměř bílá až žlutá mast, zatavená v Al tubě s vnitřní ochrannou vrstvou a plastovým šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení: 15, 30, 60, 100 a 120 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci je:

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Výrobce je:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12, Irsko.

Pro další informace o tomto výrobku se obraťte na regionálního reprezentanta Držitele rozhodnutí o registraci:

Regionální reprezentant

[doplní se národní údaje]

**Tento léčivý výrobek je autorizovaný ve členských státech EEA s následujícími názvy:**

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Poslední revize této příbalové informace: [{MĚSÍC/ROK}]

[doplní se národní údaje]

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE pro UŽIVATELE**

**Daivobet a související názvy (viz Příloha I)**

**[viz Příloha I- doplní se národní údaje]**

**50 mikrogramů/0,5 mg/g**

**gel**

calcipotriolum/betamethasonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Daivobet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Daivobet používat
3. Jak se Daivobet používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Daivobet uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE DAIVOBET A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Daivobet se používá k místní léčbě lupénky (psoriázy) u dospělých ve vlasové části hlavy a na kůži v jiných místech těla k léčbě mírné až středně závažné psoriázy (psoriasis vulgaris) u dospělých. Psoriázu způsobuje příliš rychlé množení kožních buněk. To vede k zarudnutí, olupování a ztlustění kůže.

Daivobet obsahuje kalcipotriol a betamethason. Kalcipotriol pomáhá obnovit normální tvorbu kožních buněk a betamethason zmírňuje zánět.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DAIVOBET POUŽÍVAT**

**Nepoužívejte Daivobet**

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na kalcipotriol, betamethason nebo na kteroukoli další složku přípravku Daivobet
- máte-li potíže s hladinami vápníku ve svém organismu (zeptejte se svého lékaře)
- máte-li jiné typy psoriázy jako jsou erythrodermická, exfoliativní a pustulózní (zeptejte se svého lékaře)
- .

Jelikož Daivobet obsahuje silný steroid, **NEPOUŽÍVEJTE** jej na kůži postiženou

- infekcemi způsobenými viry (např. opar nebo plané neštovice)
- infekcemi způsobenými plísněmi (např. atletická noha nebo jiné kožní mykózy)
- infekcemi způsobenými bakteriemi
- infekcemi způsobenými parazity (např. svrab)
- tuberkulózou (TBC) nebo syfilis
- periorální dermatitidou (červená vyrážka kolem rtů)



- ztenčením kůže, se sklonem ke snadnému poškození a rozšíření žilek a tvorbě strií
- ichthyózou (suchá kůže se šupinami podobnými rybím)
- akné (trudovitost)
- růžovkou (rosaceou) (náhlé a přechodné anebo trvalé začervenání kůže v obličeji)
- vředy nebo na poraněnou kůži
- svrbění anusu (řitní otvor) nebo genitálií (sexuální orgány)

### **Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Daivobet je zapotřebí**

Dříve než začnete používat tento lék, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud

- užíváte jiné léky s obsahem kortikosteroidů, jelikož může dojít k nežádoucím účinkům
- používáte-li tento lék již déle a chcete léčbu ukončit (jelikož může dojít ke zhoršení anebo opětovnému "vzplanutí" psoriázy, pokud jsou kortikosteroidy vysazeny náhle)
- máte-li diabetes mellitus (cukrovka), jelikož hladiny cukru/glukózy v krvi mohou být ovlivněny steroidy
- pokud se vaše kůže infikuje, jelikož může být nutné léčbu ukončit
- pokud trpíte formou psoriázy, která se nazývá kapkovitá
- trpíte-li závažným onemocněním jater nebo ledvin.

### Zvláštní upozornění

- vyhněte se používání na íce než 30% těla nebo používání více než 15 gramů denně
- vyhněte se aplikaci přípravku pod koupací čepici, obvazy, nebo jiné krytí, jelikož to zvyšuje vstřebávání steroidu
- vyhněte se nanášení na rozsáhlé plochy poškozené kůže (třísla, podpaží, pod řadry), jelikož to zvyšuje vstřebávání steroidu
- vyhněte se nanášení na obličej nebo genitálie (sexuální orgány), jelikož jsou velmi citlivé na steroidy
- vyhněte se nadměrnému slunění, používání solária a jiných světelných terapií.

### **Děti**

Daivobet se nedoporučuje používat u dětí do 18 let.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Těhotenství a kojení**

Nepoužívejte Daivobet jste-li těhotná (nebo byste mohla být těhotná) nebo kojíte-li, pokud jste se na tom nedohodla se svým lékařem. V případě, že váš lékař souhlasil s kojením, buďte opatrná a neaplikujte přípravek Daivobet na prsa.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento lék by neměl ovlivnit vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Daivobet**

Daivobet gel obsahuje butylovaný hydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic.

