

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU (LIEKOCHE), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, UCHÁDZAČ(I), DRŽITEĽ(DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Belgicko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/0,5 mg /g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Belgicko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Bulharsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet® | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Cyprus | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|--|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Česká republika | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet mast | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Dánsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Dánsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Estónsko | LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | DAIVOBET | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Fínsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Fínsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50/500 mikrog/g voide | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Francúzsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Francúzsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Nemecko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Nemecko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|---|--|----------------------------|-----------------------|
| Grécko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/0.5 mg /g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Grécko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Maďarsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Masť Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Island | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 mikrógrömm/0,5 mg/g hlaup | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Island | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 mikróg/g + 0,5 mg/g smyrslí | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|--|--|----------------------------|-----------------------|
| Írsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Írsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Taliansko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Taliansko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Lotyšsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|--|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Litva | LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Luxembursko: | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Luxembursko: | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, ointment | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Malta | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Holandsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|--|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Holandsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Nórsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Nórsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Poľsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | DAIVOBET | (50 µg + 0,5 mg)/g | Masť | Dermálne použitie |
| Portugalsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Portugalsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Rumunsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | DAIVOBET® UNGUENT | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Slovinsko | Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovinsko | Daivobet 50 mikrogramov/ 500 mikrogramov v 1g mazilo | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Španielsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Španielsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

| <u>Členský štát</u> | <u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u> | <u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u> | <u>Množstvo aktívnej látky</u> | <u>Farmaceutická forma</u> | <u>Spôsob podania</u> |
|---------------------|---|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Švédsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Švédsko | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Daivobet | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |
| Spojené kráľovstvo | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Gél | Dermálne použitie |
| Spojené kráľovstvo | LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dánsko | Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment | 50 µg/g + 0,5 mg/g | Masť | Dermálne použitie |

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Daivobet a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Daivobet masť je kombinovaný produkt, ktorý obsahuje analóg vitamínu D, kalcipotriol monohydrát a betametazón dipropionát.

Daivobet gél je iná forma, ktorá obsahuje tie isté účinné látky v rovnakých koncentráciách ako Daivobet masť.

Dôvodom tohto konania v súlade s postupom odporúčaným v článku 30 je harmonizovať súhrn charakteristických vlastností lieku v členských štátoch celej EÚ pre liek Daivobet masť schválený na základe postupu vzájomného uznávania (MRP) a vnútroštátneho schválenia. Keďže Daivobet gél je rozšírením lieku Daivobet masť, v súhrnoch charakteristických vlastností lieku boli určité rozdiely.

DAIVOBET MASŤ

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Najnovšou indikáciou v členských štátoch bola „*liečba psoriasis vulgaris*“ a v ďalších dvoch členských štátoch indikácia „*kombinovaná liečba psoriázy*“.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizovaný text pre masť v tomto znení:

„*Lokálna liečba stabilnej plakovej formy psoriasis vulgaris reagujúcej na lokálnu liečbu*“. To presne charakterizuje jedincov zaradených do klinických štúdií predložených na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Daivobet masť. Boli to štúdie MCB 9802 INT a MCB 9904 INT. Požadovalo sa, aby jedinci, ktorí sa týchto štúdií zúčastnia, mali „*psoriasis vulgaris reagujúcu na lokálnu liečbu*“ a jedinci, ktorí potrebovali systémovú antipsoriatickú liečbu alebo fototerapiu, boli vylúčení. Jedinci s nestabilnou formou psoriázy (erythrodermická, exfoliatívna alebo pustulárna psoriáza) boli vylúčení.

Výbor CHMP schválil tieto zmeny, pretože zlepšia definovanie cieľovej skupiny pacientov a odrazia sa v nich údaje predložené na podporu týchto indikácií. Indikácia sa však zmenila a doplnila tak, aby zahŕňala *dospelých* ako cieľovú skupinu pacientov, čo zodpovedá najnovšej verzii usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP na záver schválil pre túto časť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku pre Daivobet masť: „*Lokálna liečba stabilnej plakovej formy psoriasis vulgaris reagujúcej na lokálnu liečbu v prípade dospelých*“.

Súhrn charakteristických vlastností lieku pre Daivobet gél: „*Lokálna liečba psoriázy na pokožke hlavy v prípade dospelých. Lokálna liečba miernej až stredne závažnej plakovej formy psoriasis vulgaris, na iných častiach tela ako je pokožka hlavy v prípade dospelých*“.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Znenie vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa do veľkej miery odrážalo v súhrne charakteristických vlastností lieku schváleného na základe MRP.

Súhrn charakteristických vlastností lieku v troch členských štátoch uvádzal: „*existujú skúsenosti s opakovanými kúrami liekom Daivobet trvajúcimi až 52 týždňov*“, čo podporila štúdia MCB 0102 INT. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol vynechať túto vetu, ale výbor CHMP považoval za užitočné uviesť danú informáciu v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

V súhrne charakteristických vlastností lieku nebola v jednom členskom štáte uvedená informácia, že po období 4 týždňov sa pod lekárskeho dohľadom môže začať opakovaná liečba liekom Daivobet

mast'. V štúdiu MCB 0102 INT sa skúmala účinnosť a bezpečnosť lieku Daivobet masť počas obdobia dlhších ako 4 týždne.

Mnohí pacienti, ktorí na Daivobet masť počas odporúčaného obdobia liečby 4 týždne reagujú dobre, stále potrebujú opakovanú liečbu na dlhodobú kontrolu psoriázy. V štúdiu MCB 0102 INT sa pozoroval trend väčšej účinnosti a nižšieho výskytu nežiaducich udalostí hlásených v prípade pacientov, ktorí naďalej dostávali Daivobet masť aplikovanú podľa potreby, v porovnaní s pacientmi, ktorí prešli na inú liečbu.

Výrok „*Po tomto období sa môže začať opakovaná liečba liekom Daivobet masť pod lekárskej dohľadom*“ považoval výbor CHMP za nejasný, pretože liečba liekom Daivobet sa pravdepodobne začne na podnet lekára a podľa všetkého sa sleduje. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh akceptoval odporúčanie na zmenu znenia v časti 4.2 a výbor CHMP schválil navrhnuté znenie: „*Ak je po tomto období potrebné pokračovať v liečbe alebo liečbu znova začať, liečba má pokračovať po lekárskej prehliadke a má byť pravidelne sledovaná lekárom.*“

V súhrne charakteristických vlastností lieku sa v jednom členskom štáte nenachádzali odporúčania týkajúce sa maximálnej dennej dávky (15 g) alebo časti povrchu tela, ktorá sa má liečiť (30 %). Navrhlo sa preto pridať znenie „*maximálna denná dávka by nemala prekročiť 15 g a maximálna týždenná dávka by nemala prekročiť 100 g*“ a „*plocha povrchu tela liečená produktmi obsahujúcimi kalcipotriol by nemala byť väčšia než 30 %*“. Tieto obmedzenia sa zaviedli preto, aby sa zabránilo nadmernej expozícii kalcipotriolu a možnosti nežiaducich udalostí spojených s vitamínom D (napr. hyperkalcémia). Nežiaduce udalosti spojené s vitamínom D vyplývajúce z nadmernej expozície kalcipotriolu boli hlásené v niekoľkých prípadoch uvedených v literatúre.

Výbor CHMP poznamenal, že zo znenia, ktoré uvádza držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, vyplýva, že pacient, ktorý použije maximálnu dennú dávku 15 g, prekročí maximálnu týždennú dávku 100 g, keďže dosiahne 105 g. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na túto poznámku odpovedal, že niektorí pacienti môžu potrebovať dennú dávku 15 g počas prvých dní liečby, ale vzhľadom na to, že účinnosť liečby je počas prvého týždňa vysoká, je odôvodnené predpokladať, že pacienti si budú na konci liečby aplikovať menej lieku, pretože veľkosť a závažnosť lézií v dôsledku psoriázy sa zmenší. Výbor CHMP navrhol, aby držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vypustil zmienku o týždennej dávke a schválil nasledujúce znenie: „*Pri použití liekov obsahujúcich kalcipotriol by maximálna denná dávka nemala prekročiť 15 g.*“

Pokiaľ ide o riziko spontánnych reakcií uvedené v časti 4.4, výbor CHMP položil otázku, či existuje nejaký dôkaz, že znižovanie dávky obmedzí pravdepodobnosť vzniku týchto reakcií. V súhrne charakteristických vlastností lieku je uvedené riziko spontánnych reakcií na základe údajov o použití lieku v období po jeho uvedení na trh. Tieto údaje neobsahujú nijaký dôkaz, že znižovanie dávky lieku Daivobet masť obmedzí riziko spontánnych reakcií. Preto nebolo možné pridať ďalšie znenie k výroku v časti 4.4.

Výbor CHMP dospel k záveru, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh odôvodnil, prečo sa nemá pridať špecifické znenie o spontánnych reakciách alebo o atrofii a predložil všetky potrebné informácie.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh aktualizoval informácie o použití v prípade detí podľa usmernenia v dokumente kontroly kvality. Výrok „*deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov*“ sa zjednodušil na výrok „*deti mladšie ako 18 rokov*“.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol znenie v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku schváleným na základe MRP, ktorý už do veľkej miery odrážal znenie vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku v niekoľkých členských štátoch.

Znenie týkajúce sa kontraindikácií kortikosteroidov bolo v troch členských štátoch všeobecnejšie ako v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto navrhol špecifickejší text týkajúci sa známych kožných účinkov betametazón dipropionátu. Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a s pridaním podrobnejších informácií týkajúcich sa situácií, v ktorých sa steroidy nemajú

používať, a schválil nasledujúce znenie: „*Daivobet masť je pre obsah kortikosteroidu kontraindikovaná pri nasledujúcich stavoch: vírusové kožné lézie (napr. herpes alebo ovčie kiahne), plesňové alebo bakteriálne kožné infekcie, parazitické infekcie, kožné prejavy spojené s tuberkulózou alebo syfilisom, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické strie, krehkosť kožných žíl, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, rosacea, vredy, rany, perianálny a genitálny pruritus.*“

Keďže neexistujú žiadne dokumentované informácie o bezpečnosti a účinnosti lieku Daivobet masť v prípade mokvavej, erythrodermickej, exfoliatívnej a pustulárnej psoriázy ani o pacientoch so závažnou renálnou nedostatočnosťou alebo so závažnými pečenejmi poruchami, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol kontraindikovať liek Daivobet v týchto prípadoch na základe ich vylúčenia z programu klinických štúdií.

Výbor CHMP poznamenal, že kontraindikácie v prípade erythrodermickej, exfoliatívnej a pustulárnej psoriázy sú založené na lekárskom riziku použitia lieku pri týchto stavoch, a preto sa považujú za absolútne kontraindikácie.

Pokiaľ ide o mokvavú psoriázu, kontraindikácia sa tiež uvádzala v súhrne charakteristických vlastností lieku na základe vylúčenia z programu klinických štúdií. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh však súhlasil, že nejde o absolútnu kontraindikáciu a navrhol ju presunúť do časti 4.4. Výbor CHMP s týmto návrhom súhlasil.

Pokiaľ ide o kontraindikáciu v prípade pacientov so závažnou poruchou pečene a obličiek, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh objasnil, že táto kontraindikácia sa uvádza v súhrne charakteristických vlastností lieku na základe vylúčenia z programu klinických štúdií, a keďže nejde o absolútnu kontraindikáciu, presunula sa táto informácia z časti 4.3 a do časti 4.2 sa pridalo nasledujúce znenie: „*Bezpečnosť a účinnosť lieku Daivobet masť sa v prípade pacientov so závažnou renálnou nedostatočnosťou alebo so závažnými pečenejmi poruchami nehodnotili.*“ Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh na toto harmonizované znenie.

V súhrne charakteristických vlastností lieku v jednom členskom štáte sa uvádzala kontraindikácia v prípade pacientov s poruchami metabolizmu vápnika. Zmienku o kontraindikácii v prípade pacientov so známou poruchou metabolizmu vápnika považoval výbor CHMP za vhodnú a schválil nasledujúce znenie: „*Liek Daivobet masť je pre obsah kalcipotriolu kontraindikovaný v prípade pacientov so známymi poruchami metabolizmu vápnika.*“

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizovaný text podľa textu použitého v postupe MRP s určitými zmenami a doplneniami. Poradie a znenie informácií sa zmenilo, takže je v súlade s informáciami v súhrne charakteristických vlastností lieku Daivobet gél: V definícii betametazón dipropionátu, ktorý je klasifikovaný ako silný steroid skupiny III, sa vynechalo slovo „*silný*“.

