

PRILOGA I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Belgija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Belgija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Bolgarija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet®	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Ciper	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Češka republika	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet mast	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Danska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Danska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Estonija	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	DAIVOBET	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> Ime	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Finska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Finska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Francija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	DAIVOBET 50 microgrammes/0 ,5 mg/g, gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Francija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	DAIVOBET 50 microgrammes/0 ,5 mg/g, pommade	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutsk</u> <u>a oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>
Nemčija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Nemčija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Grčija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Grčija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutsk</u> <u>a oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>
Madžarska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet ointment	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Islandija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 míkrogrömm/ 0,5 mg/g hlaup	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Islandija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 míkrog/g + 0,5 mg/g smyršli	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Irška	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika⁴</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Irska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Italija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Italija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Latvija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika⁴</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Litva	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Luksemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Luksemburg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutsk</u> <u>a oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>
Nizozemska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet gel 50 mikrogram/0,5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Nizozemska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet zalf 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Norveška	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Norveška	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutsk</u> <u>a oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>
Poljska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	DAIVOBET	(50 mikrogramov + 500 mikrogramov) v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Portugalska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Portugalska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Romunija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	DAIVOBET® UNGUENT	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutsk</u> <u>a oblika</u> ⁴	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>
Slovenija	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovenija	Daivobet 50mikrogramov/ 500 mikrogramov v 1g mazilo	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Španija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Španija	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Švedska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u> Ime	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika⁴</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Švedska	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Daivobet	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži
Združeno kraljestvo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	gel	za uporabo na koži
Združeno kraljestvo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danska	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 mikrogramov + 500 mikrogramov v 1 g	mazilo	za uporabo na koži

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Daivobet in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I)

Zdravilo Daivobet mazilo je kombinirano zdravilo, ki vsebuje analog vitamina D, kalcipotriol monohidrat in betametazon dipropionat.

Zdravilo Daivobet gel je le drugačna formulacija, ki vsebuje enake zdravilne učinkovine v enakih koncentracijah kot zdravilo Daivobet mazilo.

Napotitev v skladu s členom 30 je namenjena uskladitvi povzetkov glavnih značilnosti zdravila Daivobet mazilo v državah članicah EU s postopkom medsebojnega priznavanja in z nacionalno odobritvijo. Zdravilo Daivobet gel je dodatek zdravilu Daivobet mazilo, v njunih povzetkih glavnih značilnosti zdravila pa so se pojavljale razlike.

ZDRAVILO DAIVOBET MAZILO

Poglavje 4.1 - Terapevtske indikacije

Trenutna indikacija v državah članicah je bila „*zdravljenje psoriaze vulgaris*“, v drugih dveh državah članicah pa je bila indikacija „*kombinirano zdravljenje psoriaze*“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot usklajeno besedilo za mazilo predlagal naslednje besedilo: „*Topično zdravljenje stabilne psoriaze vulgaris v plakih, ki se odziva na topično zdravljenje*“. To natančno opisuje preiskovance, vključene v klinični študiji, ki sta bili predloženi v potrditev učinkovitost in varnosti zdravila Daivobet mazilo. Ti študiji sta bili MCB 9802 INT in MCB 9904 INT. Preiskovanci, ki so sodelovali v teh študijah, so morali imeti „psoriaro vulgaris, ki se odziva na zdravljenje z zdravili za topično uporabo“, preiskovanci, ki so potrebovali sistemsko zdravljenje psoriaze ali fototerapijo, pa so bili izključeni. Preiskovanci z nestabilno psoriaro (eritrodermično, ekfoliativno ali pustularno psoriaro) so bili izključeni.

CHMP je potrdil te spremembe, saj izboljšujejo definicijo ciljne populacije in odražajo podatke, ki so jih predložili za potrditev indikacij. Za zagotovitev skladnosti z najnovejšo različico smernic za povzetek glavnih značilnosti zdravila, je bila indikacija spremenjena tako, da vključuje *odrasle* kot ciljno populacijo zdravljenja.

CHMP je tako v tem poglavju potrdil naslednje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Daivobet mazilo: „*Topično zdravljenje stabilne psoriaze v plakih, ki se odziva na topično zdravljenje pri odraslih*“.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Daivobet gel: „*Topično zdravljenje psoriaze na lasišču pri odraslih. Topično zdravljenje blage do zmerne psoriaze vulgaris v plakih, ki se ne pojavlja na lasišču, pri odraslih*“.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Besedilo nacionalnega povzetka glavnih značilnosti zdravila se je v glavnem odražalo v povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja.

Tri države članice so v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedle: „*obstajajo izkušnje s ponovljenimi zdravljenji z zdravilom Daivobet v trajanju do 52 tednov,*“ kar je potrdila študija MCB 0102 INT. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal izbris tega stavka, vendar je CHMP menil, da je vključitev tega podatka v usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila koristna.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila ene izmed držav članic ni bil vključen podatek, da se lahko štiri tedne po zdravljenju z zdravilom Daivobet mazilo prične nadaljnje zdravljenje pod zdravniškim nadzorom. Učinkovitost in varnost zdravila Daivobet mazilo je bila s študijo MCB 0102 INT raziskana v obdobjih, daljših od štirih tednov.

Več bolnikov, ki se je na priporočeno štiritedensko zdravljenje z zdravilom Daivobet mazilo dobro odzvalo, je za dolgotrajno obvladovanje psoriaze potrebovalo še nadaljnje zdravljenje. V študiji MCB 0102 INT se je pokazal trend k večji učinkovitosti in manjši pojavnosti neželenih učinkov pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Daivobet mazilo v skladu z navodili, v primerjavi z bolniki, ki so zdravljenje nadaljevali z drugim zdravilom.

CHMP je menil, da je izjava „*Po tem obdobju zdravljenja se lahko ponovno zdravljenje z zdravilom Daivobet mazilo prične le pod zdravniškim nadzorom*“ nejasna, saj zdravljenje z zdravilom Daivobet lahko prične le zdravnik, zdravljenje pa naj bi se tudi spremljalo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je sprejel predlagano spremembo besedila v poglavju 4.2 in CHMP je potrdil predlagano besedilo: „*Če je po zdravljenju potrebno nadaljnje ali ponovno zdravljenje, se zdravljenje lahko nadaljuje le po medicinskem pregledu in pod rednim zdravniškim nadzorom*“.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila v eni od držav članic ni bilo priporočila o največjem dnevnem odmerku (15 g) ali odstotku telesne površine, ki se lahko zdravi (30 odstotkov). Predlagano je bilo, da se doda besedilo „*največji dnevni odmerek ne sme preseči 15 g in največji tedenski odmerek na sme preseči 100 g*“ ter „*površina telesa, ki se zdravi z zdravilom, ki vsebuje kalcipotriol, ne sme preseči 30 odstotkov*“. Te omejitve so bile dodane za preprečevanje prekomerne izpostavljenosti kalcipotriolu in neželenih učinkov, povezanih z vitaminom D (na primer hiperkalcemija). V literaturi je navedenih nekaj primerov pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z vitaminom D, zaradi prekomerne izpostavljenosti kalcipotriolu.

CHMP je pripomnil, da iz predlaganega besedila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom izhaja, da bolniki, ki uporabljajo največji dnevni odmerek 15 g, prekoračijo največji tedenski odmerek 100 g in dosežejo 105 g. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril, da nekateri bolniki v prvih dneh zdravljenja morda potrebujejo dnevni odmerek 15 g, ker pa je učinkovitost v prvem tednu zdravljenja visoka, je razumno pričakovati, da bodo bolniki ob koncu tedna nanašali manjšo količino zdravila, saj se bo velikost in resnost lezij psoriaze zmanjšala. CHMP je predlagal, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izključi tedenski odmerek, in potrdil besedilo: „*Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, največji dnevni odmerek zdravila ne sme preseči 15 g*“.

Ob upoštevanju tveganja, da se lahko pojavijo odtegnitveni učinki, navedeni v poglavju 4.4, je CHMP vprašal, ali obstajajo kakšni dokazi, da zmanjševanje odmerka zmanjšuje možnost pojavljanja odtegnitvenih učinkov. Nevarnost odtegnitvenih učinkov je bila vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila na podlagi podatkov, pridobljenih v času trženja. V teh podatkih ni dokazov, da bi zmanjšanje odmerka zdravila Daivobet mazilo zmanjšalo nevarnost pojavljanja odtegnitvenih učinkov. Zato ni bilo mogoče dodati dopolnjenega besedila izjavi v poglavju 4.4.

CHMP je zaključil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom utemeljil, zakaj ni dodal posebnega besedila o odtegnitvi ali atrofiji ter da je predložil vse zahtevane informacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v skladu z navodili iz pregleda kakovosti dokumentov posodobil tudi informacije o uporabi pri otrocih. Izjava „*otroci in mladostniki, mlajši od 18 let*“ je bila poenostavljena v „*otroci, mlajši od 18 let*“.

Razdelek 4.3 – Kontraindikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja, ki je v veliki meri odražalo besedilo nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v več državah članicah.

V treh državah članicah je bilo besedilo v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v zvezi s kontraindikacijami za kortikosteroide bolj splošno kot v povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja. Tako je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal natančnejše besedilo v zvezi z znanimi kožnimi učinki betametazone dipropionata. CHMP je podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in z dodanimi podrobnostmi o primerih, kadar se

steroidi ne smejo uporabljati, potrdil naslednje besedilo: „Zaradi vsebnosti kortikosteroidov je zdravilo Daivobet mazilo kontraindicirano v primeru: Virusne (na primer herpes ali norice) lezije kože, glivične ali bakterijske okužbe kože, parazitne okužbe, pojavi na koži zaradi tuberkuloze ali sifilisa, perioralni dermatitis, atrofična koža, striae atrophicae, šibkost kožnih ven, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede, rane, perianalni in genitalni pruritus“.

Ker ni dokumentiranih informacij glede varnosti in učinkovitosti zdravila Daivobet mazilo pri erupcijski, eritrodermični, eksfoliativni in pustularni psoriazi, kot tudi ne pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali s hudimi jetrnimi motnjami, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v teh primerih predlagal kontraindiciranje zdravila Daivobet na podlagi njihove izključenosti iz programov kliničnih preskušanj.

CHMP je menil, da so kontraindikacije pri eritrodermični, eksfoliativni in pustularni psoriazi utemeljene na medicinskem tveganju uporabe zdravila pri teh stanjih in se zato obravnavajo kot absolutne kontraindikacije.

Kontraindikacija pri erupcijski psoriazi je bila prav tako vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila na podlagi izključitve iz programa kliničnih preskušanj. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da to ni absolutna kontraindikacija ter predlagal premik te kontraindikacije v poglavje 4.4. CHMP je ta predlog potrdil.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v zvezi s kontraindikacijo pri bolnikih s hudimi ledvičnimi in hudimi jetrnimi motnjami pojasnil, da bila je kontraindikacija vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila na podlagi izključitve iz programa kliničnih preskušanj, in ker ni bila absolutna kontraindikacija, je bil ta podatek izbrisan iz poglavja 4.3, v poglavju 4.2 pa je bilo dodano naslednje besedilo: „Varnost in učinkovitost zdravila Daivobet mazilo pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali hudimi jetrnimi motnjami nista bili ocenjeni“. CHMP je potrdil predlagano usklajeno besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila v eni državi članici je vključevalo kontraindikacijo pri bolnikih z motnjami pri presnavljanju kalcija. CHMP je menil, da je kontraindikacija pri bolnikih z znano motnjo presnavljanja kalcija primerna in potrdil naslednje besedilo: „Zaradi vsebnosti kalcipotriola je zdravilo Daivobet mazilo pri bolnikih z znanimi motnjami pri presnavljanju kalcija kontraindicirano.“

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil osnutek usklajenega besedila, skladnega s tistim, ki je bilo uporabljeno med postopkom medsebojnega priznavanja, z nekaterimi spremembami. Spremenjen je bil vrstni red informacij, besedilo pa je bilo preoblikovano v skladu s podatki v povzetku glavnih značilnosti zdravila Daivobet gel: iz opredelitve betametazon dipropionata, ki je opredeljen kot močan steroid iz skupine III, je bila izbrisana beseda „močno“.

