

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E) FARMACEUTICA(CHE),  
DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI)  
RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Belgio	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Bulgaria	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet®	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Cipro	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Repubblica Ceca	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet mast	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> Nome	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Danimarca	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Danimarca	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Estonia	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	DAIVOBET	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Finlandia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Finlandia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Francia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Germania	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Germania	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Grecia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Ungheria	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Islanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 míkrogrömm/0 ,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Islanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 míkro/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Irlanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Italia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Italia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Lettonia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Lituania	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Lussemburgo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Paesi Bassi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Paesi Bassi	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Norvegia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Norvegia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Polonia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S  Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	DAIVOBET	(50 µg + 0,5 mg)/g	Unguento	Uso cutaneo
Portogallo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Portogallo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Romania	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Slovenia	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	Unguento	Uso cutaneo
Spagna	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Spagna	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Svezia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Daivobet	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo
Regno Unito	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0,5 mg/g	Gel	Uso cutaneo
Regno Unito	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danimarca	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0,5 mg/g	Unguento	Uso cutaneo

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentata dall'Agenzia europea per i medicinali**

## Conclusioni scientifiche

### *Sintesi generale della valutazione scientifica di Daivobet e denominazioni associate (Vedere Allegato I)*

Daivobet in unguento è un prodotto contenente una combinazione di calcipotriolo, analogo della vitamina D, e betametasone dipropionato.

Daivobet in gel ha una diversa formulazione, contenente gli stessi principi attivi nella medesima concentrazione di Daivobet in unguento.

Lo scopo di questo deferimento ex articolo 30 è l'armonizzazione negli Stati membri dell'Unione europea (UE) dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (SPC) di Daivobet in unguento autorizzati secondo la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) e a livello nazionale. Inoltre, Daivobet in gel è un'estensione di Daivobet in unguento, e gli SPC presentavano alcune differenze.

### DAIVOBET IN UNGUENTO

#### **Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche**

L'indicazione più comune negli Stati membri (SM) era *“trattamento della psoriasi volgare”*, mentre in due Stati membri era *“trattamento combinato della psoriasi”*.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) ha proposto la seguente formulazione come testo armonizzato per l'unguento: *“Trattamento topico della psoriasi volgare stabile a placche sensibile alla terapia topica”*. Tale formulazione descrive con precisione i soggetti inclusi negli studi clinici forniti a supporto dell'efficacia e della sicurezza di Daivobet in unguento, ovvero gli studi MCB 9802 INT e MCB 9904 INT. Per partecipare agli studi, i soggetti dovevano presentare una *“psoriasi volgare sensibile al trattamento con farmaci per uso topico”*. Sono stati esclusi i soggetti che necessitavano di trattamenti antipsoriasici sistemici o di fototerapia e i soggetti affetti da psoriasi instabile (psoriasi eritrodermica, esfoliativa o pustolosa).

Il CHMP ha avallato le modifiche, in quanto migliorano la definizione della popolazione target e riflettono i dati forniti a supporto delle indicazioni. Tuttavia, per conformità alle più recenti linee guida per l'SPC, l'indicazione è stata modificata con l'aggiunta di *soggetti adulti* come popolazione a cui il trattamento è rivolto.

In conclusione, il CHMP ha avallato le seguenti formulazioni in questa sezione.

SPC di Daivobet in unguento: *“Trattamento topico della psoriasi volgare stabile a placche, sensibile a terapia topica in soggetti adulti”*.

SPC di Daivobet in gel: *“Trattamento topico della psoriasi del cuoio capelluto in soggetti adulti.*

*Trattamento topico della psoriasi volgare a placche da lieve a moderata e non relativa al cuoio capelluto in soggetti adulti”*.

#### **Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione**

La formulazione degli SPC nazionali era in gran parte corrispondente all'SPC della procedura di mutuo riconoscimento.

Negli SPC di tre Stati membri si poteva leggere: *“vi sono esperienze di cicli ripetuti di Daivobet della durata massima di 52 settimane”*, affermazione supportata dallo studio MCB 0102 INT. Il MAH ha proposto di eliminare questa frase, ma il CHMP ha ritenuto utile includere tale informazione nella versione armonizzata dell'SPC.

Nell'SPC di uno Stato membro non era specificato che dopo un periodo di 4 settimane il trattamento ripetuto con Daivobet in unguento può essere iniziato sotto controllo medico. L'efficacia e la sicurezza di Daivobet in unguento sono state studiate per periodi superiori a 4 settimane nello studio MCB 0102 INT.

Tra i pazienti che rispondono positivamente al trattamento con Daivobet in unguento nel periodo consigliato di 4 settimane, molti continuano ad avere bisogno di un trattamento ripetuto per il controllo a lungo termine della psoriasi. Nello studio MCB 0102 INT è stata riscontrata la tendenza a una maggiore efficacia e a una minore incidenza di eventi avversi segnalati nel caso di pazienti che hanno continuato ad applicare Daivobet in unguento in base alle necessità, rispetto a quelli passati a diversi trattamenti.

L'affermazione *“Dopo questo periodo, il trattamento ripetuto con Daivobet in unguento può essere iniziato sotto controllo medico”* è stata considerata non chiara dal CHMP, poiché il trattamento con Daivobet è presumibilmente avviato da un medico e viene presumibilmente monitorato. Il MAH ha accettato il suggerimento riguardante la riformulazione della sezione 4.2 e il CHMP ha avallato la seguente formulazione proposta: *“Se dopo questo periodo è necessario continuare o ricominciare il trattamento, questo deve essere protratto in seguito a esame medico e sotto regolare controllo medico”*.

Nell'SPC di uno Stato membro non era riportata alcuna raccomandazione relativa alla dose massima giornaliera (15 g) o alla percentuale della superficie corporea da sottoporre al trattamento (30%). È stata quindi proposta l'aggiunta della formulazione *“la dose massima giornaliera non può superare i 15 g e la dose massima settimanale non può superare i 100 g”* e *“la superficie corporea trattata con prodotti contenenti calcipotriolo non può superare il 30%”*. Tali restrizioni sono state introdotte per evitare un'esposizione eccessiva al calcipotriolo e la possibilità di eventi avversi legati alla vitamina D (ad es. l'ipercalcemia). In letteratura sono stati riportati alcuni casi di eventi avversi legati alla vitamina D, conseguenti a un'estesa esposizione al calcipotriolo.

Il CHMP ha fatto notare che, secondo la formulazione utilizzata dal MAH, un paziente che applichi la dose massima giornaliera di 15 g per una settimana arriverà a 105 g, superando la dose massima settimanale di 100 g. Il MAH ha risposto a questo commento spiegando che alcuni pazienti potrebbero aver bisogno di una dose giornaliera di 15 g durante i primi giorni di trattamento, ma che, poiché l'efficacia del prodotto è elevata durante la prima settimana di trattamento, è ragionevole aspettarsi un'applicazione minore da parte dei pazienti entro la fine della settimana, conformemente alla diminuzione delle dimensioni e della gravità delle lesioni da psoriasi. Il CHMP ha proposto al MAH di omettere l'indicazione di una dose settimanale e ha avallato la seguente formulazione: *“Quando si utilizzano medicinali contenenti calcipotriolo, la dose massima giornaliera non può superare i 15 g”*.

Per quanto riguarda i rischi di effetto rebound menzionati nella sezione 4.4, il CHMP ha chiesto delucidazioni sull'esistenza di prove a favore del fatto che una diminuzione del dosaggio riduca le probabilità di tale effetto. Il rischio di effetto rebound è stato incluso nell'SPC sulla base di dati relativi all'impiego successivo all'immissione in commercio. Tali dati non contengono alcuna prova del fatto che diminuendo il dosaggio di Daivobet in unguento si riduca il rischio di effetto rebound. Non è quindi stato possibile aggiungere ulteriori formulazioni all'affermazione contenuta nella sezione 4.4.

Il CHMP ha concluso che il MAH ha giustificato la mancata aggiunta di formulazioni relative al rebound o all'atrofia e ha fornito tutte le informazioni richieste.

Le informazioni relative all'utilizzo del medicinale nei bambini sono state aggiornate dal MAH in base alle linee guida sulla revisione qualitativa dei documenti. L'enunciato *“bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni”* è stato semplificato in *“bambini di età inferiore a 18 anni”*.

### **Sezione 4.3 - Controindicazioni**

Il MAH ha proposto una formulazione in linea con l'SPC della procedura di mutuo riconoscimento che già rifletteva in gran parte quanto contenuto negli SPC nazionali di diversi Stati membri.

In tre Stati membri la parte riguardante le controindicazioni dei corticosteroidi era più generale rispetto all'SPC della procedura di mutuo riconoscimento. Il MAH ha quindi proposto un testo più specifico dedicato

agli effetti cutanei noti del betametasone dipropionato. Il CHMP ha concordato con la proposta del MAH a proposito dell'aggiunta di maggiori dettagli relativi alle situazioni in cui l'uso di steroidi è sconsigliato e ha avallato quanto segue: *“A causa dei corticosteroidi contenuti, Daivobet in unguento è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni della pelle di tipo virale (ad es. herpes o varicella), infezioni della pelle causate da funghi o batteri, infezioni parassitarie, manifestazioni cutanee relative a tubercolosi o sifilide, dermatite periorale, pelle atrofica, smagliature, fragilità capillare cutanea, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, rosacea, ulcere, lesioni, prurito perianale e genitale”*.

Poiché non si dispone di informazioni documentate sulla sicurezza e sull'efficacia di Daivobet in unguento nei casi di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa e pustolosa, né in casi di pazienti con grave insufficienza renale o gravi problemi epatici, il MAH ha proposto di controindicare Daivobet in tali casi sulla base della loro esclusione dal programma di studi clinici.

Il CHMP ha rilevato che le controindicazioni in caso di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa si basano sul rischio di utilizzo medico in queste condizioni e sono quindi da considerare controindicazioni assolute.

Per quanto riguarda la controindicazione per la psoriasi guttata, si è deciso di inserirla nell'SPC anche sulla base della sua esclusione dal programma di studi clinici. Il MAH ha tuttavia convenuto che non si tratta di una controindicazione assoluta e ha proposto di spostarla nella sezione 4.4. Il CHMP ha approvato tale proposta.

Per quanto concerne la controindicazione per i pazienti con grave insufficienza renale e gravi problemi epatici, il MAH ha spiegato che la controindicazione è stata inclusa nell'SPC sulla base dell'esclusione di tali casi dal programma di studi clinici e che, non trattandosi di una controindicazione assoluta, l'informazione è stata rimossa dalla sezione 4.3 e la seguente formulazione è stata aggiunta nella sezione 4.2: *“La sicurezza e l'efficacia di Daivobet in unguento nei pazienti con grave insufficienza renale o gravi problemi epatici non sono state valutate”*. Il CHMP ha avallato la formulazione armonizzata proposta dal MAH.

L'SPC di uno Stato membro conteneva una controindicazione per i pazienti affetti da disturbi del metabolismo del calcio. Il CHMP ha ritenuto appropriata la controindicazione per i pazienti con problemi noti legati al metabolismo del calcio e ha avallato la seguente formulazione: *“A causa del calcipotriolo contenuto, Daivobet in unguento è controindicato nei pazienti con problemi noti legati al metabolismo del calcio”*.