Pokiaľ ide o opatrenia pri používaní lieku na tvári a genitáliách, informácia „*Je potrebné vyhnúť sa dlhodobej liečbe týchto častí tela*“ sa vynechala vzhľadom na vysoké riziko lokálnych a systémových nežiaducich reakcií.

Lokálne nežiaduce reakcie

V súhrne charakteristických vlastností lieku znelo v niekoľkých členských štátoch upozornenie na použitie lieku na tvári „*masť sa nemôže/nemala by sa/nesmie sa používať na oblasť tváre*“ namiesto „*vyhnúť sa aplikácii*“. V súhrne charakteristických vlastností lieku štyroch členských štátov sa buď čiastočne uvádza, alebo vôbec neuvádza text „*Koža na tvári a genitáliách je veľmi citlivá na kortikosteroidy. Na tieto oblasti by sa mali používať slabšie kortikosteroidy.*“

V dôsledku tenkej vrstvy stratum corneum na tvári a genitáliách sú tieto oblasti mimoriadne citlivé na lokálne a systémové nežiaduce účinky kortikosteroidov. Výbor CHMP zistil, že nie je uvedený jasný výrok o nevhodnosti používania tohto produktu na tieto oblasti a schválil nasledujúce harmonizované znenie: „*Koža na tvári a genitáliách je veľmi citlivá na kortikosteroidy. Liek sa nemá používať na tieto oblasti.*“

Účinky na metabolizmus vápnika

V súhrne charakteristických vlastností lieku nebol v niekoľkých členských štátoch uvedený výrok „je potrebné vyhnúť sa liečbe na povrchu tela väčšom než 30 %“ a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol uviesť toto znenie v časti 4.4.

Vzhľadom na to, že literatúra uvádza niekoľko prípadov hyperkalcémie vyplývajúcej zo značnej expozície kalcipotriolu, výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a do časti 4.2 pridal krížový odkaz.

Súbežné kožné infekcie

V súhrne charakteristických vlastností lieku nebol v prípade dvoch členských štátov uvedený text „Keď sa lézie sekundárne infikujú, mala by sa použiť antimikrobiotická liečba. Ak sa však infekcia zhorší, liečba kortikosteroidmi sa má zastaviť.“ Sekundárna infekcia predstavuje dokumentovaný lokálny nežiaduci účinok liečby lokálnymi kortikosteroidmi. Výbor CHMP akceptoval v harmonizovanom texte toto znenie.

Zastavenie liečby a dlhodobé používanie

V súhrne charakteristických vlastností lieku nebola v prípade jedného členského štátu nijaká zmienka o spontánných reakciách pri zastavení liečby kortikosteroidmi.

Riziko spontánných reakcií je dobre dokumentované a usmernenia EÚ pre výskum produktov na použitie pri psoriáze odporúčajú skúmanie spontánných reakcií.

V súhrne charakteristických vlastností lieku v prípade toho istého členského štátu nebola tiež žiadna zmienka o zvýšenom riziku lokálnych a systémových nežiaducich účinkov v dôsledku dlhodobého používania kortikosteroidov, ktoré by mohli viesť k dobre známym a dokumentovaným systémovým nežiaducim udalostiam.

Výbor CHMP schválil zmienku o takýchto upozorneniach.

Nehodnotené použitie

V súhrne charakteristických vlastností bolo v troch členských štátoch uvedené upozornenie „vzhľadom na nedostatočné skúsenosti je potrebná väčšia obozretnosť pri závažných ochoreniach obličiek alebo pečene.“ Zmienka o pacientoch so závažnou renálnou nedostatočnosťou alebo so závažnými pečenevými poruchami sa presunula z tejto časti do časti 4.2

Súbežná liečba a vystavenie sa UV žiareniu

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol vypustiť slovo *lokálne* z nasledujúceho textu:

„*Neexistujú nijaké skúsenosti so súbežným používaním iných antipsoriatických produktov podávaných lokálne alebo systémovo alebo spolu s fototerapiou.*“

Štúdia MBL 0404 FR uskutočnená na vyvinutie lieku Daivobet gél skúmala reakciu nadobličiek na adrenokortikotropný hormón (ACTH) a jej výsledky boli uvedené v schválenom súhrne charakteristických vlastností lieku Daivobet gél. Štúdia MBL 0404 FR skúmala tiež systémové účinky kombinovaného použitia lieku Daivobet gél (používaného na pokožke hlavy) a Daivobet masť (používanej na tele) v prípade pacientov postihnutých psoriasis vulgaris v týchto oblastiach. Pacienti s psoriasis vulgaris majú často lézie na pokožke hlavy aj na tele. Na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Daivobet masť pri použití na tele sa predložili ďalšie štúdie (MCB 9802 INT a MCB 9904 INT). Pacientom zúčastneným na týchto štúdiách sa dovolilo používať ďalší lokálny liek na psoriázu na pokožke hlavy. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol pridať určité podrobné informácie z týchto štúdií do harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP považoval za prijateľné, že sa v týchto štúdiách uskutočnených na podporu gélu a masti povolila súbežná liečba psoriázy na tele, respektíve na pokožke hlavy. Keď sa vyhodnotil gél na liečbu psoriázy na pokožke hlavy, povolila sa ďalšia liečba psoriázy na tele. Keď sa vyhodnotila masť použitá na telo, povolila sa ďalšia liečba na tvári a pokožke hlavy.

Ukázalo sa, že neexistujú nijaké skúsenosti s kombinovaným používaním lieku Daivobet a inej lokálnej liečby na rovnakom mieste, a výbor CHMP preto schválil nasledujúcu vetu: „*Neexistujú nijaké skúsenosti s používaním tohto lieku na pokožke hlavy. Liek Daivobet masť na psoriatické lézie na tele sa používala v kombinácii s liekom Daivobet gél na psoriatické lézie na pokožke hlavy, ale neexistujú nijaké skúsenosti s kombinovaným používaním lieku Daivobet a iných lokálnych antipsoriatických produktov v rovnakej oblasti, s inými antipsoriatickými liekmi podávanými systémovo alebo s fototerapiou.*“

V súhrne charakteristických vlastností lieku nebol v jednom členskom štáte uvedený text „*Lekárom sa odporúča, aby pacientov počas liečby liekom Daivobet masť upozornili na potrebu obmedziť vystavenie sa prirodzenému alebo umelému slnečnému svetlu alebo sa mu vyhnúť. Lokálne sa má kalcipotriol používať súbežne s UV žiarením, len ak lekár a pacient usúdia, že potenciálny prínos prevýši potenciálne riziká (pozri časť 5.3).*“ Toto odporúčanie je založené na neklinických údajoch o foto(ko)karcinogenite. Podľa údajov z obdobia po uvedení lieku na trh sa nezdá, že štandardné použitie kalcipotriolu, po ktorom nasleduje priemerné a štandardné vystavenie sa UV žiareniu, predstavuje špeciálne riziko pre pacientov používajúcich kalcipotriol. Výbor CHMP predpokladal, že toto odporúčanie pre harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku je relevantné a adekvátne.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

V znení vnútroštátneho súhrnu charakteristických vlastností lieku v niekoľkých členských štátoch sa do veľkej miery odrážalo znenie použité v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP.

Výbor CHMP schválil harmonizovaný text pre túto časť.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizovaný text podľa textu použitého v postupe MRP s určitými zmenami a doplneniami.

Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúceho sa pridania informácie o *spontánnych reakciách* uvedených v časti 4.4. a schválil nasledujúce znenie: „*Po skončení liečby boli hlásené spontánne reakcie, ale ich frekvencia nie je známa.*“

Výbor CHMP schválil tiež text „*vplyv na metabolickú kontrolu diabetes mellitus*“ ako nežiaduce účinky betametazón dipropionátu podľa krížového odkazu z časti 4.4.

V jednom súhrne charakteristických vlastností lieku neboli nežiaduce účinky uvedené v tabuľke podľa MedDRA SOC (trieda orgánových systémov), ako sa odporúča v usmernení EÚ pre súhrn charakteristických vlastností lieku. Neuvádzala sa tiež možnosť častejších systémových účinkov „*pri oklúzii*“. Pridal sa aj výrok „*Penetrácia cez vrstvu stratum corneum sa pri oklúzii zvýši*“, aby bol klinický lekár o tejto možnosti informovaný.

V jednom súhrne charakteristických vlastností lieku sa neuvádzalo: „*Na základe údajov z klinických štúdií a použitia lieku v období po uvedení na trh patria k častým nežiaducim účinkom pruritus, vyrážka a pocit pálenia kože. K menej častým nežiaducim účinkom patria bolesť alebo podráždenie kože, dermatitída, erytém, exacerbácia psoriázy, folikulitída a zmeny pigmentácie na mieste aplikácie. Zriedkavým nežiaducim účinkom je pustulárna psoriáza.*“ Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predpokladal, že pridanie tejto informácie by klinickému lekárovi poskytlo užitočný krátky prehľad o odvodení údajov v tejto časti a o viacerých menej častých nežiaducich účinkoch lieku Daivobet masť.

Výbor CHMP poznamenal, že zmeny, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, odrážajú súčasné skúsenosti s bezpečnosťou lieku.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Znenie vo vnútroštátnom súhrne charakteristických vlastností lieku niekoľkých členských štátov do veľkej miery odrážalo znenie použité v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP.

Súhrn charakteristických vlastností lieku neobsahoval v dvoch členských štátoch informácie o spontánnych hláseniach o predávkovaní liekom Daivobet masť. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh považoval za užitočné uviesť nasledujúci text: „*Existuje oznámenie, že v dôsledku nesprávneho použitia lieku v prípade jedného pacienta s rozsiahlou erytrodermickou psoriázou liečeného týždennou*

dávkou 240 g lieku Daivobet masť (čo zodpovedá dennej dávke približne 34 g) počas 5 mesiacov (maximálna odporúčaná dávka je 15 g denne) vznikol po náhrom zastavení liečby Cushingov syndróm a pustulárna psoriáza.“

Výbor CHMP považoval pridanie informácie o nesprávnom použití lieku Daivobet za užitočné a vhodné a ďalšie zmeny sa považovali za prijateľné.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Kalcipotriol je analóg vitamínu D. Z údajov *in vitro* vyplýva, že kalcipotriol indukuje diferenciáciu a potláča proliferáciu keratinocytov. To je navrhnutý základ účinku lieku pri psoriáze.

Znenie vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku niekoľkých členských štátov do veľkej miery odrážalo znenie v súhrne charakteristických vlastností lieku schváleného na základe MRP.

V súhrne charakteristických vlastností lieku sa v niektorých členských štátoch betametazón dipropionát charakterizoval ako „glukokortikoid s všeobecnou charakteristikou kortikosteroidov“. Tento opis je všeobecnejší ako opis v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP: „Betametazón dipropionát má podobne ako iné lokálne kortikosterody protizápalové, antipruritické, vazokonstriktívne a imunosupresívne vlastnosti, ale nelieči základný stav.“ Prijatie navrhnutého textu by klinickým lekárom poskytlo mimoriadne užitočnú informáciu o špecifických účinkoch kortikosteroidovej zložky lieku Daivobet masť. Pridala sa tiež farmakoterapeutická skupina „Podobný iným lokálnym kortikosteroidom“. To je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku Daivobet gél schváleným na základe DCP.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby objasnil nežiaduce udalosti, ktoré sa môžu spájať s dlhodobým používaním kortikoidov. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol túto zmenu a doplnenie v časti 5.1: „Štúdiá týkajúca sa bezpečnosti, ktorej sa zúčastnilo 634 pacientov s psoriázou, skúmala opakované kúry liekom Daivobet masť pri použití raz denne podľa potreby buď samostatne, alebo striedavo s liekom Daivonex počas 52 týždňov v porovnaní so samostatným použitím lieku Daivonex počas 48 týždňov po prvej kúre liekom Daivobet masť. Nežiaduce liekové reakcie hlásilo 21,7 % pacientov v skupine používajúcej liek Daivobet masť, 29,6 % v skupine používajúcej striedavo Daivobet masť a liek Daivonex, a 37,9 % v skupine používajúcej liek Daivonex. Nežiaduce liekové reakcie, ktoré hlásili viac ako 2 % pacientov v skupine používajúcej Daivobet masť, boli pruritus (5,8 %) a psoriáza (5,3 %). Nežiaduce udalosti, ktoré sa môžu spájať s dlhodobým používaním kortikosteroidov (napr. atrofia kože, folikulitída, depigmentácia, furunkul a purpura), hlásilo 4,8 % pacientov v skupine používajúcej Daivobet masť, 2,8 % pacientov v skupine používajúcej striedavo liek Daivobet masť a liek Daivonex a 2,9 % v skupine používajúcej liek Daivonex.“

Ako sa uvádza v časti 4.4, uviedla sa informácia o výsledkoch z klinickej štúdie MBL 0404 FR, ktorá skúmala reakciu nadobličiek na adrenokortikotropný hormón (ACTH).