Podatek o previdnostnih ukrepih pri uporabi na obrazu in genitalijah „Izogibati se je treba dolgotrajnemu zdravljenju na teh delih telesa“ je bila izbrisan zaradi visokega tveganja pojavljanja lokalnih in sistemskih neželenih učinkov.

Lokalni neželeni učinki

V več državah članicah je bilo v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedeno opozorilo za uporabo na obrazu „mazilo naj se ne/se ne sme uporabljati na predelih obraza“ namesto „izogibajte se uporabi“. Poleg tega je bilo v štirih državah članicah besedilo „Koža na obrazu in genitalijah je zelo občutljiva na kortikosteroide. Ti deli kože naj se zdravijo samo s šibkejšimi kortikosteroidi“ le deloma vključeno ali povsem izključeno iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Zaradi tanke rožene plasti pokožnice na obrazu in genitalijah so ta območja posebej dovzetna za lokalne in sistemske neželene učinke kortikosteroidov. CHMP je odkril, da ni bilo jasne izjave o tem, da se zdravilo na teh predelih kože ne sme uporabljati, in predlagal naslednje usklajeno besedilo: „Koža na obrazu in genitalijah je zelo občutljiva za kortikosteroide. Na teh predelih se zdravilo ne sme uporabljati.“

Učinki na presnavljanje kalcija

V več državah članicah izjava „izogibati se je treba zdravljenju več kot 30 odstotkov kože“ ni bila vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vključitev tega besedila v poglavje 4.4.

V literaturi je bilo poročano o nekaj primerih hiperkalcemije, ki se je pojavila kot posledici prekomerne izpostavljenosti kalcipotriolu, zato je CHMP potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter dodal sklic na poglavje 4.2.

Sočasne okužbe kože

V dveh državah članicah besedilo „V primeru sekundarne okužbe lezij je potrebno zdravljenje s proti mikrobiološkimi zdravili. Če se okužba poslabša, pa je treba zdravljenje s kortikosteroidi zaustaviti“ ni bilo vključeno v povzetek glavnih značilnosti zdravila. Sekundarna okužba je dokumentiran lokalni neželeni učinek zdravljenja s topičnimi kortikosteroidi. CHMP je sprejel vključitev navedenega v usklajeno besedilo.

Prekinitev zdravljenja in dolgotrajna uporaba

V eni državi članici ni bilo navodil glede odtegnitvenih učinkov pri prekinitvi zdravljenja s kortikosteroidi.

Nevarnost odtegnitve je dobro dokumentirana in smernice EU o proučevanju zdravil za uporabo pri zdravljenju psoriaze priporočajo raziskovanje odtegnitvenih učinkov.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila iste države članice prav tako ni bilo omenjeno povečano tveganje pojavljanja lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov, ki lahko povzroči pojavljanje dobro znanih in dokumentiranih sistemskih neželenih učinkov.

CHMP je potrdil omembo takšnih opozoril.

Neocenjene uporabe

V treh državah članicah je bilo navedeno opozorilo „zaradi pomanjkanja izkušenj je pri uporabi pri hudih jetrnih ali ledvičnih boleznih potrebna posebna previdnost“. Besedilo v zvezi z bolniki s hudo ledvično insuficienco ali hudimi jetrnimi motnjami je bilo izbrisano iz tega poglavja in vključeno v poglavje 4.2.

Sočasno zdravljenje in izpostavljenost UV žarkom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal izbris besede *lokalno* iz naslednjega besedila: „Ni izkušenj s sočasno uporabo z drugimi antipsoriatičnimi zdravili, ki se uporabljajo lokalno ali sistemsko ali s fototerapijo.“

V študiji MBL 0404 FR, ki je bila izvedena za razvoj zdravila Daivobet gel, so proučevali odziv nadledvične žleze na adrenokortikotropni hormon (ACTH), rezultati študije pa so bili vključeni v odobren povzetek glavnih značilnosti zdravila Daivobet gel. V študiji MBL 0404 FR so proučili tudi sistemske učinke kombinirane uporabe zdravila Daivobet get (uporabljen na lasišču) in zdravila Daivobet mazilo (uporabljen na telesu) pri bolnikih s psorazio vulgaris na teh površinah. Pri bolnikih s psorazio vulgaris se lezije pogosto pojavljajo tako na lasišču kot na telesu. V potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Daivobet mazilo pri uporabi na telesu so bile predložene tudi druge študije (MCB 9802 INT in MCB 9904 INT), bolniki, ki so sodelovali v teh študijah, pa so lahko za zdravljenje psoriaze lasišča uporabljali tudi druga topična zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal dopolnitev usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila z nekaterimi podrobnimi informacijami iz omenjenih študij.

CHMP je menil, da je na podlagi študij, izvedenih v podporo sočasnemu zdravljenju psoriaze telesa in lasišča s formulacijo gela in mazila, to dovoljeno. Po ocenjevanju gela in psoriaze lasišča so bila dovoljena druga zdravila za zdravljenje psoriaze telesa. Po ocenjevanju mazila in telesa so bila dovoljena druga zdravila za zdravljenje obraza in lasišča.

Kazalo je, da ni izkušenj s kombinirano uporabo zdravila Daivobet in drugih topičnih zdravljenj na istem mestu, zato je CHMP predlagal naslednji stavek: „Z uporabo tega zdravila na lasišču ni nobenih izkušenj. Zdravilo Daivobet mazilo za zdravljenje lezij psoriaze telesa se je uporabljalo v kombinaciji z zdravilom Daivobet gel za zdravljenje lezij psoriaze lasišča, vendar ni nobenih izkušenj s kombiniranjem zdravila Daivobet z drugimi topičnimi antipsoriatskimi zdravili na istih predelih, z drugimi antipsoriatičnimi zdravili, ki se uporabljajo sistemsko, ali s fototerapijo.“

V eni državi članici besedilo „*Med zdravljenjem z zdravilom Daivobet mazilo naj zdravniki bolnikom priporočajo omejeno ali izogibanje prekomernemu izpostavljanju naravni ali umetni sončni svetlobi. Topični kalcipotriol se lahko uporablja z ultravijoličnim sevanjem le, kadar zdravnik in bolnik menita, da možne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 5.3)*“ ni bilo vključeno v povzetek glavnih značilnosti zdravila. To priporočilo je utemeljeno na podatkih o ne-klinični foto(ko)kancerogenosti. Podatki, pridobljeni po začetku trženja so pokazali, da povprečna in standardna izpostavljenost UV žarkom ob standardni uporabi kalcipotriola ne predstavlja nobenega posebnega tveganja za bolnike, ki uporabljajo kalcipotriol.

CHMP je bil prepričan, da je to priporočilo pomembno in ustrezno za usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Besedila v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v številnih državah članicah v veliki meri odražajo besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja. CHMP je potrdil usklajeno besedilo v tem poglavju.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil osnutek usklajenega besedila, skladnega s tistim, ki je bilo uporabljeno med postopkom medsebojnega priznavanja, z nekaterimi spremembami. CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o dodanih *Odtegnitvenih učinkih*, kot je navedeno v poglavju 4.4 in predlagal naslednje besedilo: „*O odtegnitvenih učinkih po koncu zdravljenja so poročali, vendar njihova pogostnost ni znana.*“

CHMP je prav tako potrdil besedilo „*vpliv na metabolno urejenost pri sladkorni bolezni*“ kot neželeni učinek betametazona dipropionata v skladu s sklicevanjem iz poglavja 4.4.

V enem povzetku glavnih značilnosti zdravila neželeni učinki niso bili tabelirani po standardnem organskem sistemu po MedDRA v skladu s priporočili navodil za povzetke glavnih značilnosti zdravil EU. Poleg tega ni bila omenjena možnost pogostejšega pojavljanja sistemskih učinkov „*pod okluzijo*“. Dodano je bilo „*Prehajanje skozi tanko roženo plast pokožnice je pod okluzijo boljše,*“ saj so zdravnikom želeli predstaviti tudi to možnost.

En povzetek glavnih značilnosti zdravila ni vključeval: „*Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in uporabe po začetku trženja so pogosti neželeni učinki pruritus, izpuščaji in pekoč občutek na koži. Občasni neželeni učinki so bolečine ali razdraženost kože, dermatitis, eritem, poslabšanje psoriaze, folikulitis in pigmentacijske spremembe na mestu nanašanja. Pustularna psoriza je redek neželen učinek.*“ Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da bi dodajanje te informacije zdravnikom ponudilo kratek povzetek izpeljave podatkov iz tega poglavja in bolj občasnih neželenih učinkov zdravila Daivobet mazilo.

CHMP je potrdil, da predlagane spremembe imetnika dovoljenja za promet z zdravilom odražajo trenutne varnostne izkušnje.

Poglavje 4.9 – Prekomerno odmerjanje

Besedila v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v številnih državah članicah v veliki meri odražajo besedilo iz postopka medsebojnega priznavanja.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila v dveh državah članicah ni vključeval informacij iz spontanega poročila o prevelikem odmerjanju zdravila Daivobet mazilo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da bo vstavev naslednjega besedila koristna: „*Poročali so o bolniku z obsežno eritrodermično psorizo, ki je zlorabljal zdravilo in se zdravil z 240 g zdravila Daivobet mazilo tedensko (kar ustreza dnevni odmerku okoli 34 g) v obdobju petih mesecev (največji priporočen dnevni odmerek je 15 g), po nenadni prekinitvi zdravljenja pa sta se pojavila Cushingov sindrom in pustularna psoriza.*“

CHMP je menil, da je vključitev informacije o zlorabi zdravila Daivobet koristna in ustrezna ter da so sprejemljive tudi druge spremembe.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Kalcipotriol je analog vitamina D. In vitro podatki kažejo, da kalcipotriol povzroči diferenciacijo in zavira proliferacijo keratinocitov. To je predlagana osnova za njihovo učinkovitost pri psoriazi.

Besedila v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v številnih državah članicah v veliki meri odražajo besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja. V nekaterih državah članicah je bil betametazon dipropionat opisan kot „*glukokortikoid, ki kaže splošne značilnosti kortikosteroidov*“. Ta opis je bolj splošen kot besedilo v povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja: „*Podobno kot drugi topični kortikosteroidi ima betametazon dipropionat protivnetne, antipruristične, vazokonstriksijske in imunosupresivne lastnosti, vendar pri tem ne zdravi osnovne bolezni.*“ Potrditev predlaganega besedila bi zdravnikom zagotovila dodatne uporabne informacije o posebnem delovanju kortikosteroidnega sestavnega dela zdravila Daivobet mazilo. Dodana je bila tudi farmako-terapevtska skupina „*Podobno kot drugi kortikosteroidi*“. To je usklajeno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila Daivobet gel, ki je bilo odobreno z decentraliziranim postopkom.

CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil za pojasnitev neželenih učinkov, ki so lahko povezani z dolgotrajno uporabo kortikosteroidov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal naslednjo spremembo v poglavju 5.1: „*V varnostni študiji, v kateri je sodelovalo 634 bolnikov s psoriazo, so proučevali nadaljnja zdravljenja z zdravilom Daivobet mazilo, ki se je po potrebi uporabljalo enkrat dnevno, samostojno ali izmenjaje z zdravilom Daivonex do 52 tednov, v primerjavi s samostojno uporabo zdravila Daivonex v trajanju 48 tednov po prvotnem zdravljenju z zdravilom Daivobet mazilo. O neželenih učinkih zdravila je poročalo 21,7 odstotka bolnikov v skupini, v kateri so uporabljali zdravilo Daivobet mazilo, 29,6 odstotka v skupini, v kateri so izmenjaje uporabljali zdravilo Daivobet mazilo/zdravilo Daivonex ter 37,9 odstotka v skupini z zdravilom Daivonex. Neželeni učinki zdravila, o katerih sta poročala več kot 2 odstotka bolnikov v skupini z zdravilom Daivobet mazilo, sta bila pruritus (5,8 odstotka) in psoriza (5,3 odstotka). O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani z dolgotrajno uporabo kortikosteroidov (npr. atrofija kože, folikulitis, depigmentacija, furunkel in purpura), je poročalo 4,8 odstotka bolnikov v skupini z zdravilom Daivobet mazilo, 2,8 odstotka v skupini z izmenjavanjem zdravila Daivobet mazilo/zdravila Daivonex ter 2,9 odstotka v skupini z zdravilom Daivonex.*“

Kot je bilo navedeno v poglavju 4.4, so bile vključene informacije o rezultatih klinične študije MBL 0404 FR, ki so pokazali odziv nadledvične žleze na adrenokortikotropni hormon (ACTH). CHMP je za boljšo jasnost potrdil naslednje: „*Odziv nadledvične žleze na adrenokortikotropni hormon (ACTH) je bil določen z merjenjem ravni kortizola v serumu pri bolnikih z obsežno psoriazo na lasišču in telesu, pri uporabi do 106 g kombinacije zdravila Daivobet gel in Daivobet mazilo ne teden. Mejni upad v odzivu kortizola v 30 minutah po izzivu adrenokortikotropnega hormona (ACTH) je bil opažen pri petih od 32 bolnikov (15,6 odstotka) po štirih tednih zdravljenja in pri dveh od 11 bolnikov (18,2 odstotka) pri bolnikih, ki so se zdravili do osem tednov. V vseh primerih pa je bila raven kortizola v serumu 60 minut po izzivu adrenokortikotropnega hormona (ACTH) normalna. Pri teh bolnikih ni bilo dokaza o spremenjenem presnavljanju kalcija. V zvezi s hipotalamično-hipofizno-adrenalno (HPA) supresijo pa iz študije izhajajo nekateri dokazi, da imajo lahko zelo veliki odmerki zdravila Daivobet gel in mazilo šibak vpliv na hipotalamično-hipofizno-adrenalno (HPA) os.*“

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Predlagano besedilo: *Klinične študije z radioaktivno označenim mazilom kažejo, da je sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazona iz formulacije zdravila Daivobet mazilo manjša od enega odstotka odmerka (2,5 g), kadar se nanaša na normalno kožo (625 cm²) za 12 ur. Nanašanje na plake psoriaze in pod okluzivnim povojem lahko poveča absorpcijo topičnih kortikosteroidov.*

Po sistemski izpostavljenosti sta obe zdravilni učinkovini – kalcipotriol in betametazone dipropionat – hitro in v veliki meri presnovljeni. Glavna pot izločanja kalcipotriola je z blatom (podgane in mini prašički), betametazona dipropionata pa z urinom (podgane in miši). Študije porazdelitve v tkiva, izvedene z radioaktivno označenim kalcipotriolom in betametazon dipropionatom, so pri podganah pokazale najvišjo stopnjo radioaktivnosti v ledvicah in jetrih.

Predlagano besedilo je identično veljavnemu povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja, razen v naslednjem delu:

V skladu z navedbo v poglavju 4.4 so bile vključene informacije o farmakokinetičnih rezultatih iz klinične študije MBL 0404 FR: „*Kalcipotriol in betametazon dipropionat sta bila pod spodnjo mejo kvantifikacije pri vseh krvnih vzorcih 34 bolnikov, zdravljenih od štiri do osem tednov z zdravilom Daivobet gel in Daivobet mazilo zaradi obsežne psoriaze tako na telesu kot lasišču. En presnovek kalcipotriola in en presnovek betametazone dipropionata je bilo pri nekaterih bolnikih možno kvantificirati.*“

Besedila nacionalnih povzетkov glavnih značilnosti zdravila v več državah članicah se je v veliki meri odražalo v povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja.

V treh državah članicah pa je bil povzetek glavnih značilnosti zdravila bolj splošen in ni vključeval rezultatov nobene študije. Predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je zdravnikom ponudilo podrobnejše informacije o razpoložljivih farmakokinetičnih podatkih.

En povzetek glavnih značilnosti zdravila ni vključeval informacij o možnosti povečane absorpcije topičnih steroidov pod okluzivnim povojem. Prehajanje skozi tanko roženo plast pokožnice je pod okluzijo izboljšano, zato bodo z vključitvijo te informacije na to možnost opozorjeni tudi zdravniki.

CHMP je menil, da je predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ustrezen in sprejemljiv ter potrdil usklajeno besedilo v tem poglavju.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Usklajeno besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bilo usklajeno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila iz postopka medsebojnega priznavanja. Vendar pa je bilo v več državah članicah v skladu z izidi nacionalnih postopkov vključeno tudi alternativno besedilo. To besedilo je prvotno predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kot del sprememb tipa II za posodobitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, potem ko so bili znani rezultati dveh nekliničnih študij, študije kancerogenosti in študije foto(ko)kancerogenosti.

CHMP je menil, da je v skladu s smernicami o povzetku glavnih značilnosti zdravila treba ugotovitve nekliničnih preskušanj, študije kancerogenosti in študije foto(ko)kancerogenosti opisati na kratko in s kvalitativnimi izjavami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril, da želijo ohraniti podroben opis preskusov, saj njihovi rezultati kažejo, da lahko ultravijolično sevanje v krajšem času vpliva na nastanek kožnih tumorjev pri mišjih samcih. V kliničnih študijah niso bili opaženi primerljivi neželeni učinki.

Informacija je bila tako ocenjena kot pomembna za predpisovalca pri prepoznavanju varnostnega profila zdravila Daivobet mazilo in v podporo preventivnim ukrepom, ki so vključeni v druga ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila kot poglavje 4.4.

CHMP je menil, da ni treba vključiti podrobnosti iz študije fotokancerogenosti in potrdil naslednje: „Študije foto(ko)kancerogenosti pri miših kažejo, da lahko kalcipotriol okrepi vpliv ultravijoličnega sevanja na nastanek kožnih tumorjev.“

ZDRAVILO DAIVOBET GEL

V povzetku glavnih značilnosti zdravila Daivobet gel v skladu s sprejetim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Daivobet mazilo (postopek medsebojnega priznavanja) niso potrebne večje posodobitve.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajeno besedilo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila iz decentraliziranega postopka z nekaterimi spremembami. Besedilo „*vpliv na metabolno urejenost pri sladkorni bolezni*“ je bilo dodano k neželenim učinkom betametazon dipropionata, kot je navedeno že v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila iz decentraliziranega postopka.

CHMP je menil, da so predlagane spremembe ustrezne in sprejemljive.

Modul kakovosti

Ocenjen je bil tudi modul kakovosti za zdravilo Daivobet mazilo, njegovo uskladitev pa je potrdil tudi CHMP. Usklajevanje modula kakovosti je zahteval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na začetku tega napotitvenega postopka.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Obseg napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Daivobet in z njim povezanimi imeni (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatku III.

PRILOGA III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je različica, ki je veljavna ob izdaji sklepa Evropske komisije.

Po izdaji sklepa Evropske komisije bodo pristojni organi držav članic v sodelovanju z referenčno državo članico podatke o zdravilu ustrezno posodobile. Torej ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo morda ne predstavljajo trenutnih besedil.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazila [glejte Prilogo I – izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En g mazila vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

Belkasto do rumeno mazilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Topikalno zdravljenje stabilne psoriaze vulgaris v plakih pri odraslih, kjer je mogoče topikalno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Daivobet mazilo nanašamo na prizadete dele enkrat dnevno. Priporočljivo trajanje zdravljenja je 4 tedne. Obstajajo izkušnje pri ponavljajočem se zdravljenju z zdravilom Daivobet do 52 tednov. Če je po 4 tednih potrebno nadaljevati ali ponovno uvesti zdravljenje lahko zdravljenje nadaljuje po zdravniškem pregledu in pod rednim zdravniškim nadzorom.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, maksimalni dnevni odmerek ne sme presegati 15 g. Zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, ne smemo uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov *Okvara ledvic in jeter*

Varnost in učinkovitost Daivobet mazila pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali hudo okvaro jeter nista bili ovrednoteni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost Daivobet mazila pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Daivobet mazilo je potrebno nanesti na prizadeto mesto. Za doseganje optimalnega učinka prhanje ali kopanje takoj po nanosu Daivobet mazila ni priporočljivo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.

Daivobet mazilo je kontraindicirano pri eritrodermični, ekfoliativni in pustulozni psoriazii.

Ker Daivobet mazilo vsebuje kalcipotriol, je kontraindicirano pri bolnikih z znanimi motnjami presnove kalcija.

Ker Daivobet mazilo vsebuje kortikosteroid, je prav tako kontraindicirano pri naslednjih obolenjih: virusne (npr. herpes ali varicella) lezije kože ter glivične in bakterijske okužbe, okužbe s paraziti, spremembe na koži zaradi tuberkuloze ali sifilisa, perioralni dermatitis, atrofija kože, strije, krhke vene v koži, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede, rane, perianalni ali genitalni pruritus.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na endokrini sistem

Daivobet mazilo vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi, kot npr. supresija delovanja skorje nadledvične žleze ali pa vpliv na nadzor sladkorne bolezni, se lahko zaradi sistemske absorpcije zdravila pojavijo tudi med topikalnim zdravljenjem s kortikosteroidi. Izogibati se moramo tudi uporabi kortikosteroidov pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča njihova sistemska absorpcija. Izogibati se moramo uporabi zdravila na velikih predelih prizadete kože, na sluznicah ali v kožnih gubah, saj se s tem sistemska absorpcija kortikosteroidov poveča (glejte poglavje 4.8).

V študijah pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriazio tako na lasišču kot po telesu in so uporabljali kombinacijo velikih odmerkov Daivobet gela (uporaba na lasišču) in Daivobet mazila (uporaba po telesu), so po 4 tednih pri 5 od 32 bolnikov ugotovili mejno znižanje koncentracije kortizola kot odgovor na obremenitev z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 5.1).

Vplivi na presnovo kalcija

Ker zdravilo vsebuje kalcipotriol, se ob prekoračitvi največjega dnevnega odmerka (15 g) lahko pojavi hiperkalcemija. Ko zdravljenje prekinemo, se koncentracija kalcija v serumu hitro normalizira. Možnost nastanka hiperkalcemije je minimalna, če upoštevamo priporočila glede uporabe kalcipotriola. Zdravila se ne sme uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.2).

Lokalni neželeni učinki

Koža na obrazu in spolovilih je zelo občutljiva na kortikosteroide. Zdravila na teh predelih ne smemo uporabljati. Bolnika je treba podučiti o pravilni uporabi zdravila, da se izogne nanosu ali naključnemu prenosu zdravila na obraz, usta in oči. Po vsaki uporabi si je potrebno umiti roke, da preprečimo nehoteni prenos zdravila na omenjene predele.

Spremljajoče okužbe kože

V primeru sekundarne okužbe lezij je potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili. Če pride do poslabšanja okužbe, pa je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno prekiniti.

Prekinitev zdravljenja

Pri zdravljenju psoriaze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja nevarnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze, ob prekinitvi zdravljenja z njimi pa lahko pride do povratnega učinka (*rebound effect*). Zato priporočamo zdravniško kontrolo tudi v času po končanem zdravljenju.

Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajni uporabi se poveča tveganje za pojav lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroida. V primeru pojava neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov je potrebno zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Nepreskušeni načini uporabe

Izkušenj o uporabi Daivobet mazila pri gutatni psoriazi ni.

Drugo sočasno zdravljenje in izpostavljanje UV-žarkom

Izkušnje o uporabi tega zdravila na lasišču niso na voljo.

Daivobet mazilo za zdravljenje psoriaznih lezij na koži po telesu je bilo uporabljeno v kombinaciji z Daivobet gelom za zdravljenje psoriaznih lezij na lasišču, vendar izkušenj s kombinacijo Daivobeta in drugih topikalnih izdelkov za zdravljenje psoriaze na istem predelu, sočasno sistemsko uporabo drugih zdravil za zdravljenje psoriaze oziroma sočasno uporabo fototerapije ni na voljo.