#### **Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego**

Il MAH ha proposto un testo armonizzato, realizzato in base a quello usato nella procedura di mutuo riconoscimento, ma con alcuni cambiamenti. Le informazioni sono state modificate e riformulate, in modo da renderle conformi a quanto contenuto nell'SPC di Daivobet in gel: la parola *“forte”* è stata eliminata dalla definizione del betametasone dipropionato, classificato come un potente steroide del gruppo III.

Per quanto riguarda le precauzioni per l'area del viso e dei genitali, l'informazione *“Il trattamento prolungato di queste parti del corpo deve essere evitato”* è stata eliminata a causa delle reazioni avverse locali e sistemiche ad alto rischio.

##### **Reazioni avverse locali**

Negli SPC di molti Stati membri, l'avvertimento relativo all'utilizzo sul viso era che *“l'unguento non può/dovrebbe/deve essere utilizzato nell'area del viso”* e non di *“evitare l'applicazione”*. Inoltre, in quattro Stati membri il testo *“La pelle del viso e dei genitali è estremamente sensibile ai corticosteroidi. Tali aree devono essere trattate unicamente con corticosteroidi più lievi”* era interamente o parzialmente mancante negli SPC.

A causa del sottile strato corneo del viso e dei genitali, queste aree sono particolarmente suscettibili agli effetti avversi locali e sistemici dei corticosteroidi. Il CHMP ha rilevato la mancanza di un'indicazione chiara del fatto che il prodotto non deve essere utilizzato in tali aree e ha avallato la seguente formulazione armonizzata: *“La pelle del viso e dei genitali è estremamente sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere utilizzato in tali aree”*.

#### Effetti sul metabolismo del calcio

In diversi Stati membri, l'affermazione “*il trattamento di un'area superiore al 30% della superficie corporea deve essere evitato*” non era compresa nell'SPC, e il MAH ha proposto di includere tale formulazione nella sezione 4.4.

Considerando che la letteratura contiene alcuni casi di ipercalcemia risultante da un'estesa esposizione al calcipotriolo, il CHMP ha avallato la proposta del MAH e ha aggiunto un riferimento incrociato alla sezione 4.2.

#### Infezioni cutanee concomitanti

In due Stati membri, il testo “*Quando le lesioni sviluppano infezioni secondarie, è necessario un trattamento con terapia antimicrobiologica. Se tuttavia l'infezione peggiora, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto*” non era incluso negli SPC. L'infezione secondaria è un effetto avverso locale documentato del trattamento con corticosteroidi topici. Il CHMP ha accettato di includere questa indicazione nel testo armonizzato.

#### Interruzione del trattamento e utilizzo prolungato

In uno Stato membro non veniva nominato l'effetto rebound legato all'interruzione del trattamento con corticosteroidi.

Il rischio di effetto rebound è ampiamente documentato, e le linee guida dell'UE sullo studio dei prodotti da utilizzare in caso di psoriasi consigliano di analizzare l'effetto rebound.

Nell'SPC dello stesso Stato membro, non veniva inoltre menzionato il maggiore rischio di effetti indesiderati locali e sistemici dovuti ai corticosteroidi in caso di utilizzo prolungato, che possono condurre a eventi avversi sistemici ben noti e documentati.

Il CHMP ha avallato l'inclusione di tali avvertenze.

#### Utilizzi non valutati

In tre Stati membri, l'SPC conteneva il seguente avvertimento: “*a causa di esperienza insufficiente, è necessaria maggiore prudenza nei casi di gravi disturbi epatici o renali*”. Il riferimento a pazienti con grave insufficienza renale o gravi problemi epatici è stato rimosso da questa sezione e incluso nella sezione 4.2.

#### Interazioni ed esposizione a raggi UV

Il MAH ha proposto l'eliminazione del termine *localmente* nella seguente formulazione: “*Non vi sono esperienze di utilizzo concomitante di altri prodotti antipsoriasici amministrati localmente, sistemicamente o tramite fototerapia*”.

Lo studio MBL 0404 FR, condotto per lo sviluppo di Daivobet in gel, ha analizzato la risposta adrenale all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e i risultati sono stati inclusi nell'SPC approvato per Daivobet in gel. Lo stesso studio ha analizzato anche gli effetti sistemici dell'uso combinato di Daivobet in gel (utilizzato sul cuoio capelluto) e Daivobet in unguento (utilizzato sul corpo) in pazienti che presentavano psoriasi volgare in tali aree. I pazienti con psoriasi volgare hanno spesso lesioni sia sul cuoio capelluto, sia sul resto del corpo. In altri studi presentati a supporto dell'efficacia e della sicurezza di Daivobet in unguento sul corpo (MCB 9802 INT e MCB 9904 INT) i pazienti erano autorizzati a utilizzare altri prodotti topici sulle aree con psoriasi del cuoio capelluto. Il MAH ha proposto di aggiungere all'SPC armonizzato alcune informazioni dettagliate estrapolate da tali studi.

Il CHMP ha ritenuto accettabile che negli studi eseguiti a supporto delle formulazioni del gel e dell'unguento fosse autorizzato l'utilizzo concomitante di medicinali per trattare la psoriasi del corpo e del cuoio capelluto. Durante la valutazione del gel e della psoriasi del cuoio capelluto, l'utilizzo di altri trattamenti per la psoriasi del corpo era autorizzato. Durante la valutazione dell'unguento e del resto del corpo, altri trattamenti erano autorizzati per il viso e il cuoio capelluto.

Si è notato che non vi erano esperienze relative all'utilizzo combinato di Daivobet e di altri trattamenti topici nella stessa zona; perciò il CHMP ha avallato il seguente enunciato: “*Non vi sono esperienze relative all'utilizzo di questo prodotto medicinale sul cuoio capelluto. Daivobet in unguento per le lesioni causate dalla psoriasi del corpo è stato utilizzato in combinazione a Daivobet in gel per le lesioni causate dalla psoriasi del cuoio capelluto, ma non vi sono esperienze relative all'uso combinato di Daivobet con altri*”.

*prodotti topici antipsoriasici nella stessa area o altri prodotti medicinali antipsoriasici amministrati sistemicamente o tramite fototerapia”.*

In uno Stato membro, il testo *“Durante il trattamento con Daivobet in unguento, si consiglia ai medici di raccomandare ai propri pazienti di limitare o evitare l’esposizione eccessiva alla luce solare naturale o artificiale. Il calcipotriolo topico deve essere utilizzato con la radiazione ultravioletta solo se il medico e il paziente considerano i potenziali benefici superiori ai potenziali rischi (vedere sezione 5.3)”* non era incluso nell’SPC. Questa raccomandazione si basa su dati non clinici sulla foto(co)carcinogenicità. Sulla base di dati successivi all’immissione in commercio, l’utilizzo standard del calcipotriolo seguito da un’esposizione media e standard ai raggi UV non sembra implicare rischi particolari per i pazienti che utilizzano il calcipotriolo.

Il CHMP ha ritenuto questa raccomandazione rilevante e adeguata per l’SPC armonizzato.

#### **Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento**

La formulazione utilizzata negli SPC nazionali di diversi Stati membri rifletteva in larga misura quella utilizzata nell’SPC della procedura di mutuo riconoscimento.

Il CHMP ha avallato il testo armonizzato per questa sezione.

#### **Sezione 4.8 - Effetti indesiderati**

Il MAH ha proposto un testo armonizzato, redatto in base a quello utilizzato nella procedura di mutuo riconoscimento, ma con alcune modifiche.

Il CHMP ha concordato con la proposta del MAH relativa all’aggiunta di *effetto rebound* come affermato nella sezione 4.4. e ha avallato il seguente enunciato: *“Sono stati riportati casi di effetto rebound dopo la sospensione del trattamento, ma la frequenza non è nota”*.

Anche il testo *“l’impatto sul controllo metabolico del diabete mellito”* è stato approvato dal CHMP come effetto indesiderato del betametasono dipropionato, conformemente al riferimento incrociato nella sezione 4.4.

In un SPC gli effetti indesiderati non erano organizzati seguendo la classificazione per sistemi e organi MedDRA SOC, come indicato nelle linee guida dell’UE per gli SPC. Mancavano, infine, indicazioni circa la possibilità di effetti sistemici più frequenti *“con l’utilizzo di bendaggi occlusivi”*. Il testo *“La penetrazione nello strato corneo aumenta in caso di bendaggio occlusivo”* è stato aggiunto per rendere nota questa possibilità ai medici.

Un SPC non includeva il seguente testo: *“Sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall’utilizzo successivo all’immissione in commercio, gli effetti indesiderati comuni sono prurito, eruzioni cutanee e una sensazione di bruciore sulla pelle. Gli effetti indesiderati meno comuni sono dolore o irritazione della pelle, dermatite, eritema, esacerbazione della psoriasi, follicolite e cambiamenti della pigmentazione nella zona di applicazione. La psoriasi pustolosa è un effetto indesiderato raro”*. Il MAH ha ritenuto che l’aggiunta di queste informazioni potesse fornire al medico un utile e breve riepilogo della provenienza dei dati di questa sezione e dei più comuni effetti indesiderati di Daivobet in unguento.

Il CHMP ha osservato che le modifiche proposte dal MAH corrispondono all’attuale esperienza relativa alla sicurezza.

#### **Sezione 4.9 – Sovradosaggio**

La formulazione utilizzata negli SPC nazionali di diversi Stati membri rifletteva ampiamente quella utilizzata nella procedura di mutuo riconoscimento.

In due Stati membri, l'SPC non includeva le informazioni relative ai resoconti spontanei di sovradosaggio di Daivobet in unguento. Il MAH ha ritenuto utile aggiungere il seguente testo: *“È stato riportato un caso in cui, a causa di un utilizzo errato, un paziente affetto da psoriasi eritrodermica estesa e sottoposto a trattamento con 240 g di Daivobet in unguento a settimana (corrispondente a una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (la dose giornaliera consigliata è 15 g) ha sviluppato la sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo l'interruzione improvvisa del trattamento”*.

Il CHMP ha considerato utile e appropriata l'aggiunta di informazioni sull'utilizzo errato di Daivobet, e altre modifiche sono state considerate accettabili.

## **Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche**

Il calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati in vitro indicano che il calcipotriolo induce la differenziazione e sopprime la proliferazione dei cheratinociti. Questa è la base proposta per il suo effetto sulla psoriasi.

La formulazione utilizzata negli SPC nazionali di diversi Stati membri rifletteva in gran parte quella utilizzata nell'SPC della procedura di mutuo riconoscimento.