Výbor CHMP schválil pre lepšie vysvetlenie nasledujúce znenie: „Reakcia nadobličiek na ACTH sa určila zmeraním sérových hladín kortizolu v prípade pacientov s rozsiahlou psoriázou na pokožke hlavy a na tele, ktorí používali kombinovane liek Daivobet masť a liek Daivobet gél v dávke až 106 g týždenne. V prípade 5 z 32 pacientov (15,6 %) sa pozorovalo hraničné zníženie reakcie na kortizol 30 minút po podaní ACTH (15,6 %) po 4 týždňoch liečby a v prípade 2 z 11 pacientov (18,2 %), ktorí pokračovali v liečbe až 8 týždňov. Vo všetkých prípadoch boli sérové hladiny kortizolu 60 minút po podaní ACTH normálne. V prípade týchto pacientov sa nedokázala nijaká zmena metabolizmu vápnika. Pokiaľ ide o supresiu HPA, táto štúdia poskytuje určitý dôkaz, že veľmi vysoké dávky liekov Daivobet gél a masť môžu mať slabý vplyv na os HPA.“

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Navrhnutý text: *Z klinických štúdií skúmajúcich masť označenú rádioaktívnou látkou vyplýva, že systémová absorpcia kalcipotriolu a betametazónu z lieku Daivobet masť je menej ako 1 % dávky (2,5 g), keď sa aplikuje na normálnu kožu (625 cm²) počas 12 hodín. Aplikácia na psoriatické plaky a pod tesným obvazom môže zvýšiť absorpciu lokálnych kortikosteroidov.*

Po systémovej expozícii sa obidve účinné zložky – kalcipotriol a betametazón dipropionát – rýchlo a dôkladne metabolizujú. Hlavný spôsob vylučovania kalcipotriolu je vylučovanie stolicou (potkany a morčatá), betametazón dipropionát sa vylučuje močom (potkany a myši). Štúdie skúmajúce distribúciu kalcipotriolu a betametazón dipropionátu označených rádioaktívnou látkou v tkanivách potkanov preukázali, že najvyššia hladina rádioaktivity bola v obličkách a pečeni.

Navrhnutý text je rovnaký ako text v súčasnom súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP, s výnimkou nasledujúceho znenia:

Ako sa naznačuje v časti 4.4, uviedla sa nasledujúca informácia o farmakokinetických výsledkoch klinickej štúdie MBL 0404 FR: „*Kalcipotriol a betametazón dipropionát sa nachádzali pod dolným limitom kvantifikácie vo všetkých krvných vzorkách 34 pacientov liečených 4 alebo 8 týždňov liekom Daivobet gél a Daivobet masť na rozsiahlu psoriázu na tele a pokožke hlavy. V prípade niektorých pacientov bolo možné kvantifikovať jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betametazón dipropionátu.*“

Znenie vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa v niekoľkých členských štátoch do veľkej miery odrážalo v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe MRP.

Súhrn charakteristických vlastností lieku bol v troch členských štátoch všeobecnejší a neobsahoval žiadne výsledky štúdií. Text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, poskytol klinickému lekárovi konkrétnejšie informácie o dostupných farmakokinetických údajoch.

Jeden zo súhrnov charakteristických vlastností lieku neobsahoval informácie o možnosti zvýšenej absorpcie lokálnych steroidov pod tesným obvazom. Penetrácia cez vrstvu stratum corneum sa pri oklúzii zvýši, takže doplnenie tejto informácie by klinického lekára upozornilo na zmienenu možnosť.

Výbor CHMP považoval návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh za vhodný a prijateľný a schválil harmonizované znenie pre túto časť.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Harmonizovaný text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, bol v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku schváleným na základe MRP. V niekoľkých členských štátoch sa však na základe výsledku vnútroštátnych postupov uvádzal iný text. Tento text navrhol pôvodne držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh ako súčasť zmeny typu II na aktualizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku na základe výsledkov dvoch neklinických štúdií, štúdie skúmajúcej karcinogenitu a štúdie skúmajúcej foto(ko)karcinogenitu.

Výbor CHMP poznamenal, že podľa usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku by sa zistenia neklinického testovania, štúdie skúmajúcej karcinogenitu a štúdie skúmajúcej foto(ko)karcinogenitu, mali charakterizovať krátkymi a kvalitatívnymi výrokmami.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh odpovedal, že by uprednostnil podrobný opis testov, pretože z ich výsledkov vyplýva skrátenie času na podnietenie tvorby kožných tumorov v dôsledku

UV žiarenia v prípade myších samcov . V klinických štúdiách sa nepozorovali porovnateľné nežiaduce reakcie.

Táto informácia sa preto považovala pre lekára predpisujúceho liek za dôležitú pri určovaní profilu bezpečnosti lieku Daivobet masť a na podporu preventívnych opatrení, ktoré sa uvádzajú v iných relevantných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako v časti 4.4.

Výbor CHMP nepovažoval za potrebné predložiť podrobné informácie o štúdií skúmajúcej fotokarcinogenitu a schválil nasledujúce znenie: „*Zo štúdií skúmajúcich foto(ko)karcinogenitu v prípade myší vyplýva, že kalcipotriol môže zvýšiť účinok UV žiarenia, a teda aj indukciu kožných tumorov.*“.

DAIVOBET GÉL

Rozsiahla aktualizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku Daivobet gél nebola na základe prijatia súhrnu charakteristických vlastností lieku pre Daivobet masť (MRP) potrebná.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizovaný text v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku schváleným na základe DCP s určitými zmenami a doplneniami. K nežiaducim účinkom betametazón dipropionátu sa doplnil text „*vplyv na metabolickú kontrolu diabetes mellitus*“, ako sa už uviedlo v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe DCP v časti 4.4.

Výbor CHMP považoval navrhnuté zmeny za vhodné a prijateľné.

Modul kvality

Posudzoval sa tiež modul kvality pre Daivobet masť a výbor CHMP schválil jeho harmonizáciu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh požadoval harmonizáciu modulu kvality na začiatku tohto konania.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie lieku na trh a na tomto základe vypracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III pre liek Daivobet a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka: Toto SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov v tejto verzii je platná v čase rozhodnutia komisie.

Po rozhodnutí komisie budú kompetentné authority členských štátov v spolupráci s referenčným členským štátom aktualizovať informáciu o lieku tak, ako to bude potrebné. Preto toto SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov nepredstavuje súčasný text.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEČIVA

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g masť
[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Masť.
Špinavobiela až žltá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lokálna liečba stabilného ložiska psoriázy vulgaris u dospelých, u ktorých je vhodná lokálna liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Masť Daivobet by sa má na postihnutú oblasť aplikovať raz denne. Odporúčaná dĺžka liečby je 4 týždne. Sú skúsenosti s opakovanou aplikáciou masti Daivobet počas obdobia až 52 týždňov. Ak je po uplynutí 4 týždňov potrebné v liečbe pokračovať alebo ju opäť začať, má sa tak urobiť až po lekárskej prehliadke a priebeh liečby má byť pod pravidelným lekárskeym dohľadom.

Pri použití liekov obsahujúcich kalcipotriol nemá maximálna denná dávka presiahnuť 15 g. Povrch tela, na ktorý sa aplikujú lieky obsahujúce kalcipotriol nemá prekročiť 30 % (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť masti Daivobet sa u pacientov so závažnou insuficienciou obličiek alebo závažnými poruchami pečene nestanovila.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť masti Daivobet sa u detí mladších ako 18 rokov nestanovila. Údaje nie sú dostupné.

Spôsob podávania

Masť Daivobet sa má aplikovať na postihnuté miesto. Aby sa dosiahol optimálny účinok, neodporúča sa sprchovať sa ani kúpať ihneď po aplikácii masti Daivobet.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

Masť Daivobet je kontraindikovaná v prípade erythrodermickej, exfoliatívnej a pustulóznejs psoriázy.

Pre obsah kalcipotriolu je masť Daivobet kontraindikovaná u pacientov so známymi poruchami metabolizmu vápnika.

Pre obsah kortikosteroidu je masť Daivobet kontraindikovaná v nasledujúcich prípadoch: vírusové lézie pokožky (napr. herpes alebo ovčie kiahne), plesňové alebo bakteriálne infekcie pokožky, parazitické infekcie, zmeny pokožky súvisiace s tuberkulózou alebo syfilisom, periorálna dermatitída, atrofická pokožka, atrofické strie, krehkosť ciev pokožky, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, ružienka, vrede, rany, perianálne a genitálne svrbenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na endokrinný systém

Masť Daivobet obsahuje steroid patriaci do III. skupiny – skupiny steroidov so silným účinkom, preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe inými steroidmi. Nežiaduce účinky, ako adrenokortikálna supresia alebo vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus, ktoré sa vyskytujú pri systémovej liečbe kortikosteroidmi, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objaviť aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi. Treba sa vyhnúť aplikácii za okluzívnych podmienok, pretože zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov. Rovnako sa treba vyhnúť aplikácii na väčšie oblasti postihnutej pokožky alebo na sliznice, či do záhybov kože, pretože zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

V štúdií pacientov s rozsiahlou psoriázou na hlave a súčasne rozsiahlou psoriázou na tele vykazovalo po 4 týždňoch liečby kombináciou vysokých dávok gélu Daivobet (aplikácia na pokožku hlavy) a vysokých dávok masti Daivobet (aplikácia na telo) 5 z 32 pacientov hraničné zníženie odpovede kortizolu na adrenokortikotropný hormón (ACTH) (pozri časť 5.1).

Účinky na metabolizmus vápnika

Ak sa presiahne maximálna denná dávka (15 g), môže v dôsledku obsahu kalcipotriolu nastať hyperkalciémia. Hladina vápnika v sére sa však po prerušení liečby rýchle normalizuje. Ak sa dodržiavajú odporúčania týkajúce sa kalcipotriolu, je riziko hyperkalciémie minimálne.

Treba sa vyhnúť aplikácii na viac ako 30 % plochy povrchu tela (pozri časť 4.2).

Lokálne nežiaduce účinky

Pokožka tváre a pohlavných orgánov je na kortikosteroidy veľmi citlivá. Tento liek sa v týchto oblastiach nemá používať. Pacient musí byť oboznámený so správnym používaním lieku, aby sa vyhol aplikácii a náhodnému prenosu na tvár, do úst a očí. Po každej aplikácii si treba umyť ruky, aby sa zabránilo náhodnému prenosu do týchto oblastí.

Súbežné infekcie kože

Ak sa lézie sekundárne infikujú, majú sa liečiť antimikrobiálnou terapiou. Ak sa však infekcia zhorší, liečbu kortikosteroidmi je potrebné ukončiť.

Ukončenie liečby

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi existuje po ukončení liečby riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy alebo *rebound fenoménu*. Lekársky dohľad je preto potrebný aj v období po liečbe.

Dlhodobé používanie

Pri dlhodobom používaní existuje zvýšené riziko lokálnych a systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V prípade výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s dlhodobým používaním kortikosteroidov treba liečbu prerušiť (pozri časť 4.8).

Nehodnotené používania

S používaním masti Daivobet v prípade psoriázy guttata nie sú žiadne skúsenosti.

Súbežná liečba a vystavenie sa UV-žiareniu

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním tohto lieku na pokožku hlavy. Masť Daivobet, určená na psoriatické lézie na tele sa používala v kombinácii s gélom Daivobet, určeným na psoriatické lézie na pokožke hlavy. Nie sú však žiadne skúsenosti s kombináciou Daivobetu s inými lokálnymi antipsoriatickými produktmi, ktoré by sa naraz aplikovali na rovnakú liečenú oblasť, ani s inými antipsoriatickými liekmi podávanými systematicky, tiež nie sú skúsenosti so súbežnou s fototerapiou.

Počas používania masti Daivobet sa odporúča, aby lekár pacientovi poradil, aby sa nevystavoval intenzívnemu prírodnému alebo umelému slnečnému svetlu alebo aby ho obmedzil. Lokálny kalcipotriol sa má spolu s UV-žiarením používať len v prípade, že lekár a pacient usúdia, že potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziká (pozri časť 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné dostatočné údaje o používaní masti Daivobet u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s použitím glukokortikoidov ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3), ale viacero epidemiologických štúdií neodhalilo vrodené anomálie u detí, ktoré sa narodili ženám liečeným kortikosteroidmi počas gravidity. Možné riziko u ľudí je neisté. Preto sa má počas gravidity masť Daivobet používať len v prípade, že potenciálny prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku.