Med zdravljenjem z Daivobet mazilom priporočamo zdravnikom, da svetujejo bolniku, naj omeji ali opusti pretirano izpostavljanje naravni ali umetni sončni svetlobi. Topikalni kalcipotriol lahko v kombinaciji z UV obsevanjem uporabljamo le, če zdravnik in bolnik smatrata, da potencialne koristi opravičujejo morebitna tveganja (glejte poglavje 5.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi Daivobet mazila med nosečnostjo ni. Pri študijah na živalih so pri glukokortikoidih ugotovili vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar številne epidemiološke študije niso pokazale prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo uporabljale kortikosteroide. Morebitna tveganja pri ljudeh so nejasna. Daivobet mazilo se med nosečnostjo lahko uporablja le, če potencialne koristi opravičujejo morebitno tveganje.

Dojenje

Betametazon sicer prehaja v materino mleko, vendar je verjetnost, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenčku ob uporabi terapevtskih odmerkov zanemarljiva. Na voljo pa ni podatkov glede prehajanja kalcipotriola v materino mleko. Pri predpisovanju Daivobet mazila doječim materam, je potrebna previdnost. Bolnico je potrebno poučiti, da v času dojenja ne uporablja Daivobet mazila na prsih.

Plodnost

Študije na podganah pri uporabi peroralnih odmerkov kalcipotriola in betametazondipropionata niso pokazale poslabšanja moške ali ženske plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Daivobet nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V program kliničnih preizkušanj z Daivobet mazilom je bilo do sedaj vključeno več kot 2.500 bolnikov. Izkazalo se je, da je pri približno 10 % bolnikov mogoče pričakovati neželene učinke, ki pa ne bodo resni.

Učinki, med katerimi so večinoma različne reakcije na koži, kot so izpuščaji, pruritus in pekoč občutek v koži, so običajno blagi. Redko so poročali o pustulozni psoriazi. Poročali so tudi o povratnem učinku (*rebound effect*) po končanem zdravljenju, vendar njegova pogostnost ni znana.

Za Daivobet mazilo se na podlagi kliničnih preskušanj in uporabe zdravila na trgu navajajo naslednji neželeni učinki.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila je razvrščena v naslednje skupine:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki	< 1/10.000

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	pruritus izpuščaji pekoč občutek v koži
Občasni	poslabšanje psoriaze bolečine in draženje kože dermatitis eritem folikulitis spremembe pigmentacije na mestu nanosa
Redki	pustulozna psoriaza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Neznana	Povratni učinek (<i>rebound effect</i>) – glejte poglavje 4.4

Naslednji neželeni učinki so najverjetneje povezani s farmakološkimi razredi kalcipotriola oziroma betametazona:

Kalcipotriol

Neželeni učinki vključujejo: reakcije na mestu aplikacije zdravila, pruritus, draženje kože, pekoč in bodeč občutek v koži, suho kožo, eritem, izpuščaj, dermatitis, ekcem, poslabšanje psoriaze, fotosenzitivnost in preobčutljivostne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri angiodema in obraznega edema.

V zelo redkih primerih se po topikalni uporabi lahko pojavijo sistemski učinki, kot npr. hiperkalcemija ali hiperkalciurija (glejte poglavje 4.4).

Betametazon (v obliki dipropionata)

Lokalne reakcije, ki se lahko pojavijo po topikalni uporabi, še posebej, če ta traja dalj časa, vključujejo atrofijo kože, teleangiektazije, strije, folikulitis, hipertrihozo, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentacijo in koloidno milio. Pri zdravljenju psoriaze obstaja možnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze.

Sistemski učinki so pri topikalni uporabi kortikosteroidov pri odraslih redki, so pa lahko hudi. Lahko se pojavijo zaviranje delovanja skorje nadledvične žleze, katarakta, infekcije, vpliv na nadzor sladkorne bolezni in povišanje intraokularnega tlaka, zlasti po dolgotrajni uporabi. Sistemski učinki se pogosteje pojavijo, če zdravilo uporabimo pod okluzijo (plastika, kožne gube), pri uporabi zdravila na velikih površinah kože ali po dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko povzroči zvišanje koncentracije kalcija v serumu, ki pa se hitro zniža, ko zdravljenje prekinemo.

Dolgotrajna topikalna uporaba prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zavre delovanje hipofize in nadledvične žleze, kar povzroči sekundarno adrenalno insuficienco, ki je običajno reverzibilna. V takšnih primerih je indicirano simptomatsko zdravljenje.

V primeru kronične toksičnosti je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno postopno prekiniti.

Poročali so, da je zaradi nepravilne uporabe Daivobet mazila, pri bolniku z močno razširjeno eritrodermično psoriazo, ki je uporabljal 240 g na teden (ustreza dnevni odmerku približno 34 g) v obdobju 5 mesecev (maksimalni priporočen odmerek znaša 15 g na dan), prišlo do Cushingovega sindroma in pustulozne psoriaze, kot posledice nenadne prekinitve zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsoriatik. Drugi antipsoriatiki za lokalno zdravljenje, kalcipotriol, kombinacije.

Oznaka ATC: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. Podatki, ki so jih pridobili z raziskavami *in vitro* nakazujejo, da kalcipotriol povzroča diferenciacijo in zavira proliferacijo keratinocitov. Na tej osnovi kalcipotriol učinkuje tudi pri psoriazi.

Tako kot drugi kortikosteroidi za topikalno uporabo, ima betametazondipropionat protivnetne, antipruritične, vazokonstriktorne in imunosupresivne lastnosti, čeprav osnovnih bolezni ne pozdravi. Pod okluzijo se lahko njihov učinek okrepi zaradi povečanega prehajanja skozi poroženelo plast povrhnjice, kar pa obenem poveča možnost nastanka neželenih učinkov. Natančni mehanizem protivnetnega delovanja topikalnih steroidov ni povsem pojasnjen.

V dodatni študiji, v katero je bilo vključenih 634 bolnikov s psoriazo, je bila opravljena primerjava večkratne ponovitve uporabe Daivobet mazila enkrat dnevno, samega ali izmenjaje z zdravilom Daivonex, v obdobju do 52 tednov, in uporabe samo zdravila Daivonex 48 tednov po začetni uporabi Daivobet mazila. O neželenih učinkih zdravila so poročali pri 27,1 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala Daivobet mazilo, 29,6 % v skupini, ki je izmenjaje uporabljala Daivobet mazilo in zdravilo Daivonex, ter 37,9 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala samo zdravilo Daivonex. Neželena učinka, o katerih je poročalo več kot 2 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala Daivobet mazilo, sta bila pruritus (5,8 %) in psoriaza (5,3 %). O resnih neželenih učinkih, najverjetneje povezanih z dolgotrajno uporabo kortikosteroida (npr. atrofija kože, folikulitis, depigmentacija, furunkel, purpura), so poročali pri 4,8 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala Daivobet mazilo, 2,8 % v skupini, ki je izmenjaje uporabljala Daivobet mazilo in zdravilo Daivonex, ter 2,9 % bolnikov v skupini, ki je uporabljala samo zdravilo Daivonex.

Adrenalni odgovor na ACTH so določali z merjenjem serumske koncentracije kortizola pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriazo, tako na lasišču kot po telesu, in so uporabljali do 106 g Daivobet gela v kombinaciji z Daivobet mazilom, na teden. Mejno znižanje koncentracije kortizola so, po 30 minutah po obremenitvi z ACTH, opazili pri 5 od 32 bolnikov (15,6 %) po 4 tednih zdravljenja in pri 2 od 11 bolnikov (18,2 %), ki so zdravljenje nadaljevali do 8 tednov. V vseh primerih so bile koncentracije kortizola normalne po preteku 60 minut po obremenitvi z ACTH. Spremembe presnove kalcija pri omenjenih bolnikih niso opazili. Glede zaviranja HPA je ta študija pokazala, da zelo veliki odmerki gela in Daivobet mazila lahko blažje vplivajo na os HPA.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah, kjer so uporabili radiološko označeno mazilo, so ugotovili, da je sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazona iz Daivobet mazila manj kot 1 % uporabljenega odmerka (2,5 g), če ga uporabljamo na zdravi koži (625 cm²) v obdobju 12 ur. Uporaba na prizadeti koži (psoriazni plaki) ali pod okluzivnimi povoji lahko poveča absorpcijo topikalnih kortikosteroidov. Skozi poškodovano kožo se absorbira pribl. 24 %.

Po sistemski uporabi se obe učinkovini – kalcipotriol in betametazondipropionat – hitro in učinkovito presnavljata. Pribl. 64 % se veže s proteini. Razpolovni čas plazme po intravenski aplikaciji je 5–6 ur. Ker se skladišči v koži, se po nanosu na kožo odstrani v dneh. Betametazon se predvsem v jetrih, vendar tudi v ledvicah, presnavlja v glukoronid in sulfatne estre. Kalcipotriol se v glavnem izloča z blatom (podgane in prašiči), betametazondipropionat pa z urinom (podgane in miši). Pri podganah so študije porazdelitve v tkivih z radiološko označenim kalcipotriolom in betametazondipropionatom pokazale, da je radioaktivnost najvišja v ledvicah in jetrih.

Pri 34 bolnikih, ki so 4 ali 8 tednov uporabljali Daivobet gel in Daivobet mazilo za močno izraženo psoriazo, tako na lasišču kot po telesu, je bila koncentracija kalcipotriola in betametazondipropionata v vseh vzorcih krvi prenizka, da bi jo bilo mogoče izmeriti. Pri nekaterih bolnikih pa je bilo možno v krvi izmeriti koncentracijo enega presnovka kalcipotriola in enega presnovka betametazondipropionata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kortikosteroidi na živalih so pokazale vpliv kortikosteroidov na sposobnost razmnoževanja (volčje žrelo, malformacije okostja). V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri dolgotrajni peroralni uporabi kortikosteroidov pri podganah so ugotovili podaljšan čas brejosti, daljši porod in težave pri kotenju. Tudi preživetje in telesna masa mladičev sta se zmanjšala, mladiči pa so tudi počasneje pridobivali na masi, medtem ko se plodnost ni poslabšala. Pomen teh rezultatov za ljudi ni poznan.

Študije dermalne kancerogenosti s kalciopotriolom, opravljene na miših, niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

Študije foto(ko)karcinogenosti so pokazale, da lahko kalciopotriol pri miših poveča učinek UV radiacije, ki sproži nastanek tumorjev na koži.

Z betametazondipropionatom še ni bilo opravljenih nobenih študij karcinogenosti oziroma fotokarcinogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči parafin
polioksipropilen-15-stearil eter
vseracemni α -tokoferol
beli mehki parafin

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti niso na voljo, se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta/epoksifenolna tuba z navojnim pokrovčkom iz polietilena.
Velikosti tub: 3 g (vzorec), 15 g, 30 g, 60 g, 100 g in 120 g.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

1. IME ZDRAVILA

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g gela [glejte Prilogo I – izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En g gela vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

Pomožna snov: 160 mikrogramov butiliranega hidroksitoluena v 1 g gel

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Skoraj bister, brezbarven do rahlo belkast gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Topikalno zdravljenje psoriaze na lasišču pri odraslih. Topikalno zdravljenje psoriaze v plakih na koži po telesu (psoriaza vulgaris) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Daivobet gel nanašamo na prizadete dele enkrat dnevno. Priporočljivo trajanje zdravljenja je 4 tedne za lasišče in 8 tednov za kožo po telesu. Če je po tem obdobju potrebno nadaljevati ali ponovno uvesti zdravljenje, se lahko zdravljenje nadaljuje po zdravniškem pregledu in pod rednim zdravniškim nadzorom.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, maksimalni dnevni odmerek ne sme presegati 15 g. Zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, ne smemo uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi na lasišču

Daivobet gel lahko uporabljamo na vseh prizadetih delih lasišča. Običajno je količina zdravila od 1 do 4 g dovolj za enkratno uporabo na lasišču (4 g odgovarja 1 čajni žlički).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost Daivobet gela pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali hudo okvaro jeter nista bili ovrednoteni.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost Daivobet gela pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Pred uporabo pretresite stekleničko in nanesite Daivobet gel na prizadeto mesto. Daivobet gela ne smete nanesti neposredno na obraz ali oči. Po uporabi si umijte roke. Za doseganje optimalnega učinka, prhanje ali kopanje takoj po nanosu Daivobet gela ni priporočljivo. Daivobet gel naj učinkuje na koži čez noč ali čez dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.