In alcuni Stati membri, il betametasono dipropionato era descritto come un *“glucocorticoide che presenta le caratteristiche generali dei corticosteroidi”*. Questa descrizione è più generica di quella utilizzata nell'SPC della procedura di mutuo riconoscimento: *“Come altri corticosteroidi topici, il betametasono dipropionato ha proprietà antinfiammatorie, antipruriginose, vasoconstrictrici e immunosoppressive, ma non cura la condizione sottostante”*. L'adozione del testo proposto darebbe ai medici utili informazioni supplementari riguardo agli specifici effetti dei corticosteroidi contenuti in Daivobet in unguento. È stato aggiunto anche il gruppo farmaco-terapeutico *“Come altri corticosteroidi topici”*, in conformità all'SPC di Daivobet in gel approvato tramite procedura decentralizzata.

Il CHMP ha chiesto al MAH di chiarire gli eventi avversi più seri che possono essere collegati all'utilizzo prolungato dei corticoidi. Il MAH ha proposto la seguente modifica alla sezione 5.1: *“Uno studio sulla sicurezza in 634 pazienti affetti da psoriasi ha analizzato cicli ripetuti di Daivobet in unguento utilizzato una volta al giorno in base alle esigenze, sia come unico medicinale sia alternato a Daivonex per un periodo massimo di 52 settimane, confrontandolo con l'utilizzo esclusivo di Daivonex per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di Daivobet in unguento. Reazioni avverse al farmaco sono state riportate dal 21,7% dei pazienti nel gruppo che utilizzava Daivobet in unguento, dal 29,6% nel gruppo che alternava Daivobet in unguento / Daivonex e 37,9% nel gruppo che utilizzava Daivonex. Le reazioni avverse al farmaco riportate da più del 2% dei pazienti nel gruppo che utilizzava Daivobet in unguento erano prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Importanti eventi avversi che potrebbero essere collegati all'utilizzo prolungato dei corticosteroidi (ad es. atrofia della pelle, follicolite, depigmentazione, foruncoli e porpora) sono stati riportati dal 4,8% dei pazienti nel gruppo che utilizzava Daivobet in unguento, dal 2,8% nel gruppo che alternava Daivobet in unguento / Daivonex e dal 2,9% nel gruppo che utilizzava Daivonex”*.

Come spiegato nella sezione 4.4, sono state incluse informazioni sui risultati dello studio clinico MBL 0404 FR, nel quale è stata determinata la risposta adrenale all'ormone adrenocorticotropo (ACTH).

A favore di una maggiore chiarezza, il CHMP ha avallato il seguente testo: *“La risposta adrenale all'ACTH è stata determinata misurando il livello di cortisolo sierico in pazienti affetti da psoriasi estesa sia nel corpo sia sul cuoio capelluto, che utilizzavano una combinazione di Daivobet in gel e in unguento per una dose massima di 106 g settimanali. Una lieve diminuzione nella risposta del cortisolo a 30 minuti dalla stimolazione con ACTH è stata osservata in 5 pazienti su 32 (15,6%) dopo 4 settimane di trattamento e in 2 pazienti su 11 (18,2%) tra quelli che hanno continuato il trattamento fino a 8 settimane. In tutti i casi, 60 minuti dopo la stimolazione con ACTH i livelli di cortisolo sierico erano normali. Non sono state individuate prove di cambiamenti nel metabolismo del calcio in questi pazienti. Per quanto riguarda la soppressione*

dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), questo studio mostra quindi alcune prove del fatto che dosi molto elevate di Daivobet in gel e in unguento possano avere un effetto limitato sull'asse HPA".

## **Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche**

**Testo proposto:** *Studi clinici effettuati con unguento marcato con traccianti radioattivi indicano che l'assorbimento sistemico del calcipotriolo e del betametasone contenuti nella formulazione di Daivobet in unguento è inferiore all'1% della dose (2,5 g) in caso di applicazione su pelle normale (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione su placche psoriatiche e con bendaggio occlusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici.*

*In seguito all'esposizione sistemica, entrambi gli ingredienti attivi (calcipotriolo e betametasone dipropionato) vengono metabolizzati in modo rapido e approfondito. La principale via di escrezione del calcipotriolo è tramite le feci (ratti e maialini nani), mentre per il betametasone dipropionato è tramite l'urina (ratti e topi). Nei ratti, gli studi sulla distribuzione nei tessuti, eseguiti rispettivamente con calcipotriolo e betametasone dipropionato marcati con traccianti radioattivi, hanno mostrato il livello più alto di radioattività in reni e fegato.*

Il testo proposto è identico all'attuale SPC della procedura di mutuo riconoscimento, tranne che per le parti indicate di seguito.

Come segnalato nella sezione 4.4, le informazioni sui risultati farmacocinetiche dello studio clinico MBL 0404 FR sono state incluse nel seguente modo: *“Il calcipotriolo e il betametasone dipropionato erano al di sotto del limite inferiore quantificabile in tutti i campioni di sangue dei 34 pazienti sottoposti al trattamento per 4 o 8 settimane con l'utilizzo combinato di Daivobet in gel e in unguento per la psoriasi estesa nel corpo e sul cuoio capelluto. In alcuni pazienti è stato possibile quantificare un metabolita di calcipotriolo e un metabolita di betametasone dipropionato”.*

La formulazione utilizzata negli SPC nazionali di diversi Stati membri corrispondeva in gran parte a quella dell'SPC della procedura di mutuo riconoscimento.

In tre Stati membri l'SPC era più generico e non includeva risultati di studi. Il testo proposto dal MAH forniva al medico informazioni più specifiche sui dati farmacocinetiche disponibili.

Un SPC non conteneva informazioni sulla possibilità di un maggiore assorbimento degli steroidi topici con bendaggio occlusivo. La penetrazione nello strato corneo aumenta con l'utilizzo di un bendaggio occlusivo, pertanto l'aggiunta di questa informazione renderebbe il medico consapevole di questa possibilità.

Il CHMP ha ritenuto appropriata e accettabile la proposta del MAH e ha avallato la formulazione armonizzata per questa sezione.

## **Sezione 5.3 – Dati di sicurezza preclinici**

Il testo armonizzato proposto dal MAH era conforme all'SPC della procedura di mutuo riconoscimento. In alcuni Stati membri, tuttavia, sono state incluse formulazioni alternative in base all'esito delle procedure nazionali. Questo testo è stato originariamente proposto dal MAH come parte di una modifica di tipo II per aggiornare l'SPC in base ai risultati di due studi non clinici, uno studio sulla carcinogenicità e uno sulla foto(co)carcinogenicità.

Il CHMP ha osservato che, secondo le linee guida per la redazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, i risultati dei test non clinici (lo studio sulla carcinogenicità e lo studio sulla foto(co)carcinogenicità) dovevano essere descritti con affermazioni brevi e di carattere qualitativo.

Il MAH ha quindi espresso la propria preferenza per il mantenimento della descrizione dettagliata dei test, in quanto i relativi risultati indicano una riduzione del tempo necessario alla radiazione ultravioletta per indurre la formazione di tumori della pelle nei topi maschi. Negli studi clinici non sono state osservate reazioni avverse paragonabili.

L'informazione è stata quindi considerata rilevante, poiché consente al medico che effettua la prescrizione di riconoscere il livello di sicurezza di Daivobet in unguento e di sostenere le misure preventive incluse nelle altre sezioni pertinenti dell'SPC, come la sezione 4.4.

Il CHMP non ha ritenuto necessario fornire informazioni dettagliate sullo studio della fotocarcinogenicità e ha avallato la seguente formulazione: *“Studi sulla foto(co)carcinogenicità effettuati sui topi indicano che il calcipotriolo può aumentare la capacità della radiazione ultravioletta di indurre tumori della pelle”*.

## DAIVOBET IN GEL

Non sono stati necessari aggiornamenti sostanziali dell'SPC di Daivobet in gel in linea con l'adozione dell'SPC di Daivobet in unguento (procedura di mutuo riconoscimento).

### **Sezione 4.8 - Effetti indesiderati**

Il testo armonizzato proposto dal MAH è conforme all'SPC della procedura decentralizzata, ma presenta alcune modifiche. Il testo "*l'impatto sul controllo metabolico del diabete mellito*" è stato aggiunto agli effetti indesiderati del betametasone dipropionato, come già indicato nella sezione 4.4 dell'SPC della procedura decentralizzata.

Il CHMP ha ritenuto appropriate e accettabili le modifiche proposte.

### **Modulo relativo alla qualità**

Anche il modulo relativo alla qualità di Daivobet in unguento è stato valutato e la sua armonizzazione è stata approvata dal CHMP. L'armonizzazione del modulo relativo alla qualità è stata richiesta dal MAH all'inizio di questa procedura di deferimento.

## **Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo**

Considerando quanto segue:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e dell'esame scientifico all'interno del comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Daivobet e denominazioni associate (Vedere Allegato I).

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Nota: questi Rcp, etichettatura e foglio illustrativo sono la versione valida al momento della Decisione della Commissione.**

**Dopo la Decisione della Commissione, le Autorità Competenti degli Stati Membri, in accordo con lo Stato Membro di Riferimento, aggiornerà le informazioni del prodotto come richiesto. Pertanto, questi Rcp, etichettatura e foglio illustrativo potrebbero non rappresentare necessariamente il testo in vigore**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daivobet e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g unguento  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasona (come dipropionato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento  
Di colore da avorio a giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della psoriasi a placche volgare stabile gestibile con terapia topica negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Daivobet unguento deve essere applicato sulle aree affette una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane. È stata sperimentata la somministrazione di cicli ripetuti di Daivobet fino a 52 settimane. Se è necessario continuare o riprendere il trattamento dopo 4 settimane, il trattamento deve essere continuato dopo un riesame medico e sotto regolare controllo medico.

Quando si utilizzano medicinali contenenti calcipotriolo, la dose massima giornaliera non deve superare i 15 g. L'area totale trattata con medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione speciale

*Insufficienza renale o epatica*

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Daivobet gel nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Daivobet unguento nei bambini al di sotto dei 18 anni di età. Non sono disponibili dati in merito.

Modo di somministrazione

Applicare Daivobet unguento sull'area affetta. Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia immediatamente dopo l'applicazione di Daivobet unguento.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Daivobet unguento è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa

Per la presenza del calcipotriolo, Daivobet unguento è controindicato in pazienti con pregressi disturbi del metabolismo del calcio.

Per la presenza di un corticosteroide, Daivobet unguento è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni cutanee di origine virale (ad esempio herpes o varicella), infezioni cutanee di tipo micotico o batterico, infezioni da parassiti, manifestazioni cutanee dovute a tubercolosi o a sifilide, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie atrofiche, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, rosacea, ulcere, ferite, prurito perianale e genitale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Effetti sul sistema endocrino

Daivobet unguento contiene un potente steroide di classe III e pertanto occorre evitare un concomitante trattamento con altri steroidi. Gli effetti indesiderati osservati in relazione al trattamento sistemico con corticosteroidi, come la soppressione corticosurrenale o l'interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito, possono verificarsi anche durante il trattamento topico con corticosteroidi, a causa del loro assorbimento sistemico. Deve essere evitata l'applicazione con bendaggi occlusivi, poiché questi aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. L'applicazione su vaste aree di pelle danneggiata o membrane mucose deve essere evitata perché ciò aumenta l'assorbimento sistemico o dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio condotto su pazienti affetti da psoriasi su aree estese sia del cuoio capelluto sia del corpo, a seguito dell'uso di alte dosi di Daivobet gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di Daivobet unguento (applicato sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno manifestato una diminuzione al limite della normalità del cortisolo in risposta alla stimolazione dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) dopo 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

##### Effetti sul metabolismo del calcio

Data la presenza del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15 g). La calcemia, tuttavia, si normalizza rapidamente con la sospensione del trattamento. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando vengono rispettate le raccomandazioni sull'uso del calcipotriolo.