Laktácia

Betametazón prechádza do materského mlieka, ale riziko nežiaducich účinkov na dojča sa pri terapeutických dávkach zdá byť nepravdepodobné. Neexistujú údaje o vylučovaní kalcipotriolu do materského mlieka. Masť Daivobet sa má dojčiacej žene predpisovať s opatrnosťou. Pacientka má byť poučená, aby počas dojčenia nepoužívala masť Daivobet na oblasť prs.

Fertilita

Štúdie na potkanoch s perorálnymi dávkami kalcipotriolu alebo betametazónidipropionátu neukázali žiadne zníženie samčej ani samičej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Masť Daivobet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Program klinických skúšaní pre masť Daivobet doteraz zahrnul viac ako 2 500 pacientov a ukázal, že približne u 10 % pacientov možno očakávať nezávažný nežiaduci účinok.

Tieto reakcie sú zvyčajne mierne a zahŕňajú zväčša rôzne reakcie kože, ako vyrážka, svrbenie a pocit pálenia. Pustulózna psoriáza sa zaznamenala len zriedkavo. Po ukončení liečby sa zaznamenal *rebound fenomén*, ale frekvencia jeho výskytu nie je známa.

Na základe údajov z klinických skúšaní a používania po uvedení masti Daivobet na trh sa uvádzajú nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky su uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a jednotlivé nežiaduce účinky sa uvádzajú počínajúc najčastejšie sa vyskytujúcimi. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Na klasifikáciu frekvencií nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:

Veľmi časté $\geq 1/10$

| | |
|-------------------------------|-------------------------|
| Časté | ≥ 1/100 až < 1/10 |
| Menej časté | ≥ 1/1 000 až < 1/100 |
| Zriedkavé | ≥ 1/10 000 až < 1/1 000 |
| Veľmi zriedkavé | < 1/10 000 |
| Neznáme (z dostupných údajov) | |

| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
|---|---|
| Časté | Svrbenie Vyrážka Pocit pálenia pokožky |
| Menej časté | Exacerbácia psoriázy Bolesť alebo podráždenie pokožky Dermatitída Sčervenanie Folikulitída Zmeny pigmentu v mieste aplikácie |
| Zriedkavé | Pustulózna psoriáza |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | |
| Neznáme | <i>Rebound fenomén</i> – zahrnutý v časti 4.4 |

Nasledujúce nežiaduce účinky sa pokladajú za účinky, ktoré sú typické pre farmakologické skupiny, do ktorých patrí kalcipotriol a betametazón:

Kalcipotriol

Nežiaduce účinky zahŕňajú reakcie v mieste aplikácie, svrbenie, podráždenie pokožky, pálenie a pichanie, suchú pokožku, sčervenanie, vyrážky, dermatitídu, ekzém, zhoršenie psoriázy, citlivosť na svetlo a reakcie z precitlivenosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov angioedému a edému tváre. Po lokálnom použití sa môžu systémové účinky objaviť veľmi zriedkavo a môžu spôsobiť hyperkalcémiu alebo hyperkalcériu (pozri časť 4.4).

Betametazón (vo forme dipropionátu)

Lokálne reakcie sa môžu vyskytnúť po lokálnom použití, najmä pri predĺženej aplikácii, vrátane atrofie pokožky, teleangiektázie, strií, folikulitídy, hypertrichózy, periorálnej dermatitídy, alergickej kontaktnej dermatitídy, depigmentácie a koloidných milíí. Pri liečbe psoriázy je možné riziko generalizovanej pustulózne psoriázy.

Systémové reakcie spôsobené lokálnym používaním kortikosteroidov sú u dospelých zriedkavé, ale môžu byť závažné. Najmä pri dlhodobom používaní sa môže objaviť adrenokortikálna supresia, šedý zákal, infekcie, vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus a zvýšenie vnútroočného tlaku.

Systémové reakcie sa objavujú častejšie, keď sa masť aplikuje za okluzívnych podmienok (pod materiál z plastickej hmoty, do záhybov pokožky), pri aplikácii na rozsiahle plochy počas dlhobovej liečby (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Použitie vyššej ako odporúčanej dávky môže spôsobiť zvýšenú hladinu vápnika v sére, ktorá má po ukončení liečby rýchlo ustúpiť.

Nadmerné dlhodobé používanie lokálnych kortikosteroidov môže potlačiť funkcie hypofýzy a nadobličiek a tak spôsobiť sekundárnu insuficienciu nadobličiek, ktorá je zvyčajne reverzibilná. V takýchto prípadoch je indikovaná symptomatická liečba.

V prípade chronickej toxicity sa liečba kortikosteroidmi musí ukončiť postupne.

Bol zaznamenaný prípad, kedy sa u pacienta s rozsiahlou erytrodermickou psoriázou po náhlom ukončení 5 mesačnej liečby dávkou 240 g masti Daivobet týždenne (zodpovedá dennej dávke približne 34 g, pričom maximálna odporúčaná denná dávka je 15 g) vyvinul Cushingov syndróm a pustulózna psoriáza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsoriatiká. Iné antipsoriatiká na lokálne použitie. Kalcipotriol, kombinácie.

ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analóg vitamínu D. Údaje *in vitro* ukazujú, že kalcipotriol indukuje diferenciáciu a potláča proliferáciu keratinocytov. To sa považuje za základ účinku proti psoriáze.

Podobne ako ďalšie lokálne kortikosteroidy má betametazónpropionát protizápalové účinky, účinky zmiernujúce svrbenie, zužuje cievy a potláča imunitu, ale nelieči príčinu. Účinky sa môžu zvýrazniť za oluzívnych podmienok v dôsledku zvýšeného prenikania cez zrohovatenú vrstvu kože. Kvôli tomu sa zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov. Mechanizmus protizápalového účinku lokálnych steroidov je vo všeobecnosti nejasný.

V bezpečnostnej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 634 pacientov s psoriázou sa skúmalo opakované používanie masti Daivobet podľa potreby raz denne počas 52 týždňov – buď samostatne alebo striedavo s Daivonexom, čo sa porovnávalo s používaním samotného Daivonexu počas 48 týždňov po počiatkovej liečbe masťou Daivobet. Nežiaduce účinky boli hlásené u 21,7 % pacientov, ktorí používali masť Daivobet, u 29,6 % pacientov, ktorí striedali masť Daivobet a Daivonex a u 37,9 % pacientov, ktorí používali Daivonex. Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené u viac ako 2 % pacientov, ktorí používali masť Daivobet, boli svrbenie (5,8 %) a psoriáza (5,3 %). Nežiaduce účinky pravdepodobne súvisiace s dlhodobým používaním kortikosteroidov (napr. atrofia pokožky, folikulitída, depigmentácia, furunkul a purpura) boli hlásené u 4,8 % pacientov, ktorí používali masť Daivobet, u 2,8 % pacientov, ktorí striedali masť Daivobet a Daivonex a u 2,9 % pacientov, ktorí používali Daivonex.

Odpoveď nadobličiek na ACTH bola stanovená meraním hladín kortizolu v sére u pacientov s rozsiahlou psoriázou na pokožke hlavy a súčasne na tele, ktorí používali kombináciu gélu Daivobet a masti Daivobet v dávke do 106 g týždenne. Hraničný pokles odpovede kortizolu 30 minút po podaní ACTH sa pozoroval u 5 z 32 pacientov (15,6 %) po 4 týždňoch liečby a u 2 z 11 pacientov (18,2 %), ktorí pokračovali v liečbe až do 8 týždňov. Vo všetkých prípadoch sa hladiny kortizolu normalizovali 60 minút po podaní ACTH. Zmeny v metabolizme vápnika sa u týchto pacientov nepozorovali. Vzhľadom na supresiu HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, os hypotalamus-hypofýza-nadobličky) však táto štúdia poskytuje určitý dôkaz toho, že veľmi vysoké dávky gélu a masti Daivobet môžu mať slabý účinok na os HPA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické štúdie s rádioaktívne značenou masťou ukazujú, že systémová absorpcia kalcipotriolu a betametazónu z masti Daivobet je menej ako 1 % dávky (2,5 g), ak sa aplikuje na normálnu pokožku (625 cm²) počas 12 hodín. Aplikácia na ložiská psoriázy a za okluzívnych podmienok môže zvýšiť absorpciu lokálnych kortikosteroidov. Absorpcia cez poškodenú pokožku je približne 24 %.

Po systémovej expozícii sa obe liečivá, kalcipotriol a betametazónpropionát, rýchlo a vo veľkej miere metabolizujú. Väzba na bielkoviny je približne 64 %. Plazmatický eliminačný polčas po intravenózne aplikácii je 5 – 6 hodín. Po aplikácii na kožu trvá eliminácia niekoľko dní z dôvodu depotu vytvoreného v koži. Betametazón sa metabolizuje najmä v pečeni, ale aj v obličkách

na glukuronidové a sulfátové estery. Hlavná cesta vylučovania kalcipotriolu je prostredníctvom stolice (potkany a miniprasiatka) a betametazóndipropionátu prostredníctvom moču (potkany a myši). Štúdie distribúcie rádioaktívne značeného kalcipotriolu a betametazóndipropionátu do tkanív potkanov ukázali, že obličky a pečeň vykazovali najvyššiu úroveň rádioaktivity.

U 34 pacientov s rozsiahlou psoriázou pokožky hlavy a tela liečených počas 4 až 8 týždňov gélom a masťou Daivobet boli hladiny kalcipotriolu a betametazóndipropionátu vo všetkých krvných vzorkách pod spodnou hranicou kvantifikácie. U niektorých pacientov bolo možné kvantifikovať jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betametazóndipropionátu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie kortikosteroidov na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (rázštep podnebia, malformácie kostí). V štúdiách zameraných na reprodukčnú toxicitu perorálnych kortikosteroidov dlhodobo podávaných potkanom sa zistil predĺžený čas gravidity a predĺžený a ťažký pôrod. Navyše sa pozorovalo znížené prežívanie potomkov, úbytok a prírastok telesnej hmotnosti. Zníženie fertility sa nepreukázalo. Relevantnosť výsledkov pre ľudí je neznáma.

Štúdia kožnej karcinogenity kalcipotriolu u myši neodhalila žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie foto(ko)karcinogenity u myši naznačujú, že kalcipotriol môže zosilňovať účinok UV-žiarenia a indukovať nádory pokožky.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity alebo fotokarcinogenity betametazóndipropionátu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tekutý parafín
Polyoxypropylén-15-stearyléter
All-rac- α -tokoferol
Biely mäkký parafín

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/epoxyfenolové tuby s polyetylénovým skrutkovacím uzáverom.
Veľkosti tuby: 3 (vzorky), 15, 30, 60, 100 a 120 g.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/názov národnej agentúry}.

1. NÁZOV LIEKU

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g gél
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram gélu obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

Pomocná látka: 160 mikrogramov butylhydroxytoluénu/g gélu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Takmer priesvitný, bezfarebný až mierne špinavobiely gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lokálna liečba psoriázy na pokožke hlavy u dospelých. Lokálna liečba miernych až stredne závažných ložísk psoriázy vulgaris u dospelých inde ako na pokožke hlavy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Gél Daivobet by sa má na postihnuté oblasti aplikovať raz denne. Odporúčaná dĺžka liečby je 4 týždne na pokožke hlavy a 8 týždňov inde ako na pokožke hlavy. Ak je po uplynutí tejto doby potrebné v liečbe pokračovať alebo ju opäť začať, má sa tak urobiť až po lekárskej prehliadke a priebeh liečby má byť pod pravidelným lekárskeym dohľadom.

Pri použití liekov obsahujúcich kalcipotriol nemá maximálna denná dávka presiahnuť 15 g. Povrch tela, na ktorý sa aplikujú lieky obsahujúce kalcipotriol nemá prekročiť 30 % (pozri časť 4.4).

Ak sa používa na pokožku hlavy

Gélom Daivobet sa môžu liečiť všetky postihnuté oblasti pokožky hlavy. Na liečbu pokožky hlavy zvyčajne postačuje 1 až 4 g na deň (4 g zodpovedajú jednej čajovej lyžičke).