Daivobet gel je kontraindiciran pri eritrodermični, eksfoliativni in pustulozni psoriazi.

Ker Daivobet gel vsebuje kalcipotriol, je kontraindiciran pri bolnikih z znanimi motnjami presnove kalcija.

Ker Daivobet gel vsebuje kortikosteroid, je prav tako kontraindiciran pri naslednjih obolenjih: virusne (npr. herpes ali varicella) lezije kože ter glivične in bakterijske okužbe, okužbe s paraziti, spremembe na koži zaradi tuberkuloze ali sifilisa, perioralni dermatitis, atrofija kože, strije, krhke vene v koži, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede, rane, perianalni ali genitalni pruritus.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na endokrini sistem

Daivobet gel vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi, kot npr. supresija delovanja skorje nadledvične žleze ali pa vpliv na nadzor sladkorne bolezni, se lahko zaradi sistemske absorpcije zdravila pojavijo tudi med topikalnim zdravljenjem s kortikosteroidi. Izogibati se moramo tudi uporabi kortikosteroidov pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča njihova sistemska absorpcija. Izogibati se moramo uporabi zdravila na velikih predelih prizadete kože, na sluznicah ali v kožnih gubah, saj se s tem sistemska absorpcija kortikosteroidov poveča (glejte poglavje 4.8).

V študijah pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriaro tako na lasišču kot po telesu in so uporabljali kombinacijo velikih odmerkov Daivobet gela (uporaba na lasišču) in Daivobet mazila (uporaba po telesu), so po 4 tednih pri 5 od 32 bolnikov ugotovili mejno znižanje koncentracije kortizola kot odgovor na obremenitev z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 5.1).

Vplivi na presnovo kalcija

Ker zdravilo vsebuje kalcipotriol, se ob prekoračitvi največjega dnevnega odmerka (15 g) lahko pojavi hiperkalcemija. Ko zdravljenje prekinemo, se koncentracija kalcija v serumu hitro normalizira. Možnost nastanka hiperkalcemije je minimalna, če upoštevamo priporočila glede uporabe kalcipotriola.

Zdravila se ne sme uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine (glejte poglavje 4.2).

Lokalni neželeni učinki

Koža na obrazu in spolovilih je zelo občutljiva na kortikosteroide. Zdravila na teh predelih ne smemo uporabljati. Občasne lokalne neželene učinke (kot je draženje oči ali draženje kože na obrazu) so

opazili v primeru nehotenega nanosa zdravila na obraz, oči in beločnici (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Bolnika je treba podučiti o pravilni uporabi zdravila, da se izogne nanosu ali naključnemu prenosu zdravila na obraz, usta in oči. Po vsaki uporabi si je potrebno umiti roke, da preprečimo nehoteni prenos zdravila na omenjene predele.

Spremljajoče okužbe kože

V primeru sekundarne okužbe lezij je potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili. Če pride do poslabšanja okužbe, pa je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno prekiniti.

Prekinitev zdravljenja

Pri zdravljenju psoriaze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja nevarnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze, ob prekinitvi zdravljenja z njimi pa lahko pride do povratnega učinka (*rebound effect*). Zato priporočamo zdravniško kontrolo tudi v času po končanem zdravljenju.

Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajni uporabi se poveča tveganje za pojav lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroida. V primeru pojava neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov je potrebno zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Nepreskušeni načini uporabe

Izkušenj o uporabi Daivobet gela pri gutatni psoriazi ni.

Drugo sočasno zdravljenje in izpostavljanje UV-žarkom

Daivobet mazilo za zdravljenje psoriaznih lezij na koži po telesu je bilo uporabljeno v kombinaciji z gelom Daivobet za zdravljenje psoriaznih lezij na lasišču, vendar izkušenj s kombinacijo Daivobeta in drugih topikalnih izdelkov za zdravljenje psoriaze na istem predelu, sočasno sistemsko uporabo drugih zdravil za zdravljenje psoriaze oziroma sočasno uporabo fototerapije ni na voljo.

Med zdravljenjem z gelom Daivobet priporočamo zdravnikom, da svetujejo bolniku, naj omeji ali opusti pretirano izpostavljanje naravni ali umetni sončni svetlobi. Topikalni kalcipotriol lahko v kombinaciji z UV obsevanjem uporabljamo le, če zdravnik in bolnik smatrata, da potencialne koristi opravičujejo morebitna tveganja (glejte poglavje 5.3).

Neželeni učinki pomožnih snovi

Daivobet gel vsebuje butiliran hidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznice.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi Daivobet gela med nosečnostjo ni. Pri študijah na živalih so pri glukokortikoidih ugotovili vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar številne epidemiološke študije niso pokazale prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo uporabljale kortikosteroide. Morebitna tveganja pri ljudeh so nejasna. Daivobet gel se med nosečnostjo lahko uporablja le, če potencialne koristi opravičujejo morebitno tveganje.

Dojenje

Betametazon sicer prehaja v materino mleko, vendar je verjetnost, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenčku ob uporabi terapevtskih odmerkov zanemarljiva. Na voljo pa ni podatkov glede prehajanja kalcipotriola v materino mleko. Pri predpisovanju Daivobet gela doječim materam, je potrebna previdnost. Bolnico je potrebno poučiti, da v času dojenja ne uporablja Daivobet gela na prsih.

Plodnost

Študije na podganah pri uporabi peroralnih odmerkov kalcipotriola in betametazondipropionata niso pokazale poslabšanja moške ali ženske plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Daivobet nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V program kliničnih preizkušanj z Daivobet gelom je bilo do sedaj vključeno več kot 4.700 bolnikov, od katerih jih je več kot 2.100 uporabljalo Daivobet gel. Pri približno 8 % bolnikov, ki so uporabljali Daivobet gel, so se pojavili neželeni učinki, ki pa niso bili resni.

Učinki, med katerimi so večinoma različne reakcije na koži, najpogosteje pruritus, so običajno blagi.

Za Daivobet gel se na podlagi kliničnih preskušanj in uporabe zdravila na trgu navajajo naslednji neželeni učinki.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila je razvrščena v naslednje skupine:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki	< 1/10.000
Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	

Draženje oči	
Občasni	draženje oči
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	pruritus
Občasni	poslabšanje psoriaze pekoč občutek v koži bolečine in draženje kože folikulitis dermatitis eritem

	akne suha koža izpuščaj pustulozni izpuščaj
--	--

Naslednji neželeni učinki so najverjetneje povezani s farmakološkimi razredi kalcipotriola oziroma betametazona:

Kalcipotriol

Neželeni učinki vključujejo: reakcije na mestu aplikacije zdravila, pruritus, draženje kože, pekoč in bodeč občutek v koži, suho kožo, eritem, izpuščaj, dermatitis, ekcem, poslabšanje psoriaze, fotosenzitivnost in preobčutljivostne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri angiodema in obraznega edema.

V zelo redkih primerih se po topikalni uporabi lahko pojavijo sistemski učinki, kot npr. hiperkalcemija ali hiperkalciurija (glejte poglavje 4.4).

Betametazon (v obliki dipropionata)

Lokalne reakcije, ki se lahko pojavijo po topikalni uporabi, še posebej, če ta traja dalj časa, vključujejo atrofijo kože, teleangiektazije, strije, folikulitis, hipertrihozo, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentacijo in koloidno milio. Pri zdravljenju psoriaze obstaja možnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze.

Sistemski učinki so pri topikalni uporabi kortikosteroidov pri odraslih redki, so pa lahko hudi. Lahko se pojavijo zaviranje delovanja skorje nadledvične žleze, katarakta, infekcije, vpliv na nadzor sladkorne bolezni in povišanje intraokularnega tlaka, zlasti po dolgotrajni uporabi. Sistemski učinki se pogosteje pojavijo, če zdravilo uporabimo pod okluzijo (plastika, kožne gube), pri uporabi zdravila na velikih površinah kože ali po dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko povzroči zvišanje koncentracije kalcija v serumu, ki pa se hitro zniža, ko zdravljenje prekinemo.

Dolgotrajna topikalna uporaba prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zavre delovanje hipofize in nadledvične žleze, kar povzroči sekundarno adrenalno insuficienco, ki je običajno reverzibilna. V takšnih primerih je indicirano simptomatsko zdravljenje.

V primeru kronične toksičnosti je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno postopno prekiniti.

Poročali so, da je zaradi nepravilne uporabe Daivobet gela, pri bolniku z močno razširjeno eritrodermo psoriazo, ki je uporabljal 240 g na teden (ustreza dnevni odmerku približno 34 g) v obdobju 5 mesecev (maksimalni priporočen odmerek znaša 15 g na dan), prišlo do Cushingovega sindroma in pustulozne psoriaze, kot posledice nenadne prekinitve zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsoriatiki. Drugi antipsoriatiki za lokalno zdravljenje, kalcipotriol, kombinacije.

Oznaka ATC: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. Podatki, ki so jih pridobili z raziskavami *in vitro* nakazujejo, da kalcipotriol povzroča diferenciacijo in zavira proliferacijo keratinocitov. Na tej osnovi kalcipotriol učinkuje tudi pri psoriazi.

Tako kot drugi kortikosteroidi za topikalno uporabo, ima betametazondipropionat protivnetne, antipruritične, vazokonstriktorne in imunosupresivne lastnosti, čeprav osnovnih bolezni ne pozdravi. Pod okluzijo se lahko njihov učinek okrepi zaradi povečanega prehajanja skozi poroženelo plast povrhnjice, kar pa obenem poveča možnost nastanka neželenih učinkov. Natančni mehanizem protivnetnega delovanja topikalnih steroidov ni povsem pojasnjen.

Adrenalni odgovor na ACTH so določali z merjenjem serumske koncentracije kortizola pri bolnikih, ki so imeli močno razširjeno psoriaro, tako na lasišču kot po telesu, in so uporabljali do 106 g Daivobet gela v kombinaciji z Daivobet mazilom, na teden. Mejno znižanje koncentracije kortizola so, po 30 minutah po obremenitvi z ACTH, opazili pri 5 od 32 bolnikov (15,6 %) po 4 tednih zdravljenja in pri 2 od 11 bolnikov (18,2 %), ki so zdravljenje nadaljevali do 8 tednov. V vseh primerih so bile koncentracije kortizola normalne po preteku 60 minut po obremenitvi z ACTH. Spremembe presnove kalcija pri omenjenih bolnikih niso opazili. Glede zaviranja HPA je ta študija pokazala, da zelo veliki odmerki gela in Daivobet mazila lahko blažje vplivajo na os HPA.

Učinkovitost uporabe Daivobet gela v odmerku enkrat na dan so določali s pomočjo dveh randomiziranih, dvojno slepih 8-tedenskih kliničnih študij, v katerih je sodelovalo več kot 2.900 bolnikov, ki so imeli vsaj blago psoriaro na lasišču, merjeno po smernicah IGA (Global assessment of disease severity). Za primerjavo so uporabljali betametazondipropionat gel, kalcipotriol gel in gel brez učinkovine (v eni študiji), vse enkrat na dan. Rezultati po primarnem kriteriju za oceno odgovora (brez znakov bolezni ali zelo blaga oblika bolezni, merjeno po kriterijih IGA po 8 tednih) so pokazali, da je Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot primerjalna zdravila. Rezultati glede hitrosti nastopa učinkov, ki so temeljili na podobnih podatkih za 2. teden zdravljenja, so prav tako pokazali, da je bil Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot primerjalna zdravila.