Deve essere evitato un trattamento che interessi oltre il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.2).

##### Reazioni avverse locali

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere usato in queste aree. Il paziente deve essere istruito sul corretto uso del medicinale in modo da evitare l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca e gli occhi. È necessario lavarsi le mani dopo ogni applicazione per evitare il contatto accidentale con tali aree.

##### Infezioni cutanee concomitanti

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a sovrainfezione devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto.

##### Sospensione del trattamento

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi topici, al momento della sospensione della terapia vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata e che si verifichino effetti *rebound*. Pertanto si deve continuare il controllo medico nel periodo post-trattamento.

##### Uso prolungato

Con l'uso prolungato vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati sia locali sia sistemici legati al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto in caso di effetti indesiderati correlati all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8).

#### Usi non analizzati

Non c'è esperienza sull'uso di Daivobet gel nella psoriasi guttata.

#### Uso combinato ed esposizione UV

Non vi è esperienza sull'uso di questo prodotto sul cuoio capelluto. Daivobet unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con Daivobet gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto, ma non c'è esperienza sull'uso combinato di Daivobet con altri antipsorici topici sullo stesso punto di trattamento o altri antipsorici somministrati sistemicamente o con la fototerapia.

Durante il trattamento con Daivobet unguento il medico deve consigliare al paziente di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, sia naturale che artificiale. Il calcipotriolo per via topica deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i potenziali benefici siano maggiori dei potenziali rischi (vedere paragrafo 5.3).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Daivobet unguento in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, durante la gravidanza Daivobet unguento deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

#### Allattamento

Il betametasone viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche consigliate il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante di ritiene improbabile. Non vi sono dati sull'escrezione del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere Daivobet unguento a pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non utilizzare Daivobet unguento sul seno durante il periodo di allattamento.

#### Fertilità

Studi condotti su ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasone dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Daivobet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Il programma di studi clinici sull'uso di Daivobet unguento ha incluso finora più di 2.500 pazienti e ha dimostrato che il 10% circa dei pazienti può andare incontro a un effetto indesiderato non grave.

Queste reazioni sono solitamente lievi e comprendono varie reazioni cutanee come prurito, eruzione cutanea e sensazione di bruciore della cute. La psoriasi pustolosa è un effetto indesiderato raro. Sono stati riportati effetti di *rebound* al termine del trattamento, ma la loro frequenza non è nota.

Sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'uso successivo alla commercializzazione si elencano le seguenti reazioni avverse con l'uso Daivobet unguento.

Le reazioni avverse sono elencate con la classificazione sistemica organica secondo MedDRA e le singole reazioni avverse vengono indicate partendo da quello con la frequenza maggiore. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente

La seguente terminologia è stata utilizzata nella classificazione della frequenza delle reazioni avverse:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$

Frequenza non nota (impossibile eseguire una stima con i dati disponibili)

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Prurito Eruzione cutanea Sensazione di bruciore della cute
Non comune	Esacerbazione della psoriasi Dolore cutaneo o irritazione Dermatite Eritema Follicolite Alterazioni della pigmentazione della cute al punto di applicazione
Raro	Psoriasi pustolosa
<b>Patologie sistemiche e condizioni punto di somministrazione</b>	
Frequenza non nota:	Effetto <i>rebound</i> - incluso nel paragrafo 4.4

Le seguenti reazioni avverse si ritengono collegate rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e il betametasone:

#### Calcipotriolo

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, secchezza cutanea, eritema, eruzione cutanea, dermatite, eczema, aggravamento della psoriasi, fotosensibilità e reazioni di ipersensibilità, inclusi casi molto rari di angioedema ed edema facciale. Effetti sistemici quali ipercalcemia e ipercalcemia possono comparire molto di rado in seguito all'applicazione topica (vedere paragrafo 4.4).

#### Betametasone (come dipropionato)

Le reazioni locali che possono verificarsi dopo l'applicazione topica, specie se prolungata, comprendono atrofia cutanea, teleangiectasia, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea e milio colloidale. Durante il trattamento della psoriasi vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata.

Le reazioni sistemiche dovute all'uso topico di corticosteroidi sono rare negli adulti, tuttavia possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione corticosurrenale, cataratta, infezioni, interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche sono più frequenti se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio occlusivo, pieghe cutanee), se viene effettuata su aree cutanee estese e nel caso di trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'impiego al di sopra della dose raccomandata può provocare un aumento della calcemia, che dovrebbe scomparire rapidamente dopo sospensione del trattamento.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può sopprimere le funzioni dell'asse ipofisi-surrene, con una conseguente insufficienza surrenalica secondaria che di solito è reversibile. In questi casi è indicato un trattamento sintomatico.

In caso di tossicità cronica, il trattamento con corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

A causa di un uso non corretto, un paziente con una psoriasi eritrodermica estesa, trattato con 240 g di Daivobet unguento alla settimana corrispondente a una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g) ha sviluppato sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo la brusca interruzione del trattamento.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antipsoriasici. Altri antipsoriasici per uso topico, calcipotriolo, associazioni.  
Codice ATC: D05AX52

Il calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati ottenuti *in vitro* fanno ritenere che il calcipotriolo induca la differenziazione e inibisca la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia clinica nella psoriasi.

Come altri corticosteroidi topici, il betametasone dipropionato ha attività antinfiammatoria, antipruriginosa, vasocostrittiva ed immunosoppressiva senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggior penetrazione nello strato corneo. In reazione a ciò, aumenterà l'incidenza di eventi avversi. Il meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria degli steroidi topici, in generale, non è chiaro.

Uno studio sulla sicurezza condotto in 634 pazienti affetti da psoriasi ha analizzato la somministrazione di cicli ripetuti di Daivobet unguento applicato una volta al giorno come richiesto, da solo o alternandolo con Daivonex, fino a 52 settimane, rispetto all'uso di Daivonex da solo per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di Daivobet unguento. Reazioni avverse sono state riferite dal 21,7% dei pazienti del gruppo trattato con Daivobet unguento, dal 29,6% dei pazienti del gruppo trattato alternativamente con Daivobet unguento/Daivonex e dal 37,9% dei pazienti del gruppo Daivonex. Le reazioni avverse rilevate in più del 2% dei pazienti del gruppo trattato con Daivobet unguento sono state prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Eventi avversi di rilievo, e di possibile correlazione con l'uso prolungato di corticosteroidi (ad es. atrofia cutanea, follicolite, depigmentazione, foruncoli e porpora), sono stati riferiti dal 4,8% dei pazienti del gruppo trattato con Daivobet unguento, dal 2,8% dei pazienti del gruppo trattato alternativamente con Daivobet unguento/Daivonex e dal 2,9% dei pazienti del gruppo Daivonex.

È stata valutata la risposta surrenalica all'ACTH misurando i livelli sierici di cortisolo in pazienti affetti da psoriasi estesa sia sul cuoio capelluto sia sul corpo, che utilizzavano fino a 106 g alla settimana di Daivobet gel e Daivobet unguento. Si è osservata una diminuzione al limite della normalità della risposta al cortisolo

dopo 30 minuti dalla stimolazione con ACTH, in 5 pazienti su 32 (15,6%) dopo 4 settimane di trattamento e in 2 pazienti su 11 (18,2%) tra quelli che hanno continuato il trattamento per 8 settimane. In tutti i casi osservati i livelli sierici di cortisolo erano tornati normali 60 minuti dopo la stimolazione con ACTH. In questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica nel metabolismo del calcio. Pertanto per quanto riguarda la soppressione dell'asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di Daivobet gel e Daivobet unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi clinici effettuati con unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e betametasone successivo all'applicazione di Daivobet unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione sulle lesioni psoriasiche e in condizioni di bendaggio oclusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici. L'assorbimento attraverso la cute danneggiata è di circa il 24%.

Dopo esposizione sistemica entrambi i principi attivi – calcipotriolo e betametasone dipropionato – vengono metabolizzati in modo esteso e rapido. Il legame proteico è di circa il 64%. L'emivita di eliminazione del plasma dopo l'applicazione intravenosa è di 5-6 ore. A causa della formazione di un deposito nella cute l'eliminazione dopo l'applicazione dermica è dell'ordine di giorni. Il betametasone viene metabolizzato in particolare a livello epatico, ma anche nei reni, a glucuronide ed estere solforico. La principale via di escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e cavie), mentre per il betametasone dipropionato la via di escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasone dipropionato radiomarcati hanno dimostrato che i più alti livelli di radioattività sono stati raggiunti, rispettivamente, nel rene e nel fegato.

In uno studio condotto su 34 pazienti affetti da psoriasi estesa del corpo e del cuoio capelluto, trattati per un periodo di 4 o 8 settimane con applicazioni concomitanti di Daivobet gel e di Daivobet unguento, i livelli ematici del calcipotriolo e del betametasone dipropionato si sono mantenuti al di sotto dei limiti inferiori quantificabili in tutti i campioni di sangue. In alcuni pazienti è stato possibile quantificare un metabolita del calcipotriolo e un metabolita del betametasone dipropionato.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi nei animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre una tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi sono stati segnalati un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del loro peso corporeo alla nascita e una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito. Non è stata evidenziata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Uno studio di carcinogenicità dermica condotto con il calcipotriolo nel topo non ha rilevato rischi particolari per l'uomo.

Gli studi di foto-cancerogenesi su topi suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV di indurre tumori cutanei.

Non è stato effettuato nessuno studio di cancerogenicità o di fotocancerogenicità con il betametasone dipropionato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina liquida  
Poliossipropilene-15-stearil-etero  
All-rac-alfa-tocoferolo  
Paraffina bianca soffice

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Validità dopo la prima apertura: 1 anno.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubi in alluminio/epossifenolo con tappi a vite in polietilene.  
Confezioni: 3 (campione), 15, 30, 60, 100 e 120 g.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della {Nome Stato membro/Autorità}

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daivobet e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g gel  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un grammo di gel contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasona (come dipropionato).

Eccipienti: 160 microgrammi di idrossitoluene butilato/g gel.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Gel

Gel pressoché trasparente, da incolore a leggermente biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento topico della psoriasi del cuoio capelluto negli adulti.

Trattamento topico negli adulti della psoriasi volgare a placche da lieve a moderata localizzata in aree diverse dal cuoio capelluto .

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Daivobet gel deve essere applicato sulle aree affette una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane per le aree del cuoio capelluto e di 8 settimane per le aree diverse dal cuoio capelluto. Se dopo questo periodo, è necessario continuare o riprendere il trattamento, il trattamento deve essere continuato dopo un riesame medico e sotto regolare controllo medico.