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť gélu Daivobet sa u pacientov so závažnou insuficienciou obličiek alebo závažnými poruchami pečene nestanovila.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť gélu Daivobet sa u detí mladších ako 18 rokov nestanovila. Údaje nie sú dostupné.

Spôsob podávania

Pred použitím sa má fľaštička naprv potriať, gél Daivobet sa má potom naniesť na postihnuté miesto. Gél Daivobet sa nemá aplikovať priamo na tvár ani na oči. Po použití je potrebné si umyť ruky. Aby

sa dosiahol optimálny účinok, neodporúča sa sprchovať sa ani kúpať, alebo si umývať vlasy v prípade aplikácie na pokožku hlavy, ihneď po aplikácii gélu Daivobet. Gél Daivobet treba nechať pôsobiť na pokožku počas noci alebo počas dňa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

Gél Daivobet je kontraindikovaný v prípade erytrodermickej, exfoliatívnej a pustulóznejs psoriázy.

Pre obsah kalcipotriolu je gél Daivobet kontraindikovaný u pacientov so známymi poruchami metabolizmu vápnika.

Pre obsah kortikosteroidou je gél Daivobet kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch: vírusové lézie pokožky (napr. herpes alebo ovčie kiahne), plesňové alebo bakteriálne infekcie pokožky, parazitické infekcie, zmeny pokožky súvisiace s tuberkulózou alebo syfilisom, periorálna dermatitída, atrofická pokožka, atrofické striede, krehkosť ciev pokožky, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, ružienka, vrede, rany, perianálne a genitálne svrbenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na endokrinný systém

Gél Daivobet obsahuje steroid patriaci do III. skupiny – skupiny steroidov so silným účinkom, preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe inými steroidmi. Nežiaduce účinky, ako adrenokortikálna supresia alebo vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus, ktoré sa vyskytujú pri systémovej liečbe kortikosteroidmi, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objaviť aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi. Treba sa vyhnúť aplikácii za okluzívnych podmienok, pretože zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov. Rovnako sa treba vyhnúť aplikácii na väčšie oblasti postihnutej pokožky alebo na sliznice, či do záhybov kože, pretože zvyšuje celkovú absorpciu kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

V štúdiu pacientov s rozsiahlou psoriázou na hlave a súčasne rozsiahlou psoriázou na tele vykazovalo po 4 týždňoch liečby kombináciou vysokých dávok gélu Daivobet (aplikácia na pokožku hlavy) a vysokých dávok masti Daivobet (aplikácia na telo) 5 z 32 pacientov hraničné zníženie odpovede kortizolu na adrenokortikotropný hormón (ACTH) (pozri časť 5.1).

Účinky na metabolizmus vápnika

Ak sa presiahne maximálna denná dávka (15 g) môže v dôsledku obsahu kalcipotriolu nastať hyperkalciémia. Hladina vápnika v sére sa však po prerušení liečby rýchle normalizuje. Ak sa dodržiavajú odporúčania týkajúce sa kalcipotriolu, je riziko hyperkalciémie minimálne. Treba sa vyhnúť aplikácii na viac ako 30 % plochy povrchu tela (pozri časť 4.2).

Lokálne nežiaduce účinky

Pokožka tváre a pohlavných orgánov je na kortikosteroidy veľmi citlivá. Tento liek sa v týchto oblastiach nemá používať. Pri náhodnej aplikácii lieku na tvár, do očí alebo na spojivky sa pozorovali menej časté lokálne nežiaduce účinky (ako podráždenie oka alebo pokožky tváre) (pozri časti 4.8 a 5.1). Pacient musí byť oboznámený so správnym používaním lieku, aby sa vyhol aplikácii a náhodnému prenosu na tvár, do úst a očí. Po každej aplikácii si treba umyť ruky, aby sa zabránilo náhodnému prenosu do týchto oblastí.

Súbežné infekcie kože

Ak sa lézie sekundárne infikujú, majú sa liečiť antimikrobiálnou terapiou. Ak sa však infekcia zhorší, liečbu kortikosteroidmi je potrebné ukončiť.

Ukončenie liečby

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi existuje po ukončení liečby riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy alebo *rebound fenoménu*. Lekársky dohľad je preto potrebný aj v období po liečbe.

Dlhodobé používanie

Pri dlhodobom používaní existuje zvýšené riziko lokálnych a systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V prípade výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s dlhodobým používaním kortikosteroidov treba liečbu prerušiť (pozri časť 4.8).

Nehodnotené používania

S používaním gélu Daivobet v prípade psoriázy guttata nie sú žiadne skúsenosti.

Súbežná liečba a vystavenie sa lúčom UV-žiareniu

Masť Daivobet určená na psoriatické lézie na tele sa používala v kombinácii s géлом Daivobet, určeným na psoriatické lézie na pokožke hlavy. Nie sú však žiadne skúsenosti s kombináciou Daivobetu s inými lokálnymi antipsoriatickými produktmi, ktoré by sa naraz aplikovali na rovnakú liečenú oblasť, ani s inými antipsoriatickými liekmi podávanými systematicky, tiež nie sú skúsenosti so súbežnou fototerapiou.

Počas používania gélu Daivobet sa odporúča, aby lekár pacientovi poradil, aby sa nevystavoval intenzívnemu prírodnému alebo umelému slnečnému svetlu alebo aby ho obmedzil. Lokálny kalcipotriol sa má spolu s UV-žiarením používať len v prípade, že lekár a usúdia, že potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziká (pozri časť 5.3).

Nežiaduce účinky pomocných látok

Gél Daivobet obsahuje butylhydroxytoluén (E 321), ktorý môže spôsobiť lokálne reakcie pokožky (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné dostatočné údaje o používaní gélu Daivobet u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s použitím glukokortikoidov ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3), ale viacero epidemiologických štúdií neodhalilo vrodené anomálie u detí, ktoré sa narodili ženám liečeným kortikosteroidmi počas gravidity. Možné riziko u ľudí je neisté. Preto sa ná počas gravidity gél Daivobet používať len v prípade, že potenciálny prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku.

Laktácia

Betametazón prechádza do materského mlieka, ale riziko nežiaducich účinkov na dojča sa pri terapeutických dávkach zdá byť nepravdepodobné. Neexistujú údaje o vylučovaní kalcipotriolu do materského mlieka. Gél Daivobet sa má dojčiacej žene predpisovať s opatrnosťou. Pacientka má byť poučená, aby počas dojčenia nepoužívala gél Daivobet na oblasť prs.

Fertilita

Štúdie na potkanoch s perorálnymi dávkami kalcipotriolu alebo betametazónidipropionátu neukázali žiadne zníženie samčej ani samičej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gél Daivobet nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Program klinických skúšaní pre gél Daivobet doteraz zahrnul viac ako 4 700 pacientov, z ktorých 2 100 bolo liečených gélom Daivobet. Približne u 8 % pacientov liečených gélom Daivobet sa objavil nezávažný nežiaduci účinok.

Tieto reakcie sú zvyčajne mierne a zahŕňajú zväčša rôzne reakcie kože, najčastejšie svrbenie.

Na základe údajov z klinických skúšaní a používania po uvedení gélu Daivobet na trh sa uvádzajú nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky su uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a jednotlivé nežiaduce účinky sa uvádzajú počínajúc najčastejšie sa vyskytujúcimi. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Na klasifikáciu frekvencií nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:

| | |
|--|-------------------------|
| Veľmi časté | ≥ 1/10 |
| Časté | ≥ 1/100 až <1/10 |
| Menej časté | ≥ 1/1 000 až < 1/100 |
| Zriedkavé | ≥ 1/10 000 až < 1/1 000 |
| Veľmi zriedkavé | < 1/10 000 |
| Neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť) | |

| | |
|--|---|
| Poruchy oka | |
| Menej časté | Podráždenie oka |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
| Časté | Svrbenie |
| Menej časté | Exacerbácia psoriázy Pocit pálenia pokožky Bolesť alebo podráždenie pokožky Folikulitída Dermatitída Sčervenanie Akné Suchá pokožka Vyrážka Pustulózná vyrážka |

Nasledujúce nežiaduce účinky sa pokladajú za účinky, ktoré sú typické pre farmakologické skupiny, do ktorých patrí kalcipotriol a betametazón:

Kalcipotriol

Nežiaduce účinky zahŕňajú reakcie v mieste aplikácie, svrbenie, podráždenie pokožky, pálenie a pichanie, suchú pokožku, sčervenanie, vyrážky, dermatitídu, ekzém, zhoršenie psoriázy, citlivosť na svetlo a reakcie z precitlivenosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov angioedému a edému tváre. Po lokálnom použití sa môžu systémové účinky objaviť veľmi zriedkavo a môžu spôsobiť hyperkalcémiu alebo hyperkalcériu (pozri časť 4.4).

Betametazón (vo forme dipropionátu)

Lokálne reakcie sa môžu vyskytnúť po lokálnom použití, najmä pri predĺženej aplikácii, vrátane atrofie pokožky, teleangiektázie, strií, folikulitídy, hypertrichózy, periorálnej dermatitídy, alergickej kontaktnej dermatitídy, depigmentácie a koloidných mílií. Pri liečbe psoriázy je možné riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy.

Systémové reakcie spôsobené lokálnym používaním kortikosteroidov sú u dospelých zriedkavé, ale môžu byť závažné. Najmä pri dlhodobom používaní sa môže objaviť adrenokortikálna supresia, šedý zákal, infekcie, vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus a zvýšenie vnútroočného tlaku. Systémové reakcie sa objavujú častejšie keď sa masť aplikuje za okluzívnych podmienok (pod materiál z plastickej hmoty, do záhybov pokožky), pri aplikácii na rozsiahle plochy počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Použitie vyššej ako odporúčanej dávky môže spôsobiť zvýšenú hladinu vápnika v sére, ktorá má po ukončení liečby rýchlo ustúpiť.

Nadmerné dlhodobé používanie lokálnych kortikosteroidov môže potlačiť funkcie hypofýzy a nadobličiek, a tak spôsobiť sekundárnu insuficienciu nadobličiek, ktorá je zvyčajne reverzibilná. V takýchto prípadoch je indikovaná symptomatická liečba.

V prípade chronickej toxicity sa liečba kortikosteroidmi musí ukončiť postupne.

Bol zaznamenaný prípad, kedy sa u pacienta s rozsiahlou erythrodermickou psoriázou po náhlom ukončení 5 mesačnej liečby dávkou 240 g masti Daivobet týždenne (zodpovedá dennej dávke približne 34 g, pričom maximálna odporúčaná denná dávka je 15 g denne) vyvinul Cushingov syndróm a pustulózna psoriáza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsoriatiká. Iné antipsoriatiká na lokálne použitie. Kalcipotriol, kombinácie.

ATC kód: D05AX52

Kalcipotriol je analóg vitamínu D. Údaje *in vitro* ukazujú, že kalcipotriol indukuje diferenciáciu a potláča proliferáciu keratinocytov. To sa považuje za základ účinku proti psoriáze.

Podobne ako ďalšie lokálne kortikosteroidy má betametazónpropionát protizápalové účinky, účinky zmierňujúce svrbenie, zužuje cievy a potláča imunitu, ale nelieči príčinu. Účinky sa môžu zvýrazniť za okluzívnych podmienok v dôsledku zvýšeného prenikania cez zrohovatenú vrstvu kože. Kvôli tomu sa zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov. Mechanizmus protizápalového účinku lokálnych steroidov je vo všeobecnosti nejasný.

Odpoveď nadobličiek na ACTH bola stanovená meraním hladín kortizolu v sére u pacientov s rozsiahlou psoriázou na pokožke hlavy a súčasne na tele, ktorí používali kombináciu gélu Daivobet a masti Daivobet v dávke do 106 g týždenne. Hraničný pokles odpovede kortizolu 30 minút po podaní ACTH sa pozoroval u 5 z 32 pacientov (15,6 %) po 4 týždňoch liečby a u 2 z 11 pacientov (18,2 %), ktorí pokračovali v liečbe až do 8 týždňov. Vo všetkých prípadoch sa hladiny kortizolu normalizova 60 minút po podaní ACTH. Zmeny v metabolizme vápnika sa u týchto pacientov nepozorovali. Vzhľadom na supresiu HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, os hypothalamus-hypofýza-nadobličky) však táto štúdia poskytuje určitý dôkaz toho, že veľmi vysoké dávky gélu a masti Daivobet môžu mať slabý účinok na os HPA.