% bolnikov brez znakov bolezni ali z zelo blago boleznijo	Daivobet gel (n=1.108)	betametazondipropionat (n=1.118)	kalcipotriol (n=558)	gel (n=136)
2. teden	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
8. teden	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,001)

Učinkovitost uporabe Daivobet gela v odmerku enkrat na dan so določali s pomočjo randomizirane, dvojno slepe 8-tedenske klinične študije, v kateri je sodelovalo več kot 296 bolnikov, ki so imeli blago ali zmerno psoriaro vulgaris po telesu, merjeno po smernicah IGA. Za primerjavo so uporabljali betametazondipropionat gel, kalcipotriol gel in gel brez učinkovine, vse enkrat na dan. Primarni kriterij za oceno odgovora je bila nadzorovana bolezen, merjeno po smernicah IGA 4. in 8. teden. Nadzorovana bolezen je bila opredeljena kot »čista«, pri bolnikih z zelo blago boleznijo ob začetku zdravljenja, ali »minimalna«, pri bolnikih z zmernimi bolezenskimi znaki ob začetku zdravljenja. Sprememba deleža indeksa področja in resnosti psoriaze (Psoriasis Severity and Area index, PASI) od začetka zdravljenja do 4. oziroma 8. tedna je bila drugi kriterij za oceno odgovora.

% bolnikov z nadzorovano boleznijo	Daivobet gel (n=126)	betametazondipropionat (n=68)	kalcipotriol (n=67)	gel (n=35)
4. teden	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
8. teden	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,05)

Povprečno zmanjšanje deleža PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	betametazondipropionat (n=68)	kalcipotriol (n=67)	gel (n=35)
4. teden	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
8. teden	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,05)

V drugi randomizirani, slepi (za preizkuševalca) klinični študiji je sodelovalo 312 bolnikov z vsaj zmerno psorizao na lasišču, merjeno po kriteriju IGA. Primerjali so Daivobet gel z zdravilom Daivonex za lasišče, v odmerku dvakrat dnevno. Študija je trajala do 8 tednov. Rezultati po primarnem kriteriju za oceno odgovora (brez znakov bolezni ali zelo blaga oblika bolezni, merjeno po kriterijih IGA po 8 tednih) so pokazali, da je Daivobet gel statistično značilno bolj učinkovit kot zdravilo Daivonex za lasišče.

% bolnikov brez znakov bolezni ali z zelo blago boleznijo	Daivobet gel (n=207)	zdravilo Daivonex za lasišče (n=105)
8. teden	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistično značilno manj učinkovit kot Daivobet gel (P<0,001)

V randomizirani, dvojno slepi, dolgotrajni klinični študiji, v kateri so ugotavljali uporabo Daivobet gela, v primerjavi s kalcipotriolom v gelu, je sodelovalo 873 bolnikov z vsaj zmerno psorizao (merjeno po IGA). Obe zdravili so uporabljali v odmerku enkrat dnevno, v presledkih po potrebi, čas trajanja študije pa je bil do 52 tednov. Neželene učinke, ki so najverjetneje nastali zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroida na lasišču, so ugotavljali s pomočjo neodvisne skupine dermatologov. Razlike v pojavnosti nastanka neželenih dogodkov med obema skupinama (2,6 % v skupini, ki je prejela Daivobet gel in 3 % v skupini, ki je prejela kalcipotriol; P=0,73) ni bilo. O primerih atrofije kože niso poročali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazondipropionata iz topikalno apliciranega Daivobet gela je podobna le-tej iz Daivobet mazila, ki so ga uporabljali na podganah in prašičih (minipig). V kliničnih študijah, kjer so uporabili radiološko označeno mazilo, so ugotovili, da je sistemska absorpcija kalcipotriola in betametazona iz Daivobet mazila manj kot 1 % uporabljenega odmerka (2,5 g), če ga uporabljamo na zdravi koži (625 cm²) v obdobju 12 ur. Uporaba na prizadeti koži (psorični plaki) ali pod okluzivnimi povoji lahko poveča absorpcijo topikalnih kortikosteroidov. Skozi poškodovano kožo se absorbira pribl. 24 %.

Po sistemski uporabi se obe učinkovini – kalcipotriol in betametazondipropionat – hitro in učinkovito presnavljata. Pribl. 64 % se veže s proteini. Razpolovni čas plazme po intravenski aplikaciji je 5–6 ur. Ker se skladišči v koži, se po nanosu na kožo odstrani v dnevih. Betametazon se predvsem v jetrih, vendar tudi v ledvicah, presnavlja v glukoronid in sulfatne estre. Kalcipotriol se v glavnem izloča z blatom (podgane in prašiči), betametazondipropionat pa z urinom (podgane in miši). Pri podganah so študije porazdelitve v tkivih z radiološko označenim kalcipotriolom in betametazondipropionatom pokazale, da je radioaktivnost najvišja v ledvicah in jetrih.

Pri 34 bolnikih, ki so 4 ali 8 tednov uporabljali Daivobet gel in Daivobet mazilo za močno izraženo psoriaro, tako na lasišču kot po telesu, je bila koncentracija kalcipotriola in betametazondipropionata v vseh vzorcih krvi prenizka, da bi jo bilo mogoče izmeriti. Pri nekaterih bolnikih pa je bilo možno v krvi izmeriti koncentracijo enega presnovka kalcipotriola in enega presnovka betametazondipropionata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kortikosteroidi na živalih so pokazale vpliv kortikosteroidov na sposobnost razmnoževanja (volčje žrelo, malformacije okostja). V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri dolgotrajni oralni uporabi kortikosteroidov pri podganah so ugotovili podaljšan čas brejosti, daljši porod in težave pri kotenju. Tudi preživetje in telesna masa mladičev sta se zmanjšala, mladiči pa so tudi počasneje pridobivali na masi, medtem ko se plodnost ni poslabšala. Pomen teh rezultatov za ljudi ni poznan.

Študije dermalne kancerogenosti s kalcipotriolom, opravljene na miših, niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

Študije foto(ko)karcinogenosti so pokazale, da lahko kalcipotriol pri miših poveča učinek UV radiacije, ki sproži nastanek tumorjev na koži.

Z betametazondipropionatom še ni bilo opravljenih nobenih študij karcinogenosti oziroma fotokarcinogenosti.

V študijah lokalne tolerance Daivobet gela, ki so jih opravili na kuncih, so opazili blago do zmerno draženje kože in rahlo, prehodno, draženje oči.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči parafin
polioksipropilen-15-stearil eter
hidrogenirano ricinusovo olje
butilhidroksitoluen (E321)
vseracemni α -tokoferol

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti niso na voljo, se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku. Plastenke hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote z nastavkom iz polietilena nizke gostote in z navojnim pokrovčkom iz polietilena visoke gostote. Plastenke so pakirane v škatle iz kartona.

Velikosti pakiranj: 15 g, 30 g, 60 g in 2 x 60 g.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Daivobet mazilo v tubah po 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ali 120 g

Besedilo za zunanjo ovojnino (škatla iz kartona) in stično ovojnino (tuba) je enako, razen kjer je posebej navedeno, da se uporablja za škatlo ali tubo.

1. IME ZDRAVILA

[izpolni država članica]

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazila [glejte Prilogo I – izpolni država članica]

kalcipotriol/betametazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En g mazila vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

tekoči parafin, vseracemni α -tokoferol, polioksipropilen-15-stearil eter, beli mehki parafin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mazilo

Velikosti pakiranja:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za uporabo na koži

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Škatla: Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 1 leto

Škatla: Datum odpiranja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Škatla iz kartona za pakiranje v velikosti 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ali 120 g:

[izpolni država članica]

Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazila

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Daivobet mazilo v tubah po 3 g

1. IME ZDRAVILA

[izpolni država članica]

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/0,5 mg/g mazilo

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

kalcipotriol/betametazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En g mazila vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola v obliki monohidrata in 0,5 mg betametazona v obliki dipropionata.

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

tekoči parafin, vseracemni α -tokoferol, polioksipropilen-15-stearil eter, beli mehki parafin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mazilo

Velikosti pakiranja:

3 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za uporabo na koži

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 1 leto

Datum odpiranja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla iz kartona za velikost pakiranja 3 g:

[izpolni država članica]

Daivobet mazilo

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH, TUBAH

Daivobet mazilo v tubah po 3 g

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

[izpolni država članica]

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazila

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

kalcipotriol + betametazon

za uporabo na koži

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Daivobet gel v plastenkah po 15 g, 30 g in 60 g

Besedilo za zunanjo ovojnino (škatla iz kartona) in stično ovojnino (plastenka) je enako, razen
kjer je posebej navedeno, da se uporablja za škatlo ali plastenko.

1. IME ZDRAVILA

[izpolni država članica]

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g gel

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

kalcipotriol/betametazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En g gela vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

tekoči parafin, polioksipropilen-15-stearil eter, hidrogenirano ricinusovo olje, butilhidroksitoluen (E321), vseracemni α -tokoferol.

Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gel

Besedilo na plastenki:

15 g

30 g

60 g

Besedilo na škatli:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (velja za pakiranje, ki vsebuje dve plastenki po 60 g)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo pretresite plastenko.

Ne uporabljajte zdravila na obrazu in na očeh.

Po uporabi si umijte roke.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za uporabo na koži

samo za zunanjo uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Besedilo na platenki: Serija/Uporabno do: Glejte dno platenke.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 3 mesece.

Besedilo na škatli: Serija/Uporabno do: Glejte spodnjo stran škatle.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 3 mesece.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku. Platenko hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Besedilo na platenki: Serija/Uporabno do: Glejte dno platenke.

-

Besedilo na škatli: Serija/Uporabno do: Glejte spodnjo stran škatle.

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[izpolni država članica]

Besedilo na škatli: Daivobet gel

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g mazilo

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]
kalcipotriol/betametazon

Pred začetkom jemanja zdravila, natančno preberite navodilo za uporabo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Daivobet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daivobet
3. Kako uporabljati zdravilo Daivobet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daivobet
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DAIVOBET IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Daivobet mazilo se uporablja za zdravljenje kože, prizadete zaradi luskavice v plakih (psorize vulgaris) pri odraslih. Luskavica se pojavi, kadar nove celice kože nastajajo hitreje, kot je normalno. Zaradi tega se pojavijo rdečina, luščenje in zadebelitev kože.

Daivobet mazilo vsebuje kalcipotriol in betametazon. Kalcipotriol normalizira hitrost rasti kožnih celic, betametazon pa zmanjšuje vnetje.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO DAIVOBET

Ne uporabljajte zdravila Daivobet:

- če ste alergični (preobčutljivi) na kalcipotriol, betametazon ali katerikoli pomožno snov zdravila Daivobet,
- če imate težave z vrednostmi kalcija v telesu (vprašajte svojega zdravnika),
- če imate drugo obliko luskavice: te oblike so eritrodermična, eksfoliativna in pustulozna (vprašajte svojega zdravnika).

Zdravilo Daivobet vsebuje močan steroid, zato ga NE uporabljajte na koži, ki je prizadeta zaradi:

- virusne okužbe (npr. herpes na ustih ali obrazu ali norice),
- glivične okužbe kože (npr. atletsko stopalo ali tineja – okrogle luščeče glivične spremembe na koži),
- bakterijske okužbe,
- okužbe s paraziti (npr. garje),
- tuberkuloze (TB) ali sifilisa,
- perioralnega dermatitisa (rdeč izpuščaj okrog ust),
- stanjšanja kože; če imate občutljive kožne vene, ki se hitro poškodujejo, ali strije,
- ihtioze (suha koža z luskami, ribja koža),
- aken (mozolji),
- rozacee (hudo pordevanje in rdečina kože na obrazu),

- razjed ali ran,
- srbenja v predelu anusa (zadnjične razpoke) ali genitalij (spolovil).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Daivobet:

Povejte svojemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu:

- če uporabljate katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje kortikosteroide, saj se lahko pojavijo neželeni učinki,
- če zdravilo Daivobet uporabljate že dlje časa in nameravate prekiniti zdravljenje (ker obstaja nevarnost poslabšanja ali ponovnega močnega izbruha luskavice pri nenadni prekinitvi zdravljenja s steroidi),
- če imate sladkorno bolezen (diabetes), saj steroid vpliva na raven krvnega sladkorja/glukoze,
- če pride do okužbe kože, ker boste v tem primeru morda morali prekiniti zdravljenje,
- če imate obliko luskavice, imenovano gutatna luskavica,
- če imate hudo bolezen jeter ali ledvic.