Quando si utilizzano medicinali contenenti calcipotriolo, la dose massima giornaliera non deve superare i 15 g. L'area totale trattata con medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.4).

#### Se usato sul cuoio capelluto

Daivobet gel deve essere applicato su tutte le aree del cuoio capelluto affette. Di solito un quantitativo compreso tra 1 g e 4 g al giorno è sufficiente per il trattamento del cuoio capelluto (4 g corrispondono a un cucchiaino da tè).

#### Popolazione speciale

##### *Insufficienza renale o epatica*

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Daivobet gel nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o epatica.

##### Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Daivobet gel nei bambini al di sotto dei 18 anni di età. Non sono disponibili dati in merito.

#### Modo di somministrazione

Agitare il flacone prima dell'uso e applicare Daivobet gel sull'area affetta. Non applicare direttamente su viso o occhi. Lavarsi le mani dopo l'uso. Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia, oppure lavare i capelli in caso di applicazione sul cuoio capelluto, immediatamente dopo l'applicazione di Daivobet gel. Daivobet gel deve rimanere sulla cute durante la notte o durante il giorno.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Daivobet gel è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa

Per la presenza del calcipotriolo, Daivobet gel è controindicato in pazienti con pregressi disturbi del metabolismo del calcio.

Per la presenza di un corticosteroide, Daivobet gel è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni cutanee di origine virale (ad esempio herpes o varicella), infezioni cutanee di tipo micotico o batterico, infezioni da parassiti, manifestazioni cutanee dovute a tubercolosi o a sifilide, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, ulcere, ferite, prurito perianale e genitale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti sul sistema endocrino

Daivobet gel contiene un potente steroide di classe III e pertanto occorre evitare un concomitante trattamento con altri steroidi. Gli effetti indesiderati osservati in relazione al trattamento sistemico con corticosteroidi, come la soppressione corticosurrenale o l'interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito, possono verificarsi anche durante il trattamento topico con corticosteroidi, a causa del loro assorbimento sistemico. Deve essere evitata l'applicazione con bendaggi occlusivi, poiché questi aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. L'applicazione su vaste aree di pelle danneggiata o membrane mucose deve essere evitata perché ciò aumenta l'assorbimento sistemico o dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio condotto su pazienti affetti da psoriasi su aree estese sia del cuoio capelluto sia del corpo, a seguito dell'uso di alte dosi di Daivobet gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di Daivobet unguento (applicato sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno manifestato una diminuzione al limite della normalità del cortisolo in risposta alla stimolazione dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) dopo 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

#### Effetti sul metabolismo del calcio

Data la presenza del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15 g). La calcemia, tuttavia, si normalizza rapidamente con la sospensione del trattamento. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando vengono rispettate le raccomandazioni sull'uso del calcipotriolo.

Deve essere evitato un trattamento che interessi oltre il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.2)

#### Reazioni avverse locali

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere utilizzato in queste aree. Si sono verificate reazioni avverse locali non comuni (come ad esempio irritazione degli occhi o della cute del viso) quando il medicinale è entrato in contatto accidentalmente con aree cutanee del viso, degli occhi o delle congiuntive (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il paziente deve essere istruito sul corretto uso del medicinale in modo da evitare l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca e gli occhi. È necessario lavarsi le mani dopo ogni applicazione per evitare il contatto accidentale con tali aree.

### Infezioni cutanee concomitanti

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a sovrainfezione devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto.

### Sospensione del trattamento

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi topici, al momento della sospensione della terapia vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata e che si verifichino effetti *rebound*. Pertanto occorre continuare il controllo medico nel periodo post-trattamento.

### Uso prolungato

Con l'uso prolungato vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati sia locali sia sistemici legati al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto in caso di effetti indesiderati correlati all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8).

### Usi non analizzati

Non c'è esperienza sull'uso di Daivobet gel nella psoriasi guttata.

### Uso combinato ed esposizione UV

Daivobet unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con Daivobet gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto, ma non c'è esperienza sull'uso combinato di Daivobet con altri antipsorici topici sullo stesso punto di trattamento o altri antipsorici somministrati sistemicamente o con la fototerapia.

Durante il trattamento con Daivobet gel il medico deve consigliare al paziente di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, sia naturale che artificiale. Il calcipotriolo per via topica deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i potenziali benefici siano maggiori dei potenziali rischi (vedere paragrafo 5.3).

### Reazioni avverse agli eccipienti

Daivobet gel contiene butilidrossitoluene (E321), che può causare locali reazioni cutanee (come dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Daivobet gel in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, durante la gravidanza Daivobet gel deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

### Allattamento

Il betametasono viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche consigliate il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante di ritiene improbabile. Non vi sono dati sull'escrezione del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere Daivobet gel a pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non utilizzare Daivobet sul seno durante il periodo di allattamento.

## Fertilità

Studi condotti su ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasona dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daivobet gel non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

Gli studi clinici condotti con Daivobet gel hanno finora coinvolto più di 4.700 pazienti, di cui più di 2.100 sono stati trattati con Daivobet gel. Circa l'8% dei pazienti trattati con Daivobet gel ha riportato effetti indesiderati non gravi.

Queste reazioni sono solitamente molto lievi e comprendono varie reazioni cutanee tra cui il prurito è la più comune.

Sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'uso successivo alla commercializzazione si elencano le seguenti reazioni avverse con l'uso Daivobet gel.

Gli effetti indesiderati sono elencati con la classificazione sistemica organica secondo MedDRA e i singoli effetti indesiderati vengono indicati partendo da quello con la frequenza maggiore. Entro ciascun gruppo di frequenza, le reazioni sono elencate in ordine decrescente di gravità.

La seguente terminologia è stata utilizzata nella classificazione della frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$

Frequenza non nota (impossibile eseguire una stima con i dati disponibili)

<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Irritazione dell'occhio
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Prurito
Non comune	Esacerbazione della psoriasi Sensazione di bruciore della cute Dolore cutaneo o irritazione Follicolite Dermatite Eritema Acne Secchezza della cute Eruzione cutanea Eruzione cutanea pustolosa

I seguenti effetti indesiderati si ritengono collegati rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e il betametasona:

#### Calcipotriolo

Gli effetti indesiderati comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, secchezza cutanea, eritema, eruzione cutanea, dermatite, eczema, aggravamento della psoriasi, fotosensibilità e reazioni di ipersensibilità, inclusi casi molto rari di angioedema ed edema facciale.

Effetti sistemici quali ipercalcemia e ipercalcemia possono comparire molto di rado in seguito all'applicazione topica (vedere paragrafo 4.4).

#### Betametasone (come dipropionato)

Le reazioni locali che possono verificarsi dopo l'applicazione topica, specie se prolungata, comprendono atrofia cutanea, teleangiectasia, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea e milio colloidale. Durante il trattamento della psoriasi vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata.

Le reazioni sistemiche dovute all'uso topico di corticosteroidi sono rare negli adulti, tuttavia possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione corticosurrenale, cataratta, infezioni, interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche sono più frequenti se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio occlusivo, pieghe cutanee), se viene effettuata su aree cutanee estese e nel caso di trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

### **4.9 Sovradosaggio**

L'impiego al di sopra della dose raccomandata può provocare un aumento della calcemia, che dovrebbe scomparire rapidamente dopo sospensione del trattamento.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può sopprimere le funzioni dell'asse ipofisi-surrene, con una conseguente insufficienza surrenalica secondaria che di solito è reversibile. In questi casi è indicato un trattamento sintomatico.

In caso di tossicità cronica, il trattamento con corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

A causa di un uso non corretto, un paziente con una psoriasi eritrodermica estesa, trattato con 240 g di Daivobet unguento alla settimana (corrispondente a una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g) ha sviluppato sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo la brusca interruzione del trattamento.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antipsoriasici. Altri antipsoriasici per uso topico, calcipotriolo, associazioni.  
Codice ATC: D05AX52

Il calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati ottenuti *in vitro* fanno ritenere che il calcipotriolo induca la differenziazione e inibisca la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia clinica nella psoriasi.

Come altri corticosteroidi topici, il betametasone dipropionato ha attività antinfiammatoria, antipruriginosa, vasocostrittiva ed immunosoppressiva senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggior penetrazione nello strato corneo. In reazione a ciò, aumenterà l'incidenza di eventi avversi. L'esatto meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria degli steroidi topici non è stato completamente accertato.

È stata valutata la risposta surrenalica all'ACTH misurando i livelli sierici di cortisolo in pazienti affetti da psoriasi estesa sia sul cuoio capelluto sia sul corpo, che utilizzavano fino a 106 g alla settimana di Daivobet

gel e Daivobet unguento. Si è osservata una di munizione al limite della normalità della risposta al cortisolo dopo 30 minuti dalla stimolazione con ACTH, in 5 pazienti su 32 (15,6%) dopo 4 settimane di trattamento e in 2 pazienti su 11 (18,2%) tra quelli che hanno continuato il trattamento per 8 settimane. In tutti i casi osservati i livelli sierici di cortisolo erano tornati normali 60 minuti dopo la stimolazione con ACTH. In questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica nel metabolismo del calcio. Pertanto per quanto riguarda la soppressione dell'asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di Daivobet gel e Daivobet unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

L'efficacia di Daivobet gel applicato una volta al giorno è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, che hanno coinvolto più di 2.900 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno lieve, classificata secondo la scala *Investigator's Global Assessment* (IGA) della severità della malattia. I farmaci di confronto sono stati il betametasone dipropionato in un veicolo di gel, il calcipotriolo in un veicolo di gel e (in uno degli studi) il solo veicolo di gel, tutti applicati una volta al giorno. I risultati relativi all'obiettivo primario (patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA alla settimana 8) hanno dimostrato che Daivobet gel è stato più efficace, in modo statisticamente significativo, rispetto ai prodotti di confronto. I risultati sulla velocità di risposta, basati su dati simili, hanno dimostrato che, nella seconda settimana, Daivobet gel è stato statisticamente più efficace dei prodotti di confronto.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Daivobet gel (n = 1108)	Betametasone dipropionato (n = 1118)	Calcipotriolo (n = 558)	Veicolo di gel (n = 136)
2a settimana	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
8a settimana	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Daivobet gel (p < 0,001)

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, che ha incluso 296 pazienti affetti da psoriasi volgare di gravità lieve o moderata (secondo la classificazione IGA) ha confrontato l'efficacia dell'uso una volta al giorno di Daivobet gel su aree del corpo diverse dal cuoio capelluto. I farmaci di confronto sono stati il betametasone dipropionato in un veicolo di gel, il calcipotriolo in un veicolo di gel e il solo veicolo in gel, tutti applicati una volta al giorno. Il criterio di risposta primario è stata la patologia controllata secondo la classificazione IGA alle settimane 4 e 8. È stata definita "patologia controllata" una patologia minima o assente in pazienti con patologia moderata al basale, oppure una patologia assente nei pazienti con patologia lieve al basale. La variazione percentuale dell'indice PASI (*Psoriasis Severity and Area Index*) dal basale alle settimane 4 e 8 ha rappresentato il criterio di risposta secondario.