Účinnosť používania gélu Daivobet raz denne sa skúmala v dvoch randomizovaných, dvojito slepých, 8-týždenných klinických štúdiách, ktoré celkovo zahŕňali viac ako 2 900 pacientov s psoriázou pokožky hlavy minimálne miernej závažnosti podľa celkového hodnotenia závažnosti choroby (Investigator's Global Assessment of disease severity, IGA). Komparátormi boli betametazónpropionát v gélovom vehikule, kalcipotriol v gélovom vehikule a (v jednej zo štúdií) samotné gélové vehikulum – všetky sa používali raz denne. Výsledky kritéria primárnej odpovede (žiadne alebo veľmi mierne prejavy choroby podľa IGA v 8. týždni) ukázali, že gél Daivobet bol

signifikantne účinnejší ako komparátory. Výsledky rýchlosti nástupu, založené na podobných údajoch v druhom týždni tiež ukázali, že je gél Daivobet signifikantne účinnejší ako komparátory.

| % pacientov so žiadnymi alebo veľmi miernymi prejavmi choroby | Gél Daivobet (n = 1,108) | Betametazón-dipropionát (n = 1,118) | Kalcipotriol (n = 558) | Gélové vehikulum (n = 136) |
|---|-----------------------------|--|---------------------------|-------------------------------|
| 2. týždeň | 53,2 % | 42,8 % ¹ | 17,2 % ¹ | 11,8 % ¹ |
| 8. týždeň | 69,8 % | 62,5 % ¹ | 40,1 % ¹ | 22,8 % ¹ |

¹ Signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,001).

Účinnosť používania gélu Daivobet raz denne inde ako na pokožku hlavy sa skúmala v randomizovanej, dvojito slepej, 8-týždennej klinickej štúdiu, ktorá zahŕňala 296 pacientov s psoriázou vulgaris miernej až strednej závažnosti podľa IGA. Komparátormi boli betametazón-dipropionát v gélovom vehikule, kalcipotriol v gélovom vehikule a samotné gélové vehikulum – všetky sa používali raz denne. Kritérium primárnej odpovede bolo, aby bola choroba pod kontrolou podľa IGA v 4. a 8 týždni. Choroba pod kontrolou bola definovaná ako „žiadne príznaky“ alebo „minimálne príznaky“ u pacientov so stredne závažnou chorobou na začiatku alebo „žiadne príznaky“ u pacientov s miernou chorobou na začiatku. Kritériom sekundárnej odpovede bola percentuálna zmena závažnosti psoriázy a index oblasti (PASI) od začiatku po 4. a 8. týždeň.

| % pacientov s chorobou pod kontrolou | Gél Daivobet (n = 126) | Betametazón-dipropionát (n = 68) | Kalcipotriol (n = 67) | Gélové vehikulum (n = 35) |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 4. týždeň | 20,6 % | 10,3 % ¹ | 4,5 % ¹ | 2,9 % ¹ |
| 8. týždeň | 31,7 % | 19,1 % ¹ | 13,4 % ¹ | 0,0 % ¹ |

¹ Signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,05).

| Priemer poklesu percent v PASI (SD) | Gél Daivobet (n = 126) | Betametazón-dipropionát (n = 68) | Kalcipotriol (n = 67) | Gélové vehikulum (n = 35) |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 4. týždeň | 50,2 (32,7) | 40,8 (33,3) ¹ | 32,1 (23,6) ¹ | 17,0 (31,8) ¹ |
| 8. týždeň | 58,8 (32,4) | 51,8 (35,0) | 40,8 (31,9) ¹ | 11,1 (29,5) ¹ |

¹ Signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,05).

Ďalšia randomizovaná, dvojito slepá klinická štúdia zahŕňala 312 pacientov s psoriázou pokožky hlavy minimálne strednej závažnosti podľa IGA a skúmala používanie gélu Daivobet raz denne v porovnaní s roztokom Daivonex používaným dvakrát denne počas 8 týždňov. Výsledky kritéria primárnej odpovede (žiadne alebo veľmi mierne prejavy choroby podľa IGA v 8. týždni) ukázali, že gél Daivobet bol signifikantne účinnejší ako roztok Daivonex.

| % pacientov so žiadnymi alebo veľmi miernymi prejavmi choroby | Gél Daivobet (n = 207) | Roztok Daivonex (n=105) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| 8. týždeň | 68,6 % | 31,4 % ¹ |

¹ Signifikantne menej účinný ako gél Daivobet (p < 0,001).

Randomizovaná, dvojito slepá, dlhodobá klinická štúdia zahŕňajúca 873 pacientov s psoriázou pokožky hlavy minimálne strednej závažnosti podľa IGA skúmala používanie gélu Daivobet v porovnaní s kalcipotriolom v gélovom vehikule. Obe liečby boli aplikované raz denne, v prípade

potreby prerušované, počas 52 týždňov. Nežiaduce účinky súvisiace s dlhodobým používaním kortikosteroidov na pokožku hlavy boli identifikované skupinou nezávislých dermatológov (zaslepený spôsob). Medzi liečenými skupinami pacientov nebol percentuálny rozdiel vo výskyte takýchto nežiaducich účinkov (2,6 % v skupine používajúcej gél Daivobet a 3,0 % v skupine používajúcej kalcipotriol, $p = 0,73$). Nebol hlásený žiaden prípad atrofie pokožky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia kalcipotriolu a betametazóndipropionátu pochádzajúcich z lokálne aplikovaného gélu Daivobet je u potkanov a miniprasiatok porovnateľná s masťou Daivobet. Klinické štúdie s rádioaktívne značenou masťou ukazujú, že systémová absorpcia kalcipotriolu a betametazónu z masti Daivobet je menej ako 1 % dávky (2,5 g), ak sa aplikuje na normálnu pokožku (625 cm²) počas 12 hodín. Aplikácia na ložiská psoriázy a za okluzívnych podmienok môže zvýšiť absorpciu lokálnych kortikosteroidov. Absorpcia cez zranenú poškodenú pokožku je približne 24 %.

Po systémovej expozícii sa obe liečivá, kalcipotriol a betametazóndipropionát, rýchlo a vo veľkej miere metabolizujú. Väzba na bielkoviny je približne 64 %. Plazmatický eliminačný polčas po intravenózne aplikácii je 5 – 6 hodín. Po aplikácii na kožu trvá eliminácia niekoľko dní z dôvodu depotu vytvoreného v koži. Betametazón sa metabolizuje najmä v pečeni, ale aj v obličkách na glukuronidové a sulfátové estery. Hlavná cesta vylúčovania kalcipotriolu je prostredníctvom stolice (potkany a miniprasiatka) a betametazóndipropionátu prostredníctvom moču (potkany a myši). Štúdie o distribúcie rádioaktívne značeného kalcipotriolu a betametazóndipropionátu do tkanív potkanov ukázali, že obličky a pečeň vykazovali najvyššiu úroveň rádioaktivity.

U 34 pacientov s rozsiahlou psoriázou pokožky hlavy a tela liečených počas 4 až 8 týždňov gélom a masťou Daivobet boli hladiny kalcipotriolu a betametazóndipropionátu vo všetkých krvných vzorkách pod spodnou hranicou kvantifikácie. U niektorých pacientov bolo možné kvantifikovať jeden metabolit kalcipotriolu a jeden metabolit betametazóndipropionátu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie kortikosteroidov na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (rázštep podnebia, malformácie kostí). V štúdiách zameraných na reprodukčnú toxicitu perorálnych kortikosteroidov dlhodobo podávaných potkanom sa zistil predĺžený čas gravidity a predĺžený a ťažký pôrod. Navyše sa pozorovalo znížené prežívanie potomkov, úbytok a prírastok telesnej hmotnosti. Zníženie fertility sa nepreukázalo. Relevantnosť výsledkov pre ľudí je neznáma.

Štúdia kožnej karcinogenity kalcipotriolu u myši neodhalila žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

Štúdie foto(ko)karcinogenity u myši naznačujú, že kalcipotriol môže zosilňovať účinok UV-žiarenia a indukovať nádory pokožky.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity alebo fotokarcinogenity betametazóndipropionátu.

V štúdiu lokálnej znášanlivosti u zajacov spôsobil gél Daivobet mierne až stredne závažné podráždenie pokožky a slabé prechodné podráždenie oka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tekutý parafín
Polyoxypropylén-15-stearyléter
Hydrogénovaný ricínový olej

Butylhydroxytoluén (E 321)
All-rac- α -tokoferol

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte fľašu v škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou a tryska z polyetylénu s nízkou hustotou, so skrutkovacím uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou. Fľaše sú umiestnené v škatuliach.

Veľkosti balenia: 15, 30, 60 a 2 x 60 g.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke {názov členského štátu /názov národnej agentúry}

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE

Masť Daivobet v tubách po 15, 30, 60, 100 alebo 120 g

Text na vonkajšom obale (škatuli) a vnútornom obale (tuba) je rovnaký, okrem prípadov, kde je určený len na škatuľu alebo tubu.

1. NÁZOV LIEKU

[Má byť vyplnené národne]

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g masť

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

kalcipotriol/betametazón

2. LIEČIVÁ

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:

tekutý parafín, all-rac- α -tokoferol, polyoxypropylén-15-stearyléter, biely mäkký parafín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

Veľkosti balenia:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Kožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Škatuľa: Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 1 rok

Škatuľa: Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Škatuľa pre veľkosť balenia 15, 30, 60, 100 alebo 120 g:

[Má byť vyplnené národne]

Daivobet 50 mikrogramov/0,5 mg/g masť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Masť Daivobet v tubách po 3 g

1. NÁZOV LIEKU

[Má byť vyplnené národne]

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg g masť

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

kalcipotriol/betametazón

2. VYJADRENIE O LIEČIVÁCH

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:

tekutý parafín, all-rac- α -tokoferol, polyoxypropylén-15-stearyléter, biely mäkký parafín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

Veľkosti balenia:

3 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Kožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 1 rok

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Škatuľa pre veľkosť balenia 3 g:

[Má byť vyplnené národne]

Daiobet masť

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALÝCH VNÚTORNÝCH
OBALOCH, NA TUBE**

Masť Daivobet v tubách po 3 g

1. NÁZOV LIEKU A SPÔSOB(Y) PODANIA

[Má byť vyplnené národne]

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g masť

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

kalcipotriol/betametazón

Kožné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH NA VÁHU, OBJEM ALEBO JEDNOTKU

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE

Gél Daivobet vo fľašiach po 15 g, 30 g a 60 g

Text na vonkajšom obale (škatuli) a vnútornom obale (fľaša) je rovnaký, okrem prípadov, kde je určený len na škatuľu alebo fľašu.

1. NÁZOV LIEKU

[Má byť vyplnené národne]

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g gél

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

kalcipotriol/betametazón

2. VYJADRENIE O LIEČIVÁCH

Jeden gram gélu obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:

tekutý parafín, polyoxypropylén-15-stearyléter, hydrogénovaný ricínový olej, butylhydroxytoluén (E 321), all-rac- α -tokoferol.

Viac informácií v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél

Text na fľaši:

15 g

30 g

60 g

Text na škatuli:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (platí pre balenia obsahujúce dve 60 g fľaše)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím fľašu potraсте.

Neaplikujte priamo na tvár alebo do očí.

Po použití si umyte ruky.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Kožné použitie.

Len na vonkajšie použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Text na fľaši: Lot/EXP – pozri spodnú stranu fľaše.
Po prvom otvorení: 3 mesiace.

Text na škatuli: Lot/EXP – pozri spodnú stranu škatule.
Po prvom otvorení: 3 mesiace.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke. Fľašu uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Text na fľaši: Lot/EXP – pozri spodnú stranu fľaše.

-
Text na škatuli: Lot/EXP – pozri spodnú stranu škatule.

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]
Text na škatuli: Daivobet gé.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g masť
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]
kalcipotriol/betametazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Daivobet a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Daivobet
3. Ako používať Daivobet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daivobet
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DAIVOBET A NA ČO SA POUŽÍVA

Masť Daivobet sa používa na pokožku, na liečbu ložiskovej psoriázy (*psoriasis vulgaris*) u dospelých. Psoriáza vzniká tak, že sa bunky pokožky tvoria príliš rýchlo. To spôsobuje sčervenanie, odlupovanie a zhrubnutie Vašej pokožky.

Masť Daivobet obsahuje kalcipotriol a betametazón. Kalcipotriol pomáha znížiť rýchlosť rastu buniek pokožky na normálne hodnoty a betametazón znižuje zápal.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE DAIVOBET

Nepoužívajte Daivobet

- ak ste alergický/á (precitlivený/á) na kalcipotriol, betametazón alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Daivobetu
- ak máte problémy s hladinou vápnika vo Vašom tele (opýtajte sa svojho lekára)
- ak máte určité typy psoriázy: erytrodermický, exfoliatívny a pustulózný (opýtajte sa svojho lekára).