Posebna opozorila

- izogibajte se uporabi na površini, večji od 30 % telesne površine, in uporabi več kot 15 g zdravila na dan,
- izogibajte se uporabi pod povojem ali obvezo, ker njihova uporaba povečuje absorpcijo steroida,
- izogibajte se uporabi na večji površini prizadete kože ali v kožnih gubah (dimlje, pazduhi, pod prsmi), ker s tem povečujete absorpcijo steroida,
- izogibajte se uporabi na obrazu in spolovilih, ker so zelo občutljivi na steroide,
- izogibajte se prekomernemu sončenju, prekomernemu obsevanju v solariju in drugim oblikam obsevanja s svetlobo.

Otroci

Uporabe zdravila Daivobet pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Daivobet ne smete uporabljati, če ste noseči (menite, da bi lahko bili noseči) ali če dojite, razen če ste se pred tem posvetovali z zdravnikom. Če je vaš zdravnik odobril dojenje, pazite, da zdravila Daivobet ne boste nanašali na predel prsi.

O jemanju zdravil se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Daivobet ne vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO DAIVOBET

Pri uporabi zdravila Daivobet natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kako nanesti zdravilo Daivobet: uporaba na koži.

Navodila za pravilno uporabo

- Uporabite samo za zdravljenje luskavice. Ne uporabljajte na koži, ki ni prizadeta zaradi luskavice.
- Odstranite pokrovček in preverite, ali je zaščitna folija nepoškodovana, preden prvič uporabite mazilo.

- Zaščitno folijo predrete s konico na hrbtni strani pokrovčka.
- Mazilo iztisnite na čist prst.
- Nežno vtirajte v kožo na prizadetem delu, dokler se večina mazila ne vpije.
- Območja kože, na katerem ste uporabili zdravilo, ne prekrivajte in ne povijajte.
- Po uporabi zdravila Daivobet si dobro umijte roke (razen če mazilo uporabljate za zdravljenje rok). S tem boste preprečili nehoteni prenos mazila na ostale dele telesa (predvsem na obraz, lasišče, usta in oči).
- Če nekaj mazila pride v stik z zdravo kožo ob prizadetih območjih, ni razloga za skrb. Vsekakor pa ga obrišite, če ga je preveč.
- Za doseganje optimalnega učinka prhanje ali kopanje v primeru nanosa na lasišče ni priporočljivo takoj po nanosu Daivobet gela.
- Po nanosu mazila se izogibajte stiku s tkaninami, na katerih bi lahko mazilo povzročilo mastne madeže (npr. svila).

Trajanje zdravljenja

- Uporabljajte mazilo enkrat na dan. Verjetno je bolj udobna njegova uporaba zvečer.
- Običajno trajanje zdravljenja je 4 tedne. Vaš zdravnik se bo mogoče odločil za drugačno trajanje zdravljenja.
- Vaš zdravnik se bo mogoče odločil za večkratno ponovitev zdravljenja.
- Ne uporabljajte več kot 15 gramov na dan.

Če za zdravljenje luskavice na telesu hkrati uporabljate druga zdravila, ki vsebujejo kalcipotriol, skupni dnevni odmerek kalcipotriola ne sme presegati 15 g, skupni tedenski odmerek pa ne sme presegati 100 g. Zdravila ne smete uporabljati na površini, večji od 30 % celotne telesne površine.

Kaj lahko pričakujete, če uporabljate zdravilo Daivobet

Večina bolnikov opazi jasne znake izboljšanja po 2 tednih, kljub temu, da luskavica v tem času še ni odpravljena.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Daivobet kot bi smeli

Obvestite svojega zdravnika, če ste uporabili več kot 15 g na dan.

Če dlje časa uporabljate velike odmerke zdravila Daivobet, lahko pride do nenormalne koncentracije kalcija v krvi, ki pa se normalizira, če prenehate uporabljati zdravilo Daivobet.

Vaš zdravnik vas bo mogoče poslal na pregled krvi, da bi ugotovil, ali prekomerna uporaba mazila ne povzroča nenormalne koncentracije kalcija v krvi.

Če dlje časa uporabljate velike odmerke zdravila Daivobet, lahko pride do motenj v delovanju skorje nadledvične žleze (nadledvični žlezi se nahajata v bližini ledvic in izločata hormone).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Daivobet

Ne uporabite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Daivobet

Z zdravljenjem z zdravilom Daivobet lahko prenehate v skladu z navodili vašega zdravnika.

Zdravljenje bo morda potrebno zaključiti postopoma, posebno če ste zdravilo Daivobet uporabljali daljši čas.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi zdravilo Daivobet neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni stranski učinki se pojavijo približno pri 1 od 10 bolnikov, večinoma pa se pojavijo lokalno, na mestu nanosa mazila. Običajno so blagi in kratkotrajni.

Resni neželeni učinki

V zvezi z uporabo zdravila Daivobet so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih:

Občasni (pojavi se pri manj kot pri 1 od 100 bolnikov)

- Poslabšanje luskavice; če pride do poslabšanja bolezni, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Redki (pojavi se pri manj kot pri 1 od 1.000 bolnikov)

- Lahko se pojavi pustulozna psoriaza (rdeča koža z rumenkastimi mehurčki, največkrat na dlaneh in stopalih). Če opazite ta neželeni učinek, prenehajte z uporabo zdravila Daivobet in čimprej obvestite svojega zdravnika.

Betametazon (močan steroid), ki je ena izmed učinkovin v zdravilu Daivobet, lahko povzroči nekaj resnih neželenih učinkov. Če se pojavi katerikoli resen neželen učinek, takoj obvestite svojega zdravnika:

- motnje delovanja skorje nadledvične žleze; Znaki so utrujenost, depresija, tesnoba,
- siva mrena (znaki so: zamegljen vid, slabovidnost v temi, občutljivost na svetlobo) ali zvišan očesni tlak (znaki so: bolečina v očesu, rdečina očesa, poslabšanje vida ali zamegljen vid),
- okužbe (ker lahko pride do oslabitve delovanja vašega imunskega sistema, ki se bori proti okužbam),
- vpliv na nadzor sladkorne bolezni (če imate sladkorno bolezen, boste morda opazili nihanje ravni glukoze v krvi).

Ti neželeni učinki se največkrat pojavijo po dolgotrajni uporabi, uporabi v kožnih gubah (npr. dimlje, pazduhi, pod prsmi), uporabi pod povojem ali obvezo in uporabi na večji površini kože.

Resni neželeni učinki, ki jih povzroča kalcipotriol

- Alergične reakcije, ki vključujejo močno otekanje obraza in drugih delov telesa, kot so stopala in dlani. Lahko se pojavi otekanje v ustih/grlu in težave pri dihanju. V primeru alergične reakcije, prekinite zdravljenje z zdravilom Daivobet. Takoj obvestite zdravnika oziroma nemudoma poiščite zdravniško pomoč v najbližji zdravstveni ustanovi.
- Uporaba tega mazila lahko povzroči povišano raven kalcija v krvi in urinu (običajno pri prekomerni uporabi mazila). Znaki povišane ravni kalcija v krvi so: bolečine v kosteh, zaprtje, slab apetit, slabost in bruhanje. Stanje je lahko resno, zato morate o tem čimprej obvestiti svojega zdravnika. Po prekinitvi zdravljenja se raven kalcija normalizira.

Manj resni neželeni učinki

V zvezi z uporabo zdravila Daivobet so poročali o naslednjih manj resnih neželenih učinkih. Če učinki dalj časa ne izginejo in vam povzročajo težave, morate čimprej obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot pri 1 od 10 bolnikov)

- srbenje,
- izpuščaj,
- pekoč občutek v koži.

Občasni (pojavi se pri manj kot pri 1 od 100 bolnikov)

- bolečine in draženje kože,
- izpuščaj z vnetjem kože (dermatitis),
- rdečina kože zaradi razširitve drobnih krvnih žil (eritem),
- vnetje ali otekanje lasnih mešičkov (folikulitis),
- spremembe barve kože na mestih uporabe mazila.

Neznana pogostnost

- Povratni učinek (*rebound effect*): Poslabšanje znakov bolezni/psoriaze po zaključenem zdravljenju.

Manj resni neželeni učinki, ki so posledica betametazona, so naslednji, in če se pojavijo, morate čimprej obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro:

- tanjšanje kože,
- nastanek površinskih ven in strije,

- spremembe pri rasti las,
- rdeč izpuščaj okrog ust (perioralni dermatitis),
- izpuščaj na koži z vnetjem in otekanjem kože (alergijski kontaktni dermatitis),
- svetleče rjave gnojne pike (koloidna milia),
- posvetlitev barve kože (depigmentacija).

Manj resni neželeni učinki, ki so posledica kalcipotriola, so naslednji:

- suha koža,
- poročali so tudi o občutljivosti kože na svetlobo, ki povzroči izpuščaj,
- ekcem.

Obvestite svojega zdravnika, če med uporabo tega zdravila opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali če opazite kakršnokoli drugo spremembo vašega zdravstvenega stanja.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DAIVOBET

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Daivobet ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden poleg oznake »Uporabno do:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravila ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
- Tubo zavržite po 1 letu po prvem odprtju. V predvideni prostor na škatli vpišite datum prvega odprtja tube.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Daivobet:

Zdravilni učinkovini sta:

kalcipotriol in betametazon

En g mazila vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

Pomožne snovi so:

- tekoči parafin
- vseracemni α -tokoferol
- polioksipropilen-15-stearil eter
- beli mehki parafin

Izgled zdravila Daivobet in vsebina pakiranja

Daivobet mazilo je belkaste do rumene barve in pakirano v aluminijaste/epoksifenolne tube z navojnim pokrovčkom iz polietilena.

Velikosti pakiranja: 15 g, 30 g, 60 g, 100 g in 120 g.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Izdelovalec:
LEO Laboratories Ltd.
Cashel Road, Dublin 12, Irska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
[izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno: [{MM/YYYY}]

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

NAVODILO ZA UPORABO

Daivobet in z njim povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1 g gel

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]
kalcipotriol/betametazon

Pred začetkom jemanja zdravila, natančno preberite navodilo za uporabo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Daivobet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daivobet
3. Kako uporabljati zdravilo Daivobet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daivobet
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DAIVOBET IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Daivobet se uporablja za topikalno zdravljenje luskavice na lasišču pri odraslih in za zdravljenje blage do zmerne luskavice na koži po telesu (psoriza vulgaris) pri odraslih. Luskavica se pojavi, kadar nove celice kože nastajajo hitreje, kot je normalno. Zaradi tega se pojavijo rdečina, luščenje in zadebelitev kože.

Zdravilo Daivobet vsebuje kalcipotriol in betametazon. Kalcipotriol normalizira hitrost rasti kožnih celic, betametazon pa zmanjšuje vnetje.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO DAIVOBET

Ne uporabljajte zdravila Daivobet:

- če ste alergični (preobčutljivi) na kalcipotriol, betametazon ali katerikoli pomožno snov zdravila Daivobet,
- če imate težave z vrednostmi kalcija v telesu (vprašajte svojega zdravnika),
- če imate drugo obliko luskavice: te oblike so eritrodermična, eksfoliativna in pustulazna (vprašajte svojega zdravnika).