% di pazienti con patologia controllata	Daivobet gel (n = 126)	Betametasone dipropionato (n = 68)	Calcipotriolo (n = 67)	Veicolo di gel (n = 35)
4a settimana	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>
8a settimana	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Daivobet gel (p < 0,05)

Riduzione percentuale media dell'indice PASI (DS)	Daivobet gel (n = 126)	Betametasone dipropionato (n = 68)	Calcipotriolo (n = 67)	Veicolo di gel (n = 35)
4a settimana	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>
8a settimana	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> Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Daivobet gel ( $p < 0,05$ )

Un altro studio clinico randomizzato, in cieco per l'investigatore, che ha incluso 312 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di entità almeno moderata secondo la classificazione IGA, ha confrontato l'uso di Daivobet gel applicato una volta al giorno con Daivonex soluzione cutanea applicata due volte al giorno, fino a 8 settimane. I risultati relativi al criterio primario di risposta (patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA nell'ottava settimana) hanno dimostrato che Daivobet gel è stato più efficace, in modo statisticamente significativo, rispetto a Daivonex soluzione cutanea.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Daivobet gel (n = 207)	Daivonex soluzione cutanea (n = 105)
8a settimana	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Daivobet gel ( $p < 0,001$ )

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, a lungo termine, che ha incluso 873 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno moderata (secondo la classificazione IGA), ha confrontato l'uso di Daivobet gel con calcipotriolo nel veicolo di gel. Entrambi i trattamenti sono stati applicati una volta al giorno, in modo intermittente come richiesto, fino a 52 settimane. Gli eventi avversi possibilmente correlati all'uso prolungato di corticosteroidi sul cuoio capelluto, sono stati identificati in cieco da un gruppo indipendente di dermatologi. Non sono state riscontrate differenze nelle percentuali di pazienti che hanno manifestato questo tipo di eventi avversi tra i due gruppi di trattamento (2,6% nel gruppo trattato con Daivobet gel e 3,0% nel gruppo trattato con calcipotriolo:  $p = 0,73$ ). Non sono stati riscontrati casi di atrofia cutanea.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica al calcipotriolo e al betametasono dipropionato a seguito dell'applicazione topica di Daivobet gel è paragonabile a quella di Daivobet unguento nei ratti e nelle cavie. Studi clinici effettuati con unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e betametasono successivo all'applicazione di Daivobet unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione sulle lesioni psoriasiche e in condizioni di bendaggio oclusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici. L'assorbimento attraverso la cute danneggiata è di circa il 24%.

Dopo esposizione sistemica entrambi i principi attivi – calcipotriolo e betametasono dipropionato – vengono metabolizzati in modo esteso e rapido. Il legame proteico è di circa il 64%. L'emivita di eliminazione del plasma dopo l'applicazione intravenosa è di 5-6 ore. A causa della formazione di un deposito nell'eliminazione cutanea dopo l'applicazione dermica è dell'ordine di giorni. Il betametasono viene metabolizzato in particolare a livello epatico, ma anche nei reni, a glucuronide ed estere solforico. La principale via di escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e cavie), mentre per il betametasono dipropionato la via di escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasono dipropionato radiomarcati hanno dimostrato che i più alti livelli di radioattività sono stati raggiunti, rispettivamente, nel rene e nel fegato.

In uno studio condotto su 34 pazienti affetti da psoriasi estesa del corpo e del cuoio capelluto, trattati per un periodo di 4 o 8 settimane con applicazioni concomitanti di Daivobet gel e di Daivobet unguento, i livelli ematici del calcipotriolo e del betametasono dipropionato si sono mantenuti al di sotto dei limiti inferiori quantificabili in tutti i campioni di sangue. In alcuni pazienti è stato possibile quantificare un metabolita del calcipotriolo e un metabolita del betametasono dipropionato.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi nei animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre una tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità fetale condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi sono stati segnalati un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del loro peso corporeo alla nascita e una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito. Non è stata evidenziata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Uno studio di carcinogenicità dermica condotto con il calcipotriolo nel topo non ha rilevato rischi particolari per l'uomo.

Gli studi di foto-cancerogenesi su topi suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV di indurre tumori cutanei.

Non è stato effettuato nessuno studio di cancerogenicità o di fotocancerogenicità con il betametasono dipropionato.

In studi di tollerabilità locale sui conigli, Daivobet gel ha causato una irritazione cutanea da leggera a moderata e una leggera e transitoria irritazione oculare.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina liquida  
Poliossipropilene-15-stearil-etero  
Olio di ricino idrogenato  
Butilidrossitoluene (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocoferolo

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Validità dopo la prima apertura: 3 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare in frigorifero. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene ad alta densità, con erogatore in polietilene a bassa densità e tappo a vite in polietilene ad alta densità. Il flacone è contenuto in una scatola di cartone.

Confezioni: da 15 g, 30 g, 60 g e 2 flaconi da 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della {Nome Stato membro/Autorità}

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Daivobet unguento in tubi da 15 g, 30 g, 60 g, 100 g o 120 g

**Il testo del confezionamento secondario (astuccio) e del confezionamento primario (tubo) è uguale, tranne dove sia espressamente indicato riferirsi rispettivamente all'astuccio o al tubo.**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g unguento

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Calcipotriolo/betametasone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasone (come dipropionato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

paraffina liquida, all-rac-alfa-tocoferolo, poliossipropilene-15-stearil etere, paraffina bianca soffice

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Unguento

Confezioni:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso cutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Astuccio:

validità dopo la prima apertura: 1 anno

Astuccio:

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio per confezioni da 15 g, 30 g, 60 g, 100 g o 120 g:

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet 50 microgrammi/0,5 mg/g unguento

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Daivobet unguento in tubi da 3 g**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g unguento

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Calcipotriolo/betametasone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasone (come dipropionato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

paraffina liquida, all-rac-alfa-tocoferolo, polioossipropilene-15-stearil etere, paraffina bianca soffice

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Unguento

Confezioni:

3 g

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso cutaneo

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Validità dopo la prima apertura: 1 anno

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

[Completare con i dati nazionali]

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio per confezioni da 3 g:

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet unguento

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI, TUBO**

**Daivobet unguento in tubi da 3 g**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g unguento

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Calcipotriolo + betametasone

Uso cutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

[Completare con i dati nazionali]

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Daivobet gel in flaconi da 15 g, 30 g e 60 g**

**Il testo del confezionamento secondario (astuccio) e del confezionamento primario (flacone) è uguale, tranne dove sia espressamente indicato riferirsi rispettivamente all'astuccio o al flacone.**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

[Completare con i dati nazionali]

Daivobet e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g gel

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

calcipotriolo/betametasone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un grammo di gel contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasone (come dipropionato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

paraffina liquida, polioossipropilene-15-stearil etere, olio di ricino idrogenato, butilidrossitoluene (E321),  $\alpha$ -tocoferolo.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Gel

Testo flacone:

15 g

30 g

60 g

Testo astuccio:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (per la confezione contenente due flaconi da 60 g)

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Agitare il flacone prima dell'uso.

Non applicare direttamente su viso o occhi.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso cutaneo.  
Per solo uso esterno.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Testo flacone: lotto/Scad – vedere sul fondo del flacone.  
Dopo la prima apertura: 3 mesi.

Testo astuccio: lotto/Scad – vedere sul fondo dell'astuccio.  
Dopo la prima apertura: 3 mesi.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non refrigerare. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Testo flacone: lotto/Scad – vedere sul fondo del flacone.

-

Testo astuccio: lotto/Scad – vedere sul fondo dell'astuccio.

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

Testo astuccio: Daivobet gel.

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Daivobet e denominazioni associate** (vedere Allegato I) **50 microgrammi/0,5 mg/g unguento**  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]  
calcipotriolo/betametasone

### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Daivobet e a che cosa serve
2. Prima di usare Daivobet
3. Come usare Daivobet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daivobet
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È DAIVOBET E A COSA SERVE**

Daivobet unguento è utilizzato sulla pelle per trattare la psoriasi a placche (psoriasi volgare) negli adulti. La psoriasi è una malattia in cui le cellule della pelle si riproducono troppo velocemente. Ciò provoca arrossamento, desquamazione e ispessimento della pelle.

Daivobet unguento contiene il calcipotriolo e il betametasone. Il calcipotriolo normalizza la crescita delle cellule cutanee e il betametasone agisce riducendo l'infiammazione.

## **2. PRIMA DI USARE DAIVOBET**

### **Non usi Daivobet:**

- Se è allergico (ipersensibile) al calcipotriolo, al betametasone o a uno qualsiasi degli eccipienti di Daivobet
- Se ha problemi con i livelli di calcio nel suo organismo (chieda al suo medico)
- Se ha altri tipi di psoriasi, come la l'eritrodermica, l'esfoliativa o la pustolosa (chieda al suo medico)

Siccome Daivobet contiene uno steroide potente, **NON** lo usi sulla cute affetta da:

- infezioni causate da virus (come herpes o varicella)
- infezioni causate da funghi (come il piede d'atleta o la tigna)
- infezioni causate da batteri
- infezioni causate da parassiti (come la scabbia)
- tubercolosi (TB) o sifilide
- dermatite periorale (eruzioni cutanee rosse intorno alla bocca)
- pelle sottile, vene facilmente danneggiabili, smagliature
- ittiosi (pelle secca con scaglie simili a quelle dei pesci)
- acne (foruncoli)
- rosacea (forti vampate o rossori del viso)
- ulcere o ferite aperte
- prurito dell'ano o dei genitali (organi sessuali).

### **Faccia particolare attenzione con Daivobet**

Prima di usare il farmaco, comunichi al medico, all'infermiere o al farmacista

- se sta utilizzando altri farmaci che contengono corticosteroidi, in quanto potrebbero verificarsi effetti indesiderati
- se ha utilizzato questo farmaco per molto tempo e decide di interrompere il trattamento (quando il trattamento con steroidi viene interrotto improvvisamente vi è il rischio che la psoriasi peggiori o si riacutizzi)
- se ha il diabete mellito (diabete), dato che lo steroide contenuto nel prodotto può influenzare la glicemia
- se le lesioni della pelle tendono a infettarsi, potrebbe dover interrompere il trattamento
- se ha un certo tipo di psoriasi chiamato psoriasi guttata
- se ha qualche malattia grave del fegato o del rene.

### Particolari precauzioni

- Eviti di applicare il prodotto su più del 30% del corpo o di usare più di 15 g di prodotto al giorno
- Eviti di usare bendaggi o vestiti che possono aumentare l'assorbimento dello steroide
- Eviti l'uso su vaste aree di pelle danneggiata su pieghe cutanee (p. es. inguine, ascelle o sotto i seni), perché ciò aumenta l'assorbimento dello steroide
- Eviti di applicare il farmaco sulla pelle del viso o sui genitali (organi sessuali), che sono molto sensibili agli steroidi
- Eviti bagni di sole eccessivi, un eccessivo uso del solarium o di altre forme di trattamento con la luce.