## **3. JAK SE DAIVOBET POUŽÍVÁ**

Vždy používejte Daivobet přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak nanášet Daivobet: Kožní podání.

#### Návod ke správnému použití

- Nanášejte pouze na psoriázu a nenanášejte na místa mimo ložiska psoriázy (lupénky)
- Před použitím zatřepejte lahvi a sejměte víčko
- Naneste gel na čistý prst nebo přímo na místa postižená psoriázou
- Naneste Daivobet konečky prstů na postižená místa a jemně vmasírujte, dokud není místo postižené psoriázou pokryté tenkou vrstvou gelu
- Neobvazujte, těsně nezakrývejte ani nezabalujte léčenou plochu kůže
- Po použití přípravku Daivobet si dobře umyjte ruce. Tím předejdete náhodnému zanesení gelu na jiná místa těla (zejména obličej, ústa a oči)
- Není třeba se znepokojovat, pokud se gel náhodou dostane na zdravou kůži v blízkosti psoriatické kůže, ovšem dostane-li se příliš daleko, otřete jej
- V zájmu dosažení optimálního účinku se nedoporučuje ihned po aplikaci masti Daivobet sprchovat nebo koupat.
- Po nanesení gelu se vyhněte kontaktu s tkaninami, které se lehce zamastí (např. hedvábí).

#### Jestliže máte psoriázu ve vlasové části hlavy

- Před nanesením přípravku Daivobet ve vlasové části hlavy vlasy pročešte, abyste odstranili uvolněné šupiny. Zakloňte hlavu, aby se vám Daivobet nedostal do obličeje. Rozhrnutí vlasů před nanesením přípravku Daivobet může pomoci. Naneste Daivobet konečky prstů na postižená místa a jemně vmasírujte
- Na léčbu psoriázy v kapiliciu obvykle postačuje množství mezi 1 g a 4 g denně (4 g odpovídají jedné čajové lžičce)
- Umytí vlasů před nanesením přípravku Daivobet není potřebné
- Pro dosažení optimálního účinku se doporučuje nemýt si vlasy bezprostředně po nanesení přípravku Daivobet. Daivobet má zůstat na kůži ve vlasové části hlavy přes noc nebo během dne.

#### Doba léčby

- Používejte gel jednou denně. Může být pohodlnější používat gel večer.
- Obvyklá délka léčby jsou 4 týdny ve kštici a 8 týdnů na místech mimo kštici.
- Lékař může rozhodnout o jiné délce léčby.
- Lékař může rozhodnout o opakování léčby.
- Nepoužívejte více než 15 gramů během jednoho dne

Používáte-li však jiné léky s obsahem kalcipotriolu, nesmí celkové množství léčivých přípravků obsahujících kalcipotriol přesáhnout 15 gramů denně a léčená plocha nemá přesáhnout 30% celkové plochy povrchu těla.

#### **Co mohu očekávat, když používám Daivobet?**

Většina pacientů pozoruje viditelné výsledky po 2 týdnech, ačkoli se v této době psoriáza ještě úplně neztratila.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Daivobet, než jste měl(a)**

Pokud jste použili více než 15 gramů v jednom dni, vyhledejte svého lékaře.

Nadměrné dlouhodobé používání přípravku Daivobet může způsobit problémy s hladinou vápníku v krvi, což se obvykle normalizuje po přerušení léčby.

Lékař může zvážit vyšetření krevních testů kvůli zjištění, zda-li použití přílišného množství gelu nezpůsobilo problémy s hladinou vápníku v krvi.

Nadměrné dlouhodobé používání může též způsobit poruchu správné funkce nadledvin (nadledviny se nacházejí v blízkosti ledvin a vytvářejí hormony).

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Daivobet**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Daivobet**

Používání přípravku Daivobet se má ukončit podle pokynů lékaře. Může být nezbytné vysazovat přípravek postupně, zejména pokud jste jej užíval(a) delší dobu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Daivobet nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přibližně 1 z 12 pacientů může dojít k nežádoucím účinkům, nicméně většina z nich jsou reakce v místě, kde byl gel nanesen.

### Závažné nežádoucí účinky

Bezodkladně sdělte svému lékaři/sestře, stane-li se cokoli z následujícího. Možná budete muset ukončit léčbu.