Daivobet obsahuje silné steroidy, preto ho **NEPOUŽÍVAJTE** na pokožku pri:

- infekciách spôsobených vírusmi (napr. opary alebo ovčie kiahne)
- infekciách spôsobených kvasinkami (napr. atletická noha alebo plesňové ochorenie kože)
- infekciách spôsobených baktériami
- infekciách spôsobených parazitmi (napr. svrab)
- tuberkulóze (TBC) alebo syfilise
- periorálnej dermatitíde (červené vyrážky okolo úst)
- tenkej pokožke, krehkých cievach, roztiahnutí pokožky (strie)
- ichtyóze (suchá pokožka so šupinami)
- akné (uhry)
- ružienke (závažné sčervenanie pokožky tváre)
- vredoch alebo poškodenej pokožke
- svrbení análneho otvoru (zadku) alebo genitálií (pohlavných orgánov).

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Daivobetu

Skôr ako začnete používať tento liek, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre/lekárnikovi, ak

- používate iné lieky, ktoré obsahujú kortikosteroidy, pretože to môže viesť k vedľajším účinkom
- ste tento liek používali dlhodobo a chcete prestať (pretože existuje riziko zhoršenia psoriázy alebo opätovného vzplanutia ochorenia, ak sa steroidy prestanú náhle užívať)
- máte *diabetes mellitus* (cukrovku), pretože hladina cukru/glukózy v krvi môže byť ovplyvnená steroidmi
- došlo k infekcii pokožky, pretože môže byť potrebné liečbu ukončiť
- máte určitý typ psoriázy s názvom *psoriasis guttata*
- máte závažné ochorenie pečene alebo obličiek

Osobitné upozornenia

- Nepoužívajte na viac ako 30 % povrchu Vášho tela, nepoužívajte viac ako 15 gramov za deň.
- Nepoužívajte pod bandáže alebo obvazy, pretože to zvyšuje riziko absorpcie steroidu.
- Nepoužívajte na rozsiahle plochy poškodenej pokožky alebo v záhyboch pokožky (na slabinách, v podpazuší alebo pod prsiami), pretože to zvyšuje vstrebávanie steroidu.
- Nepoužívajte na tvár alebo genitálie (pohlavné orgány), pretože sú veľmi citlivé na steroidy.
- Neopaľujte sa, nepoužívajte často solárium a iné formy liečby svetlom.

Deti

Daivobet sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Daivobet, ak ste tehotná (alebo môžete byť tehotná) alebo ak dojčíte, pokiaľ to predtým neodsúhlasil Váš lekár. Ak Váš lekár odsúhlasil, že môžete dojčiť, buďte opatrná a neaplikujte Daivobet v oblasti prs.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek by nemal nijak ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. AKO POUŽÍVAŤ DAIVOBET

Vždy používajte Daivobet presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako aplikovať Daivobet: kožné použitie.

Návod na správne použitie

- Používajte len na psoriázu a nepoužívajte ju na pokožku, ktorá nemá psoriázu.
- Pred prvým použitím odstráňte vrchnáčik a skontrolujte, či tesniaci uzáver na tube nie je poškodený.
- Tesniaci uzáver prerazte hrotom na zadnej časti vrchnáčika.
- Masť vytlačte na čistý prst.
- Jemne vymasírujte do pokožky a pokryte oblasť postihnutú psoriázou, až kým väčšina masti nevstrebe do pokožky.
- Namastenú pokožku neobväzujte, tesne neprikrývajte ani nezabaľujte.
- Po použití Daivobetu si dôkladne umyte ruky (ak nepoužívate masť na liečbu rúk). To zabráni náhodnému prenosu masti na iné časti tela (najmä na tvár, pokožku hlavy, úst a očí).

- Nerobte si starosti, ak sa časť masti náhodne dostane na normálnu pokožku v blízkosti psoriázy, ale ju zotrite, ak ste ju naniesli príliš ďaleko.
- Aby ste dosiahli najlepší účinok, neodporúča sa sprchovať, ani kúpať sa hneď po aplikácii masti Daivobet.
- Po aplikácii masti sa vyhnite kontaktu s textíliami, ktoré sa ľahko zašpinia od tuku (napr. hodváb).

Dĺžka liečby

- Masť používajte raz denne. Môže byť vhodnejšie používať masť večer.
- Bežná dĺžka počiatočnej liečby je 4 týždne, ale lekár môže rozhodnúť o inej dĺžke liečby.
- Lekár môže rozhodnúť o opakovanej liečbe.
- Nepoužívajte viac ako 15 gramov počas jedného dňa.

Ak používate iné lieky obsahujúce kalcipotriol, celkové množstvo liekov obsahujúcich kalcipotriol nesmie presiahnuť 15 gramov denne a liečená plocha nemá presiahnuť 30 % celkového povrchu tela.

Čo môžem očakávať, ak používam Daivobet?

U väčšiny pacientov sa prejaví výrazné výsledky po dvoch týždňoch, aj keď psoriáza v tom čase nie je celkom vyliečená.

Ak použijete viac Daivobetu ako máte

Ak ste použili viac ako 15 gramov počas jedného dňa, kontaktujte svojho lekára.

Príliš dlhé používanie Daivobetu môže spôsobiť problém s vápnikom vo Vašej krvi, čo sa po ukončení liečby väčšinou upraví.

Lekár možno bude potrebovať urobiť krvné testy, aby skontroloval, či nadmerné používanie masti nespôsobilo problém s vápnikom vo Vašej krvi.

Príliš dlhé používanie môže spôsobiť aj to, že nadobličky prestanú správne fungovať (nachádzajú sa pri obličkách a produkujú hormóny).

Ak zabudnete použiť Daivobet

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Daivobet

Daivobet prestaňte používať podľa toho, ako Vám povedal Váš lekár. Možno bude potrebné, aby ste liek prestali používať postupne, najmä v prípade, že ste ho používali dlhodobo.

Ak máte ďalšie otázky, týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Daivobet môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Približne u 1 z 10 pacientov sa môžu objaviť vedľajšie účinky, ale väčšina týchto účinkov sa prejavuje v mieste aplikácie masti a zvyčajne sú mierne a dočasné.

Závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sa zaznamenali v prípade Daivobetu:

Menej časté (postihujú menej ako 1 pacienta zo 100)

- Zhoršenie Vašej psoriázy. Ak sa Vaša psoriáza zhorší, čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi.

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 pacienta z 1 000)

- Môže sa objaviť pustulózná psoriáza (červený povrch s žltkavými pľuzgiermi, zvyčajne na rukách alebo nohách). Ak si všimnete tieto príznaky, prestaňte Daivobet používať a čo najskôr to oznámte lekárovi.

Je známe, že niektoré vedľajšie účinky sú spôsobené betametazónom (silný steroid), čo je jedna zo zložiek Daivobetu. Ak sa objavia ktorékoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov, máte to ihneď oznámiť Vášmu lekárovi:

- Vaše nadobličky môžu prestať správne fungovať. Príznaky sú: únava, depresia a úzkosť.
- Šedý zákal (príznaky sú: nejasné a zahmlené videnie, ťažkosti s videním v noci, citlivosť na svetlo) alebo stúpajúci tlak vo vnútri oka (príznaky sú: bolesť oka, sčervenanie oka, zhoršené alebo zahmlené videnie).
- Infekcie (pretože Váš imunitný systém, ktorý bojuje s infekciami, môže byť potlačený alebo oslabený).
- Vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus (ak máte cukrovku, môže sa u Vás objaviť kolísanie hladiny glukózy v krvi).

Tieto vedľajšie účinky sú pravdepodobnejšie pri dlhodobom používaní, používaní v záhyboch pokožky (napr. na slabinách, v podpazuší alebo pod prsiami), používaní pod bandážami alebo obväzmi, prípadne používaní na rozsiahle oblasti pokožky.

Závažné vedľajšie účinky, o ktorých je známe, že sú zapríčinené kalcipotriolom:

- Alergické reakcie s hlbokým opuchom tváre alebo iných častí tela, napr. rúk alebo nôh. Môže sa vyskytnúť aj opuch úst či hrdla a problémy s dýchaním. Ak máte alergickú reakciu, prestaňte Daivobet používať, okamžite to oznámte lekárovi alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice.
- Liečba touto masťou môže spôsobiť zvýšenie hladiny vápnika v krvi alebo moči (zvyčajne pri použití príliš veľkého množstva masti). Príznaky zvýšenej hladiny vápnika v krvi sú: bolesť kostí, zápcha, nechutenstvo, nevoľnosť alebo vracanie. Toto môže byť závažné a máte čo najskôr kontaktovať lekára. Po ukončení liečby sa hladiny vrátia do normálu.

Menej závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce menej závažné vedľajšie účinky sa zaznamenali v prípade Daivobetu. Ak sa niektoré z nich prejavujú dlhší čas alebo Vám spôsobujú problémy, máte to povedať svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 10 pacientov)

- Svrbenie
- Vyrážka
- Pálenie

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 pacientov)

- Bolesť alebo podráždenie pokožky
- Vyrážka so zápalom pokožky (dermatitída)
- Sčervenanie pokožky v dôsledku rozšírenia malých krvných ciev (erytém)
- Zápal alebo opuch vlasových korienkov (folikulitída)
- Zmeny farby pokožky v oblasti liečenej masťou

Neznáma frekvencia (častosť) výskytu

- Tzv. *rebound fenomén*: zhoršenie príznakov/psoriázy po ukončení liečby

Menej závažné vedľajšie účinky spôsobené betametazónom zahŕňajú nasledovné. V prípade, že sa u Vás objavia, máte o nich povedať lekárovi hneď, ako to bude možné.

- Stenčenie pokožky
- Objavenie sa krvných ciev alebo trhlín na pokožke (strii)
- Zmeny rastu vlasov
- Červené vyrážky okolo úst (periorálna dermatitída)
- Zapálené alebo opuchnuté vyrážky pokožky (alergická kontaktná dermatitída)
- Lesklé hnedé uhry naplnené látkou gélovitej konzistencie (koloidné milie)
- Zosvetlenie farby pokožky (depigmentácia)

Menej závažné vedľajšie účinky zapríčinené kalcipotriolom zahŕňajú nasledovné

- Suchá pokožka

- Bola hlásená citlivosť pokožky na svetlo, čo spôsobilo vyrážku
- Ekzém

Ak spozorujete ktorékoľvek z vyššie uvedených príznakov alebo akékoľvek iné príznaky počas používania tohto lieku, oznámte to Vášmu lekárovi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DAIVOBET

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Daivobet po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
- Tuba sa má zlikvidovať 1 rok po prvom otvorení. Dátum prvého otvorenia tuby napíšte do zospovedajúcej kolónky na krabíčke..

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Daivobet obsahuje

Liečivá sú:

kalcipotriol a betametazón.

Jeden gram masti obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

Ďalšie zložky sú:

- tekutý parafín
- all-rac- α -tokoferol
- polyoxypropylén-15-stearyléter
- biely mäkký parafín

Ako vyzerá Daivobet a obsah balenia

Masť Daivobet je špinavobielo až žltó sfarbená masť v hliníkových/epoxyfenolových tubách s polyetylénovým skrutkovacím uzáverom.

Veľkosti balenia: 15, 30, 60, 100 a 120 g.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je:

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Výrobca je:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road

Dublin 12

Írsko.

Ďalšie informácie o tomto lieku získate od miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Miestny zástupca

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/YYYY}

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Daivobet a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g gél
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]
kalcipotriol/betametazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Daivobet a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Daivobet
3. Ako používať Daivobet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daivobet
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DAIVOBET A NA ČO SA POUŽÍVA

Daivobet sa používa ako miestna liečba psoriázy na pokožke hlavy u dospelých a miernej až stredne závažnej ložiskovej psoriázy inde ako na pokožke hlavy (*psoriáza vulgaris*) u dospelých. Psoriáza vzniká tak, že sa bunky pokožky tvoria príliš rýchlo. To spôsobuje sčervenanie, odlupovanie a zhrubnutie Vašej pokožky.

Daivobet obsahuje kalcipotriol a betametazón. Kalcipotriol pomáha znížiť rýchlosť rastu buniek pokožky na normálne hodnoty a betametazón znižuje zápal.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE DAIVOBET

Nepoužívajte Daivobet

- ak ste alergický/á (precitlivený/á) na kalcipotriol, betametazón alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Daivobetu
- ak máte problémy s hladinou vápnika vo Vašom tele (opýtajte sa svojho lekára)
- ak máte určité typy psoriázy: erytrodermický, exfoliatívny a pustulózný (opýtajte sa svojho lekára).