### **Bambini**

L'uso di Daivobet non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### **Assunzione di Daivobet unguento con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

### **Gravidanza e allattamento**

Non usi Daivobet se è in gravidanza (o potrebbe essere in gravidanza) o se sta allattando, senza averne prima parlato con il medico. Se il medico ha stabilito che lei può allattare, si accerti di non applicare Daivobet unguento nell'area del seno.

Prima di assumere qualsiasi medicinale, consulti il medico o il farmacista.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo farmaco non dovrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **3. COME USARE DAIVOBET**

Prenda sempre Daivobet seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come utilizzare Daivobet: uso cutaneo.

### Istruzioni per l'uso corretto

- Utilizzi Daivobet solo sulla psoriasi; da non utilizzare sulla pelle non affetta da psoriasi.
- Tolga il tappo e verifichi che il sigillo del tubo non sia rotto prima di usare l'unguento per la prima volta.
- Per rompere il sigillo, utilizzi la punta sulla parte posteriore del tappo.
- Comprime il tubo, faccia fuoriuscire l'unguento su un dito pulito.
- Frizioni dolcemente fino a quando l'area interessata da psoriasi risulti coperta e la maggior parte dell'unguento sia stato assorbito dalla pelle.

- Non bendi, fasci strettamente o nasconda le zone trattate.
- Lavi bene le mani dopo aver utilizzato Daivobet unguento (a meno che abbia utilizzato l'unguento per trattare le mani). Ciò eviterà un contatto accidentale dell'unguento con altre parti del corpo (specialmente il viso, la bocca e gli occhi).
- Non si allarmi se una piccola parte di unguento tocca accidentalmente la pelle sana intorno alla placca psoriasica, ma pulisca la pelle se il farmaco si sparge troppo lontano dalla zona psoriasica.
- Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia immediatamente dopo l'applicazione di Daivobet unguento.
- Dopo aver applicato l'unguento, eviti il contatto con tessuti che potrebbero facilmente macchiarsi di unto (per esempio la seta).

#### Durata del trattamento

- Usi l'unguento una volta al giorno. Può risultare più comodo applicare l'unguento la sera.
- Il periodo di trattamento iniziale è normalmente di **4** settimane, ma il medico potrebbe decidere per un periodo di trattamento diverso.
- Il medico potrebbe decidere di ripetere il trattamento.
- Non usi più di 15 grammi al giorno.

Se utilizza anche altri medicinali contenenti calcipotriolo, la quantità totale di medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare i 15 grammi al giorno e le zone trattate non devono superare il 30% della superficie corporea.

#### **Cosa ci si deve aspettare con l'uso do Daivobet**

La maggior parte dei pazienti rileva miglioramenti evidenti dopo 2 settimane, anche se la psoriasi non è del tutto sparita dalla zona.

#### **Se usa più Daivobet di quanto deve**

Contatti il medico se ha usato più di 15 grammi in un giorno.

L'uso eccessivo e prolungato di Daivobet unguento può causare anche problemi con i livelli di calcio nel sangue, che di solito si normalizzano dopo aver interrotto il trattamento.

Il medico potrà ritenere necessario sottoporla ad alcuni esami del sangue per controllare se l'uso di quantità eccessive di unguento possa aver causato un problema con i livelli di calcio nel sangue.

Un uso eccessivo e prolungato può anche causare un non corretto funzionamento delle ghiandole surrenali (le ghiandole surrenali sono situate vicino ai reni e producono ormoni).

#### **Se dimentica di usare Daivobet**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'applicazione.

#### **Se interrompe il trattamento con Daivobet**

L'uso di Daivobet unguento deve essere interrotto come indicato dal medico. Potrebbe essere necessario interrompere l'uso del farmaco gradualmente, specialmente dopo averlo usato per lungo tempo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Daivobet unguento, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Daivobet può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Circa 1 persona ogni 10 può manifestare effetti indesiderati, ma la maggior parte di questi si verifica nella zona dove l'unguento è stato applicato e generalmente ha un'intensità lieve e una durata temporanea.

#### Effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati riportati con Daivobet:

Non comune (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 100)

- Peggioramento della psoriasi. Avverta il medico appena possibile se la sua psoriasi peggiora.

Raro (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 1.000)

- Può verificarsi psoriasi pustolosa (zone arrossate che presentano pustole gialle, generalmente sulle mani o sui piedi). In questo caso, interrompa il trattamento con Daivobet unguento e avverta il medico appena possibile.

Alcuni gravi effetti indesiderati sono noti per essere causati dal betametasona (un forte steroide), uno dei componenti di Daivobet unguento. Informi il medico appena possibile se avverte un effetto indesiderato grave.

- Le ghiandole surrenali potrebbero funzionare in modo non appropriato. I sintomi sono stanchezza, depressione e ansia.
- Cataratta (i sintomi sono visione annebbiata o appannata, difficoltà di vedere di notte e sensibilità alla luce) o aumento della pressione interna degli occhi (i sintomi sono dolore, occhi rossi, diminuzione della vista o vista appannata).
- Infezioni (perché il sistema immunitario, che combatte le infezioni, potrebbe essere soppresso o indebolito).
- Interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito (se è diabetico potrebbe manifestare fluttuazioni della glicemia).

Questi effetti indesiderati hanno maggiore probabilità di verificarsi con l'uso prolungato, l'applicazione in pieghe cutanee (p. es. inguine, ascelle o sotto i seni), l'uso con bendaggi o vestiti o l'uso su ampie superfici di pelle.

Gravi effetti indesiderati noti per essere causati dal calcipotriolo

- Reazioni allergiche con forte gonfiore del viso o di altre parti del corpo come le mani o i piedi. Potrebbero verificarsi gonfiore della bocca/gola e difficoltà nel respirare. Nel caso lei abbia una reazione allergica, interrompa l'uso di Daivobet unguento, avverta immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso del più vicino ospedale.
- Il trattamento con questo unguento può far aumentare i livelli di calcio nel suo sangue o nelle urine (in genere quando si usano quantità eccessive di unguento). I sintomi di un aumento dei livelli di calcio nel sangue sono: dolore osseo, costipazione, diminuzione dell'appetito, nausea e vomito. Ciò può essere grave e pertanto è importante che lei contatti appena possibile il medico. In ogni caso, i livelli ritorneranno normali quando si interrompe il trattamento.

#### Effetti indesiderati meno gravi

I seguenti effetti indesiderati meno gravi sono stati riportati con Daivobet. Se uno qualsiasi di questi si protrae o le causa problemi, informi il medico o l'infermiere.

Effetti indesiderati comuni (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 10)

- Prurito
- Eruzioni cutanee
- Sensazione di bruciore

Non comune (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 100)

- Dolore o irritazione cutanea
- Eruzioni cutanee con infiammazione della pelle (dermatite)
- Arrossamento della pelle dovuto alla dilatazione dei capillari (eritema)
- Infiammazione o gonfiore della radice dei capelli (follicolite)
- Alterazioni del colore della cute nell'area in cui è stato applicato l'unguento.

Frequenza non nota

- Effetto *rebound*: un peggioramento dei sintomi/della psoriasi dopo la conclusione del trattamento

Effetti indesiderati meno gravi, dovuti all'uso del betametasona, includono quelli sotto indicati; in caso di comparsa di uno di questi effetti lei deve informare il medico.

- Assottigliamento della pelle
- Comparsa di vene superficiali o smagliature
- Modifiche della crescita dei capelli
- Eruzioni cutanee rosse intorno alla bocca (dermatite periorale)
- Eruzioni cutanee, con infiammazione o gonfiore (dermatite allergica da contatto)
- Piccole cisti bianche (milio colloidale)
- Decolorazione della pelle.(depigmentazione)

Effetti indesiderati meno gravi noti per essere causati dal calcipotriolo includono i seguenti:

- Secchezza della pelle
- Sensibilità della pelle alla luce, con conseguente eruzione cutanea
- Eczema.

Se nota uno di questi effetti indesiderati, o qualsiasi altra variazione nel suo stato di salute durante il trattamento con questo farmaco, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE DAIVOBET

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Daivobet dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta, dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
- Il tubo non deve essere usato 1 anno dopo la prima apertura. Scriva la data di prima apertura del tubo sull'apposito spazio sull'astuccio.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Daivobet

I principi attivi sono:

Calcipotriolo e betametasone.

Un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasone (come dipropionato).

Gli eccipienti sono:

- Paraffina liquida
- All-rac-alfa-tocoferolo
- Polioossipropilene-15-stearil-etero
- Paraffina bianca soffice

### Descrizione dell'aspetto di Daivobet e contenuto della confezione

Daivobet unguento è un unguento di colore da avorio a giallo, fornito in tubi di alluminio/epossifenolo con tappo a vite in polietilene.

Confezioni: 15, 30, 60, 100 e 120 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Il produttore è:  
LEO Laboratories Ltd.  
Cashel Road, Dublino 12, Irlanda.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio  
[Completare con i dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il: [ {MM/AAAA} ]**

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della {Nome Stato membro/Autorità}

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Daivobet e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 microgrammi/0,5 mg/g gel**  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]  
calcipotriolo/betametasone

### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Daivobet e a che cosa serve
2. Prima di usare Daivobet
3. Come usare Daivobet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daivobet
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È DAIVOBET E A COSA SERVE**

Daivobet gel è utilizzato come trattamento topico della psoriasi del cuoio capelluto negli adulti e della cute di altre aree del corpo per trattare la psoriasi a placche (psoriasi volgare) di gravità da lieve a moderata negli adulti. La psoriasi è una malattia in cui le cellule della pelle si riproducono troppo velocemente. Ciò provoca arrossamento, desquamazione e ispessimento della pelle.

Daivobet gel contiene il calcipotriolo e il betametasone. Il calcipotriolo normalizza la crescita delle cellule cutanee e il betametasone agisce riducendo l'infiammazione.

## **2. PRIMA DI USARE DAIVOBET**

### **Non usi Daivobet**

Se è allergico (ipersensibile) al calcipotriolo, al betametasone o a uno qualsiasi degli eccipienti di Daivobet  
Se ha problemi con i livelli di calcio nel suo organismo (chieda al suo medico)

- Se ha altri tipi di psoriasi, come l'eritrodermica, l'esfoliativa o la pustolosa (chieda al suo medico)

Siccome Daivobet contiene uno steroide potente, NON lo usi sulla cute affetta da:

- infezioni causate da virus (come herpes o varicella)
- infezioni causate da funghi (come il piede d'atleta o la tigna)
- infezioni causate da batteri
- infezioni causate da parassiti (come la scabbia)
- tubercolosi (TB) o sifilide
- dermatite periorale (eruzioni cutanee rosse intorno alla bocca)
- pelle sottile, vene facilmente danneggiabili, smagliature
- ittiosi (pelle secca con scaglie simili a quelle dei pesci)
- acne (foruncoli)
- rosacea (forti vampate o rossori del viso)
- ulcere o ferite aperte
- prurito dell'ano o dei genitali (organi sessuali).