Zdravilo Daivobet vsebuje močan steroid, zato ga NE uporabljajte na koži, ki je prizadeta zaradi:

- virusne okužbe (npr. herpes na ustih ali obrazu ali norice),
- glivične okužbe kože (npr. atletsko stopalo ali tineja – okrogle luščeče glivične spremembe na koži),
- bakterijske okužbe,
- okužbe s paraziti (npr. garje),
- tuberkuloze (TB) ali sifilisa,
- perioralnega dermatitisa (rdeč izpuščaj okrog ust),
- stanjšanja kože; če imate občutljive kožne vene, ki se hitro poškodujejo, ali strije,
- ihtioze (suha koža z luskami, ribja koža),
- aken (mozolji),
- rozacee (hudo pordevanje in rdečina kože na obrazu),

- razjed ali ran,
- srbenja v predelu anusa (zadnjične razpoke) ali genitalij (spolovil).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Daivobet:

Povejte svojemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu:

- če uporabljate katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje kortikosteroide, saj se lahko pojavijo neželeni učinki,
- če zdravilo Daivobet uporabljate že dlje časa in nameravate prekiniti zdravljenje (ker obstaja nevarnost poslabšanja ali ponovnega močnega izbruha luskavice pri nenadni prekinitvi zdravljenja s steroidi),
- če imate sladkorno bolezen (diabetes), saj steroid vpliva na raven krvnega sladkorja/glukoze,
- če pride do okužbe kože, ker boste v tem primeru morda morali prekiniti zdravljenje,
- če imate obliko luskavice, imenovano gutatna luskavica,
- če imate hudo bolezen jeter ali ledvic.

Posebna opozorila

- izogibajte se uporabi na površini, večji od 30 % telesne površine, in uporabi več kot 15 g zdravila na dan,
- izogibajte se uporabi pod kopalno kapo in pod povojem ali obvezo, ker njihova uporaba povečuje absorpcijo steroida,
- izogibajte se uporabi na večji površini prizadete kože ali v kožnih gubah (dimlje, pazduhi, pod prsmi), ker s tem povečujete absorpcijo steroida,
- izogibajte se uporabi na obrazu in spolovilih, ker so zelo občutljivi na steroide,
- izogibajte se prekomernemu sončenju, prekomernemu obsevanju v solariju in drugim oblikam obsevanja s svetlobo.

Otroci

Uporabe zdravila Daivobet pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Daivobet ne smete uporabljati, če ste noseči (menite, da bi lahko bili noseči) ali če dojite, razen če ste se pred tem posvetovali z zdravnikom. Če je vaš zdravnik odobril dojenje, pazite, da zdravila Daivobet ne boste nanašali na predel prsi.

O jemanju zdravil se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Daivobet ne vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Daivobet

Zdravilo Daivobet vsebuje butiliran hidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznice.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO DAIVOBET

Pri uporabi zdravila Daivobet natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kako nanesti zdravilo Daivobet: uporaba na koži.

Navodila za pravilno uporabo

- Uporabite samo za zdravljenje luskavice. Ne uporabljajte na koži, ki ni prizadeta zaradi luskavice.
- Pred uporabo pretresite plastenko, nato odstranite pokrovček.
- Gel iztisnite na čist prst ali neposredno na prizadeto mesto.
- Zdravilo Daivobet nanesite na prizadeto mesto s konicami prstov in ga nežno vtrite tako, da bo prizadeto mesto pokrito s tanko plastjo gela.
- Območja kože, na katerem ste uporabili zdravilo, ne prekrivajte in ne povijajte.
- Po uporabi zdravila Daivobet si dobro umijte roke. S tem boste preprečili nehoteni prenos gela na ostale dele telesa (predvsem na obraz, lasišče, usta in oči).
- Če nekaj gela pride v stik z zdravo kožo ob prizadetih območjih, ni razloga za skrb. Vsekakor pa ga obrišite, če ga je preveč.
- Za doseganje optimalnega učinka prhanje ali kopanje v primeru nanosa na lasišče ni priporočljivo takoj po nanosu Daivobet gela.
- Po nanosu gela se izogibajte stiku s tkaninami, na katerih bi lahko mazilo povzročilo mastne madeže (npr. svila).

Pri psoriazii na lasišču:

- Pred nanosom zdravila Daivobet na lasišče, počesite lase, da odstranite morebitne luske. Nagnite glavo, da bi preprečili, da zdravilo Daivobet steče na obraz. Za lažji nanos si pred uporabo zdravila Daivobet lase razmaknite v prečo. Zdravilo Daivobet nanesite na prizadeto mesto s konicami prstov in ga nežno vtrite.
- Za enkratno uporabo na lasišču običajno zadostuje količina zdravila od 1 do 4 g (4 g odgovarja 1 čajni žlički).
- Pred uporabo zdravila Daivobet umivanje las ni potrebno.
- Za zagotovitev optimalnega učinka, takoj po uporabi zdravila Daivobet ni priporočljivo umivanje las. Zdravilo Daivobet je potrebno pustiti na lasišču preko noči ali čez dan.

Trajanje zdravljenja

- Uporabljajte gel enkrat na dan. Verjetno je bolj udobna njegova uporaba zvečer.
- Običajno trajanje zdravljenja je 4 tedne za lasišče in 8 tednov za kožo po telesu.
- Vaš zdravnik se bo mogoče odločil za drugačno trajanje zdravljenja.
- Vaš zdravnik se bo mogoče odločil za večkratno ponovitev zdravljenja.
- Ne uporabljajte več kot 15 gramov na dan.

Če za zdravljenje luskavice na telesu hkrati uporabljate druga zdravila, ki vsebujejo kalcipotriol, skupni dnevni odmerek kalcipotriola ne sme presegati 15 g. Zdravila ne smete uporabljati na površini, večji od 30 % celotne telesne površine.

Kaj lahko pričakujete, če uporabljate zdravilo Daivobet

Večina bolnikov opazi jasne znake izboljšanja po 2 tednih, kljub temu, da luskavica v tem času še ni odpravljena.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Daivobet kot bi smeli

Obvestite svojega zdravnika, če ste uporabili več kot 15 g na dan.

Če dlje časa uporabljate velike odmerke zdravila Daivobet, lahko pride tudi do nenormalne koncentracije kalcija v krvi, ki pa se normalizira, če prenehate uporabljati zdravilo Daivobet.

Vaš zdravnik vas bo mogoče poslal na pregled krvi, da bi ugotovil, ali prekomerna uporaba gela ne povzroča nenormalne koncentracije kalcija v krvi.

Če dlje časa uporabljate velike odmerke zdravila Daivobet, lahko pride do motenj v delovanju skorje nadledvične žleze (nadledvični žlezi se nahajata v bližini ledvic in izločata hormone).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Daivobet

Ne uporabite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Daivobet

Z zdravljenjem z zdravilom Daivobet lahko prenehate v skladu z navodili vašega zdravnika. Zdravljenje bo morda potrebno zaključiti postopoma, posebno če ste zdravilo Daivobet uporabljali daljši čas.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi zdravilo Daivobet neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni stranski učinki se pojavijo približno pri 1 od 12 bolnikov, večinoma pa se pojavijo lokalno, na mestu nanosa gela.

Resni neželeni učinki

Če se pojavi katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje.

V zvezi z uporabo zdravila Daivobet so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih.

Občasni (pojavi se pri manj kot pri 1 od 100 bolnikov)

- Poslabšanje luskavice; če pride do poslabšanja bolezni, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Betametazon (močan steroid), ki je ena izmed učinkovin v zdravilu Daivobet, lahko povzroči nekaj resnih neželenih učinkov. Če se pojavi katerikoli resen neželeni učinek, takoj obvestite svojega zdravnika. Ti neželeni učinki se največkrat pojavijo po dolgotrajni uporabi ali uporabi zdravila pod poveljem ali obvezo.

Omenjeni neželeni učinki so naslednji:

- motnje delovanja skorje nadledvične žleze; Znaki so utrujenost, depresija, tesnoba,
- siva mrena (znaki so: zamegljen vid, slabovidnost v temi, občutljivost na svetlobo) ali zvišan očesni tlak (znaki so: bolečina v očesu, rdečina očesa, poslabšanje vida ali zamegljen vid).
- okužbe (ker lahko pride do oslabilve delovanja vašega imunskega sistema, ki se bori proti okužbam),
- pustulozna psoriaza (rdeča koža z rumenkastimi mehurčki, največkrat na dlaneh in stopalih), če opazite ta neželeni učinek, prenehajte z uporabo zdravila Daivobet in čimprej obvestite svojega zdravnika,
- vpliv na nadzor sladkorne bolezni (če imate sladkorno bolezen, boste morda opazili nihanje ravni glukoze v krvi).

Resni neželeni učinki, ki jih povzroča kalcipotriol

- Alergične reakcije, ki vključujejo močno otekanje obraza in drugih delov telesa, kot so stopala in dlani. Lahko se pojavi otekanje v ustih/grlu in težave pri dihanju. V primeru alergične reakcije, prekinite zdravljenje z zdravilom Daivobet. Takoj obvestite zdravnika oziroma nemudoma poiščite zdravniško pomoč v najbližji zdravstveni ustanovi.
- Uporaba tega gela lahko povzroči povišano raven kalcija v krvi in urinu (običajno pri prekomerni uporabi gela). Znaki povišane ravni kalcija v krvi so: bolečine v kosteh, zaprtje, slab apetit, slabost in bruhanje. Stanje je lahko resno, zato morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika. Po prekinitvi zdravljenja se raven kalcija normalizira.

Manj resni neželeni učinki

V zvezi z uporabo zdravila Daivobet so poročali o naslednjih manj resnih neželenih učinkih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot pri 1 od 10 bolnikov)

- srbenje.

Občasni (pojavi se pri manj kot pri 1 od 100 bolnikov)

- draženje oči,
- pekoč občutek v koži,
- bolečine in draženje kože,

- vnetje ali otekanje lasnih mešičkov (folikulitis),
- izpuščaj z vnetjem kože (dermatitis),
- rdečina kože zaradi razširitve drobnih krvnih žil (eritem),
- akne (mozolji),
- suha koža,
- izpuščaj,
- pustulozni izpuščaj.

Manj resni neželeni učinki, ki so posledica dolgotrajne uporabe betametazona, so naslednji, in če se pojavijo, morate čimprej obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro:

- tanjšanje kože,
- nastanek površinskih ven in strije,
- spremembe pri rasti las,
- rdeč izpuščaj okrog ust (perioralni dermatitis),
- izpuščaj na koži z vnetjem in otekanjem kože (alergijski kontaktni dermatitis),
- majhne bele pike (koloidna milia),
- depigmentacija (posvetlitev barve kože).

Manj resni neželeni učinki, ki so posledica kalcipotriola, so naslednji:

- občutljivost kože na svetlobo, ki povzroči izpuščaj,
- ekcem.

Obvestite svojega zdravnika, če med uporabo tega zdravila opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali če opazite kakršnokoli drugo spremembo vašega zdravstvenega stanja.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DAIVOBET

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Daivobet ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki poleg oznake »Uporabno do:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne shranjujte v hladilniku. Platenko hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Platenko z morebitnimi ostanki gela zavržite po 3 mesecih po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Daivobet:

Zdravilni učinkovini sta:

kalcipotriol in betametazon

En g gela vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola (v obliki monohidrata) in 0,5 mg betametazona (v obliki dipropionata).

Pomožne snovi so:

- tekoči parafin
- polioksipropilen-15-stearil eter
- hidrogenirano ricinusovo olje

- butilhidroksitoluen (E321)
- vseracemni α -tokoferol

Izgled zdravila Daivobet in vsebina pakiranja

Zdravilo Daivobet je skoraj bister, brezbarven do rahlo belkast gel, ki je pakiran v plastenke iz polietilena visoke gostote, opremljene z nastavkom iz polietilena nizke gostote in navojnim pokrovčkom iz polietilena visoke gostote.

Plastenke so pakirane v škatle iz kartona.

Velikosti pakiranj: 15 g, 30 g, 60 g in 2 x 60 g.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Izdelovalec:

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

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

[izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno: [{MM/YYYY}]

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}