V případě léčivého přípravku Daivobet byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- Zhoršení psoriázy. Pokud se vaše psoriáza zhorší, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

U některých závažných nežádoucích účinků je známo, že je způsobuje betamethason (silný steroid), jedna ze složek přípravku Daivobet. Vyskytne-li se u vás některý ze závažných nežádoucích účinků, sdělte to co nejdříve svému lékaři. Tyto nežádoucí účinky se spíše vyskytují po dlouhodobém používání anebo při používání pod okluzí. Nežádoucí účinky mohou být následující:

- Nadledviny mohou přestat správně fungovat. Příznaky jsou únava, deprese a úzkost.
- Oční zákal - katarakta (zakalené nebo zamlžené vidění, zhoršené noční vidění, citlivost na světlo) nebo zvýšení nitroočního tlaku (bolest očí, červené oči, snížené nebo zamlžené vidění).
- Infekce (jelikož imunitní systém, který bojuje s infekcemi, může být potlačený nebo oslabený)
- Pustulózní psoriáza (červené plochy se žlutavými hnisavými puchýřky obvykle na ruce a nohou). Pokud k tomu dojde, přestaňte používat Daivobet a sdělte to co nejdříve svému lékaři.
- Dopad na metabolickou kontrolu diabetes mellitus (jestliže máte cukrovku, můžete pocítit výkyvy hladiny glukózy v krvi).

Závažné nežádoucí účinky, o nichž je známo, že je způsobuje kalcipotriol jsou následující:

- Alergické reakce s velkým otokem obličeje nebo jiných částí těla, jako jsou ruce nebo nohy. Může se vyskytnout otok ústní dutiny/hrdla a dýchací potíže. Jestliže zpozorujete alergickou reakci, přestaňte používat Daivobet a sdělte to bezodkladně svému lékaři anebo ihned navštivte nejbližší nemocniční pohotovost.
- Léčba tímto gelem může způsobit zvýšení hladiny vápníku v krvi nebo v moči (obvykle po použití přílišného množství gelu). Příznaky zvýšené hladiny vápníku v krvi jsou bolest kostí, zácpa, snížená chuť k jídlu, nevolnost a zvracení. Příznaky mohou být závažné a je třeba bezodkladně kontaktovat lékaře. Nicméně po ukončení léčby se hladina vápníku vrátí k normálu.

### Méně závažné nežádoucí účinky

U přípravku Daivobet byly hlášeny také následující méně závažné nežádoucí účinky.

časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 10 osob)

- svědění

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- podráždění oka
- pocit pálení kůže
- Bolest kůže nebo podráždění
- *zánět* nebo otok vlasového míšku (folikulitida)
- vyrážka se zánětem kůže (dermatitida)
- začervenání kůže způsobené rozšířením malých krevních cév (erytém)
- akné (trudovitost)
- suchá kůže
- vyrážka
- Pustulózní exantém.

Méně závažné nežádoucí účinky způsobené dlouhodobým používáním betamethasonu jsou následující, sdělte je svému lékaři nebo sestře co nejdříve, jakmile zaznamenáte kterýkoli z nich:

- ztenčení kůže
- objevení se povrchových rozšíření žilek nebo strií
- změny růstu vlasů
- červená vyrážka kolem rtů (periorální dermatitida)
- kožní vyrážka se zánětem nebo otokem kůže (alergická kontaktní dermatitida)
- malé bílé pupínky (koloidní milia)
- depigmentace (zesvětlení barvy kůže).

Jiné méně závažné nežádoucí účinky, které byly též hlášeny:

- Citlivost kůže na světlo s následnou vyrážkou
- ekzém

Zpozorujete-li výše uvedené nebo jakékoli jiné změny svého zdravotního stavu během požívání tohoto léku, sdělte to svému lékaři.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK DAIVOBET UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí
- Daivobet nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce
- Chraňte před chladem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem
- 3 měsíce po otevření zlikvidujte lahvičku s jakýmkoli nespotřebovaným gelem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte zlikvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co obsahuje Daivobet

Léčivé látky jsou:

Calcipotriolum a Betamethasonum.

Jeden gram gelu obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg betamethasonum (jako dipropionát).

Ostatní látky jsou:

- tekutý parafin
- stearopolyoxypropylenglykol 1125
- hydrogenovaný ricinový olej
- butylhydroxytoluen (E321)
- tokoferol alfa

### **Jak vypadá Daivobet a obsah balení**

Daivobet je téměř čirý, bezbarvý až slabě krémově bílý gel plněný do HDPE lahviček s LDPE nanášecí vložkou a HDPE šroubovacím uzávěrem.

Lahvičky jsou uloženy v krabicích.

Velikosti balení: 15, 30, 60 a 2 x 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci je:

[doplň se národní údaje]

Výrobce je:

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Dánsko

Pro další informace o tomto výrobku se obraťte na regionálního reprezentanta Držitele rozhodnutí o registraci:

Regionální zástupce

[doplň se národní údaje]

**Tento léčivý výrobek je autorizovaný ve členských státech EEA s následujícími názvy:**

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

**Poslední revize této příbalové informace: [ {MĚSÍC/ROK} ]**

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto léku jsou k dispozici na webových stránkách {členského státu/ název národní agentury}