### **Faccia particolare attenzione con Daivobet**

Prima di usare il farmaco, comunichi al medico, all'infermiere o al farmacista:

- se sta utilizzando altri farmaci che contengono corticosteroidi, in quanto potrebbero verificarsi effetti indesiderati
- se ha utilizzato questo farmaco per molto tempo e decide di interrompere il trattamento (quando il trattamento con steroidi viene interrotto improvvisamente vi è il rischio che la psoriasi peggiori o si riacutizzi)
- se ha il diabete mellito (diabete), dato che lo steroide contenuto nel prodotto può influenzare la glicemia
- se le lesioni della pelle tendono a infettarsi, potrebbe dover interrompere il trattamento
- se ha un certo tipo di psoriasi chiamato psoriasi guttata
- se ha qualche malattia grave del fegato o del rene.
- 

#### Particolari precauzioni

- Eviti di applicare il prodotto su più del 30% del corpo o di usare più di 15 g di prodotto al giorno
- Eviti di usare la cuffia da doccia, bendaggio o vestiti che possono aumentare l'assorbimento dello steroide
- Eviti l'uso su vaste aree di pelle danneggiata sulle pieghe cutanee (p. es. inguine, ascelle o sotto i seni), perché ciò aumenta l'assorbimento dello steroide
- Eviti di applicare il farmaco sulla pelle del viso o sui genitali (organi sessuali), che sono molto sensibili agli steroidi
- Eviti bagni di sole eccessivi, un eccessivo uso del solarium o di altre forme di trattamento con la luce.

#### **Bambini**

L'uso di Daivobet non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

#### **Assunzione di Daivobet con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

Non usi Daivobet se è in gravidanza (o potrebbe essere in gravidanza) o se sta allattando, senza averne prima parlato con il medico. Se il medico ha stabilito che lei può allattare, si accerti di non applicare Daivobet nell'area del seno.

Prima di assumere qualsiasi medicinale, consulti il medico o il farmacista.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo farmaco non dovrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Daivobet**

Daivobet contiene butilidrossitoluene (E321), che può causare locali reazioni cutanee (come dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

### **3. COME USARE DOVOBET**

Prenda sempre Daivobet seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come utilizzare Daivobet: uso cutaneo.

#### Istruzioni per l'uso corretto

- Utilizzi Daivobet solo sulla psoriasi; da non utilizzare sulla pelle non affetta da psoriasi.
- Agiti bene il flacone prima dell'uso e tolga il tappo.

- Comprime il flacone, faccia fuoriuscire il gel su un dito pulito o direttamente sull'area interessata da psoriasi.
- Applichi Daivobet sulle zone interessate con i polpastrelli e frizioni dolcemente fino a quando l'area interessata da psoriasi risulti coperta da un sottile strato di gel.
- Non bendi, fasci strettamente o nasconda le zone trattate.
- Si lavi bene le mani dopo aver applicato Daivobet. Ciò eviterà un contatto accidentale del gel con altre parti del corpo (specialmente il viso, la bocca e gli occhi).
- Non si allarmi se una piccola parte del gel tocca accidentalmente la pelle sana intorno alla placca psoriasica, ma pulisca la pelle se il farmaco si sparge troppo lontano dalla zona psoriasica.
- Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia immediatamente dopo l'applicazione di Daivobet gel.
- Dopo aver applicato il gel, eviti il contatto con tessuti che potrebbero facilmente macchiarsi di unto (per esempio la seta).

#### Se è affetto da psoriasi del cuoio capelluto

- Prima di applicare Daivobet sul cuoio capelluto, spazzoli i capelli per eliminare eventuali squame. Inclini la testa in modo che Daivobet non le scenda sul viso. Può essere utile dividere i capelli a zone prima di usare Daivobet. Applichi Daivobet gel sulle zone affette da psoriasi con i polpastrelli e frizioni dolcemente.
- Di solito per il trattamento del cuoio capelluto è sufficiente un quantitativo compreso tra 1 g e 4 g al giorno (4 g corrispondono a un cucchiaino da tè).
- Non è necessario che si lavi i capelli prima di applicare Daivobet gel.
- Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non lavare i capelli subito dopo l'applicazione di Daivobet gel. Lasciare che Daivobet rimanga sulla cute durante la notte o durante il giorno.

#### Durata del trattamento

- Usi il gel una volta al giorno. Può risultare più comodo applicare il gel la sera.
- Il periodo normale di trattamento iniziale è di 4 settimane per le aree del cuoio capelluto e di 8 settimane per le aree diverse dal cuoio capelluto.
- Il medico potrebbe decidere per un periodo di trattamento diverso.
- Il medico potrebbe decidere di ripetere il trattamento.
- Non usi più di 15 grammi al giorno.

Se utilizza anche altri medicinali contenenti calcipotriolo, la quantità totale di medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare i 15 grammi al giorno e le zone trattate non devono superare il 30% della superficie corporea.

#### **Cosa ci si deve aspettare con l'uso di Daivobet**

La maggior parte dei pazienti rileva miglioramenti evidenti dopo 2 settimane, anche se la psoriasi non è del tutto sparita dalla zona.

#### **Se usa più Daivobet di quanto deve**

Contatti il medico se ha usato più di 15 grammi in un giorno.

L'uso eccessivo e prolungato di Daivobet gel può causare problemi con i livelli di calcio nel sangue, che di solito si normalizzano dopo aver interrotto il trattamento.

Il medico potrà ritenere necessario sottoporla ad alcuni esami del sangue per controllare se l'uso di quantità eccessive di gel possa aver causato un problema con i livelli di calcio nel sangue.

Un uso eccessivo e prolungato può anche causare un non corretto funzionamento delle ghiandole surrenali (le ghiandole surrenali sono situate vicino ai reni e producono ormoni).

#### **Se dimentica di usare Daivobet**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'applicazione.

#### **Se interrompe il trattamento con Daivobet**

L'uso di Daivobet gel deve essere interrotto come indicato dal medico. Potrebbe essere necessario interrompere l'uso del farmaco gradualmente, specialmente dopo averlo usato per lungo tempo,

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Daivobet gel, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Daivobet può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Circa 1 persona ogni 12 può manifestare effetti indesiderati, ma la maggior parte di questi si verifica nella zona dove il gel è stato applicato.

##### Effetti indesiderati gravi

Avverta il medico o l'infermiere immediatamente o appena possibile se compare uno dei seguenti effetti indesiderati. Potrebbe esserle richiesto di interrompere il trattamento.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con l'uso di Daivobet

Non comune (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 100)

- Peggioramento della psoriasi. Avverta il medico appena possibile se la sua psoriasi peggiora.

Alcuni gravi effetti indesiderati sono noti per essere causati dal betametasona (un forte steroide), uno dei componenti di Daivobet. Informi il medico appena possibile se avverte un effetto indesiderato grave. La frequenza di questi effetti indesiderati può aumentare dopo un lungo periodo di trattamento o con un bendaggio oclusivo.

Gli effetti indesiderati includono i seguenti:

- Le ghiandole surrenali potrebbero funzionare in modo non appropriato. I sintomi sono stanchezza, depressione e ansia.
- Cataratta (i sintomi sono visione annebbiata o appannata, difficoltà di vedere di notte e sensibilità alla luce) o aumento della pressione interna degli occhi (i sintomi sono dolore, occhi rossi, diminuzione della vista o vista appannata).
- Infezioni (perché il sistema immunitario, che combatte le infezioni, potrebbe essere soppresso o indebolito).
- Psoriasi pustolosa (zone arrossate che presentano pustole gialle, generalmente sulle mani o sui piedi). In questo caso, interrompa il trattamento con Daivobet e avverta il medico appena possibile.
- Interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito (se è diabetico potrebbe manifestare fluttuazioni della glicemia).

Gravi effetti indesiderati noti per essere causati dal calcipotriolo

- Reazioni allergiche con forte gonfiore del viso o di altre parti del corpo come le mani o i piedi. Potrebbero verificarsi gonfiore della bocca/gola e difficoltà nel respirare. Nel caso lei abbia una reazione allergica, interrompa l'uso di Daivobet, avverta immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso del più vicino ospedale.
- Il trattamento con questo gel può far aumentare i livelli di calcio nel suo sangue o nelle urine (in genere quando si usano quantità eccessive di gel). I sintomi di un aumento dei livelli di calcio nel sangue sono: dolore osseo, costipazione, diminuzione dell'appetito, nausea e vomito. Ciò può essere grave e pertanto è importante che lei contatti subito il medico. In ogni caso, i livelli ritorneranno normali quando si interrompe il trattamento.

##### Effetti indesiderati meno gravi

I seguenti effetti indesiderati meno gravi sono stati riportati con Daivobet

Effetti indesiderati comuni (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 10)

- Prurito

Non comune (effetto riscontrato in meno di 1 persona ogni 100)

- Irritazione degli occhi
- Sensazione di bruciore della pelle
- Dolore o irritazione cutanea
- Infiammazione o gonfiore della radice dei capelli (follicolite)
- Eruzioni cutanee con infiammazione della pelle (dermatite)
- Arrossamento della pelle dovuto alla dilatazione dei capillari (eritema)
- Acne (foruncoli)
- Secchezza della pelle
- Eruzioni cutanee
- Eruzioni cutanee pustolose.

Effetti indesiderati meno gravi, dovuti a un uso prolungato del betametasone, includono quelli sotto indicati; in caso di comparsa di uno di questi effetti lei deve informare il medico o l'infermiere appena possibile:

- Assottigliamento della pelle
- Comparsa di vene superficiali o smagliature
- Modifiche della crescita dei capelli
- Eruzioni cutanee rosse intorno alla bocca (dermatite periorale)
- Eruzioni cutanee, con infiammazione o gonfiore (dermatite allergica da contatto)
- Piccole cisti bianche (milio colloidale)
- Decolorazione della pelle (depigmentazione) .

Effetti indesiderati meno gravi noti per essere causati dal calcipotriolo includono i seguenti:

- Sensibilità della pelle alla luce, con conseguente eruzione cutanea
- Eczema

Se nota uno di questi effetti indesiderati, o qualsiasi altra variazione nel suo stato di salute durante il trattamento con questo farmaco, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE DAIVOBET**

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini
- Non usi Daivobet dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone, dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Non refrigerare. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il flacone non deve essere usato dopo 3 mesi dalla prima apertura.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Daivobet**

I principi attivi sono:

Calcipotriolo e betametasone.

Un grammo di gel contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasone (come dipropionato).

Gli eccipienti sono:

- Paraffina liquida
- Poliossipropilene-15-stearil-etero

- Olio di ricino idrogenato
- Butilidrossitoluene (E321)
- All-rac-alfa-tocoferolo

**Descrizione dell'aspetto di Daivobet e contenuto della confezione**

Daivobet gel si presenta come un gel piuttosto limpido, incolore o biancastro, contenuto in un flacone in polietilene ad alta densità.

Il flacone è contenuto in una scatola di cartone.

Confezioni: 15, 30, 60 e 2 flaconi per 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Il produttore è:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danimarca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

[Completare con i dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:** [MM/AAAA]

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della {Nome Stato membro/Autorità}