Daivobet obsahuje silné steroidy, preto ho NEPOUŽÍVAJTE na pokožku pri:

- infekciách spôsobených vírusmi (napr. opary alebo ovčie kiahne)
- infekciách spôsobených kvasinkami (napr. atletická noha alebo plesňové ochorenie kože)
- infekciách spôsobených baktériami
- infekciách spôsobených parazitmi (napr. svrab)
- tuberkulóze (TBC) alebo syfilise
- periorálnej dermatitíde (červené vyrážky okolo úst)
- tenkej pokožke, krehkých cievach, roztiahnutí pokožky (strie)
- ichtyóze (suchá pokožka so šupinami)
- akné (uhry)
- ružienke (závažné sčervenanie pokožky tváre)
- vredoch alebo poškodenej pokožke

- svrbení análního otvoru (zadku) alebo genitálií (pohlavných orgánov).

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Daivobetu

Skôr ako začnete používať tento liek, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre/lekárnikovi, ak

- používate iné lieky, ktoré obsahujú kortikosteroidy, pretože to môže viesť k vedľajším účinkom
- ste tento liek používali dlhodobo a chcete prestať (pretože existuje riziko zhoršenia psoriázy alebo opätovného vzplanutia ochorenia, ak sa steroidy prestanú náhle náhle)
- máte *diabetes mellitus* (cukrovku), pretože hladina cukru/glukózy v krvi môže byť ovplyvnená steroidmi
- došlo k infekcii pokožky, pretože môže byť potrebné liečbu ukončiť
- máte určitý typ psoriázy s názvom *psoriasis guttata*
- máte závažné ochorenie pečene alebo obličiek

Osobitné upozornenia

- Nepoužívajte na viac ako 30 % povrchu Vášho tela, nepoužívajte viac ako 15 gramov za deň.
- Nepoužívajte pod kúpaciu čiapku, bandáže alebo obvazy, pretože to zvyšuje riziko absorpcie steroidu.
- Nepoužívajte na rozsiahle plochy poškodenej pokožky alebo v záhyboch pokožky (na slabinách, v podpazuší alebo pod prsiami), pretože to zvyšuje vstrebávanie steroidu.
- Nepoužívajte na tvár alebo genitálie (pohlavné orgány), pretože sú veľmi citlivé na steroidy.
- Neopaľujte sa, nepoužívajte často solárium a iné formy liečby svetlom.

Deti

Daivobet sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Daivobet, ak ste tehotná (alebo môžete byť tehotná) alebo ak dojčíte, pokiaľ to predtým neodsúhlasil Váš lekár. Ak Váš lekár odsúhlasil, že môžete dojčiť, buďte opatrná a neaplikujte Daivobet v oblasti pŕs.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek by nemal nijak ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Daivobetu

Daivobet obsahuje butylhydroxytoluén (E 321), ktorý môže vyvolať lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

3. AKO POUŽÍVAŤ DAIVOBET

Vždy používajte Daivobet presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako aplikovať Daivobet: kožné použitie.

Návod na správne použitie

- Používajte len na psoriázu a nepoužívajte ju na pokožku, ktorá nemá psoriázu.
- Pred použitím fľašu potrate a odstráňte uzáver.
- Gél vytlačte na čistý prst alebo priamo na oblasť postihnutú psoriázou.
- Daivobet aplikujte na postihnutú oblasť končekmi prstov a jemne ho vymasírujte, až kým oblasť postihnutá psoriázou nebude pokrytá tenkou vrstvou gélu.

- Nagélovanú pokožku neobväzujte, tesne neprikrývajte ani nezabaľujte.
- Po použití Daivobetu si dôkladne umyte ruky. To zabráni náhodnému prenosu gélu na iné časti tela (najmä na tvár, ústa a do očí).
- Nerobte si starosti, ak sa časť gélu náhodne dostane na normálnu pokožku v blízkosti psoriázy, ale ho zotrite, ak ste ho naniesli príliš ďaleko.
- Aby ste dosiahli najlepšie účinnosť, neodporúča sa sprchovať, ani kúpať sa hneď po aplikácii gélu Daivobet.
- Po aplikácii gélu sa vyhnite kontaktu s textíliami, ktoré sa ľahko zašpinia od tuku (napr. hodváb).

Ak máte psoriázu na pokožke hlavy

- Pred aplikáciou Daivobetu na pokožku hlavy si prečesťe vlasy, aby sa odstránili všetky šupiny. Zakloňte hlavu, aby sa Daivobet nedostal na tvár. Pred použitím Daivobetu môže pomôcť, ak si rozdelíte vlasy. Daivobet aplikujte končekmi prstov na postihnutú oblasť a jemne vmasírujte.
- Na liečbu pokožky hlavy zvyčajne postačuje 1 až 4 g na deň (4 g zodpovedajú jednej čajovej lyžičke).
- Pred použitím Daivobetu nie je potrebné si umyť vlasy.
- Aby sa dosiahol najlepší účinok, odporúča sa neumývať si vlasy hneď po aplikácii Daivobetu. Daivobet ponechajte na pokožke hlavy počas celej noci alebo celého dňa.

Dĺžka liečby

- Gél používajte raz denne. Môže byť vhodnejšie používať gél večer.
- Bežná dĺžka počiatočnej liečby je 4 týždne pre pokožku hlavy a 8 týždňov pre oblasti inde, ako na pokožke hlavy.
- Lekár môže rozhodnúť o inom trvaní liečby.
- Lekár môže rozhodnúť o opakovanej liečbe.
- Nepoužívajte viac ako 15 gramov počas jedného dňa

Ak používate lieky výroby obsahujúce kalcipotriol, celkové množstvo liekov obsahujúcich kalcipotriol nesmie presiahnuť 15 gramov denne a liečená plocha nemá presiahnuť 30 % celkového povrchu tela.

Čo môžem očakávať, ak používam Daivobet?

U väčšiny pacientov sa prejavia výrazné výsledky po dvoch týždňoch, aj keď psoriáza v tom čase nie je celkom vyliečená.

Ak použijete viac Daivobetu ako máte

Ak ste použili viac ako 15 gramov počas jedného dňa, kontaktujte svojho lekára.

Príliš dlhé používanie Daivobetu môže tiež spôsobiť problém s vápnikom vo Vašej krvi, čo sa po ukončení liečby väčšinou upraví.

Lekár možno bude potrebovať urobiť krvné testy, aby skontroloval, či nadmerné používanie gélu nespôsobilo problém s vápnikom vo Vašej krvi.

Príliš dlhé používanie môže spôsobiť aj to, že nadobličky prestanú správne fungovať (nadobličky sa nachádzajú pri obličkách a produkujú hormóny).

Ak zabudnete použiť Daivobet

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať gél Daivobet

Daivobet prestaňte používať podľa toho, ako Vám povedal Váš lekár. Možno bude potrebné, aby ste liek prestali používať postupne, najmä v prípade, že ste ho používali dlhodobo.

Ak máte ďalšie otázky, týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Daivobet môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Približne u 1 z 12 pacientov sa môžu objaviť vedľajšie účinky, ale väčšina týchto účinkov sa prejavuje v mieste aplikácie gélu.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa vyskytne čokoľvek z nasledujúceho, bezodkladne to oznámte Vášmu lekárovi/zdravotnej sestre. Môže byť potrebné liečbu ukončiť.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa zaznamenali v prípade Daivobetu:

Menej časté (postihujú menej ako 1 pacienta zo 100)

- Zhoršenie Vašej psoriázy. Ak sa Vaša psoriáza zhorší, čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi.

Je známe, že niektoré vedľajšie účinky sú spôsobené betametazónom (silný steroid), čo je jedna zo zložiek Daivobetu. Ak sa objavia ktorokoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov, máte to ihneď oznámiť Vášmu lekárovi. Tieto vedľajšie účinky sú pravdepodobnejšie pri dlhodobom používaní, alebo pri používaní za okluzívnych podmienok. Vedľajšie účinky zahŕňajú nasledujúce:

- Vaše nadobličky môžu prestať správne fungovať. Príznaky sú: únava, depresia a úzkosť.
- Šedý zákal (príznaky sú: nejasné a zahmlené videnie, ťažkosti s videním v noci, citlivosť na svetlo) alebo stúpajúci tlak vo vnútri oka (príznaky sú: bolesť oka, sčervenanie oka, zhoršené alebo zahmlené videnie).
- Infekcie (pretože Váš imunitný systém, ktorý bojuje s infekciami, môže byť potlačený alebo oslabený).
- Pustulózná psoriáza (červený povrch s žltkavými pľuzgiermi, zvyčajne na rukách alebo nohách). Ak si všimnete tieto príznaky, prestaňte Daivobet používať a čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi.
- Vplyv na metabolickú kontrolu diabetu mellitus (ak máte cukrovku, môže sa u Vás objaviť kolísanie hladiny glukózy v krvi).

Závažné vedľajšie účinky, o ktorých je známe, že sú, že sú zapríčinené kalcipotriolom:

- Alergické reakcie s hlbokým opuchom tváre alebo iných častí tela, napr. rúk alebo nôh. Môže sa vyskytnúť aj opuch úst či hrdla a problémy s dýchaním. Ak máte alergickú reakciu, prestaňte Daivobet používať, okamžite to oznámte lekárovi alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice.
- Liečba týmto gélom môže spôsobiť zvýšenie hladiny vápnika v krvi alebo moči (zvyčajne pri použití príliš veľkého množstva gélu). Príznaky zvýšenej hladiny vápnika v krvi sú: bolesť kostí, zápcha, nechutenstvo, nevoľnosť alebo vracanie. Toto môže byť závažné a máte bezodkladne kontaktovať lekára. Po ukončení liečby sa hladiny vrátia do normálu.

Menej závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce menej vážne vedľajšie boli zaznamenané pre Daivobet

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 pacientov)

- Svrbenie

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 pacientov)

- Podráždenie oka
- Pocit pálenia pokožky
- Bolesť alebo podráždenie pokožky
- Zápal alebo opuch korienkov vlasov (folikulitída)
- Vyrážka so zápalom pokožky (dermatitída)
- Začervenanie pokožky v dôsledku rozšírenia malých krvných ciev (erytém)
- Akné (uhry)
- Suchá pokožka
- Vyrážka
- Pustulózná vyrážka

Menej závažné vedľajšie účinky spôsobené dlhodobým používaním betametazónu zahŕňajú nasledovné. V prípade, že sa u vás objavia, máte o nich povedať lekárovi alebo zdravotnej sestere hneď, ako to bude možné.

- Stenčenie pokožky
- Objavenie sa krvných ciev alebo trhlín na pokožke (strií)
- Zmeny rastu vlasov
- Červené vyrážky okolo úst (periorálna dermatitída)
- Zapálené alebo opuchnuté vyrážky pokožky (alergická kontaktná dermatitída)
- Malé biele bodky (koloidné mílie)
- Depigmentácia (zosvetlenie farby pokožky)

Menej závažné vedľajšie účinky zapríčinené kalcipotriolom zahŕňajú nasledovné

- Citlivosť pokožky na svetlo, čo spôsobilo vyrážku
- Ekzém

Ak spozorujete ktorékoľvek z vyššie uvedených príznakov alebo akékoľvek iné príznaky počas používania tohto lieku, oznámte to Vášmu lekárovi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DAIVOBET

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Daivobet po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Neuchovávajte v mrazničke. Fľašu uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
- Fľaš so zvyšným gélom zlikvidujte 3 mesiace po prvom otvorení.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Daivobet obsahuje

Liečivá sú:

kalcipotriol a betametazón.

Jeden gram gélu obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

Ďalšie zložky sú:

- tekutý parafín
- polyoxypropylén-15-stearyléter
- hydrogénovaný ricínový olej
- butylhydroxytoluén (E 321)
- *all-rac-a*-tokoferol

Ako vyzerá Daivobet a obsah balenia

Daivobet je takmer priehľadný, bezfarebný až mierne špinavobiely gél vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou, s tryskou z polyetylénu s nízkou hustotou, so skrutkovacím uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou.

Fľaše sú umiestnené v škatuliach.

Veľkosti balenia: 15, 30, 60 a 2 x 60 g.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je:

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Výrobca je:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Dánsko

Ďalšie informácie o tomto lieku získate od miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Miestny zástupca

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/YYYY}

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}.