

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДАЙВОБЕТ**

**(DAIVOBET®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* бетаметазон; кальципотріол;

1 г мазі містить 0,643 мг бетаметазону дипропіонату, що відповідає 0,5 мг бетаметазону і 52,2 мкг кальципотріолу моногідрату, що відповідає 50 мкг кальципотріолу;

*допоміжні речовини:* олія мінеральна, поліоксипропілен стеариловий ефір, альфа-токоферол, парафін білий м'який, бутилгідрокситолуол (Е 321).

**Лікарська форма.** Мазь.

*Основні фізико-хімічні властивості:* однорідна мазь від майже білого до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Інші антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Кальципотріол, комбінації.

Код АТХ D05A X52.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кальципотріол є аналогом вітаміну D. Дані досліджень, що проводилися *in vitro*, вказують на те, що кальципотріол спричиняє гальмування проліферації кератиноцитів та прискорює їх морфологічну диференціацію. Це запропонований механізм його ефекту при псоріазі.

Подібно до інших кортикостероїдів для зовнішнього застосування, бетаметазону дипропіонат чинить протизапальну, протисвербіжну, вазоконстрикторну та імуносупресивну дію, однак не усуває першопричину захворювання. Застосування оклюзійних пов'язок підсилює терапевтичний ефект за рахунок підвищення проникнення у роговий шар епідермісу. У зв'язку з цим може збільшуватися частота розвитку побічних реакцій. Загалом механізм протизапальної активності топічних стероїдів остаточно не з'ясований.

У дослідженні безпеки за участю 634 пацієнтів із псоріазом досліджувалися повторні курси лікування маззю Дайвобет, що застосовувалася один раз на добу за необхідності

або як монотерапія, або поперемінно з лікарським засобом Довонекс протягом періоду до 52 тижнів порівняно із застосуванням лікарського засобу Довонекс як монотерапії протягом 48 тижнів після початкового курсу застосування мазі Дайвобет. Побічні реакції на лікарський засіб були зареєстровані у 21,7 % пацієнтів групи лікування маззю Дайвобет, у 29,6 % пацієнтів групи лікування маззю Дайвобет поперемінно з лікуванням лікарським засобом Довонекс і у 37,9 % пацієнтів групи лікування лікарським засобом Довонекс. Побічними реакціями на лікарський засіб, які були зареєстровані у більш ніж 2 % пацієнтів групи застосування мазі Дайвобет, були свербіж (5,8 %) і псоріаз (5,3 %). Побічні реакції на лікарський засіб, що становлять інтерес, можливо, пов'язані з довгостроковим застосуванням кортикостероїдів (напр. атрофія шкіри, фолікуліт, депігментація, фурункули і пурпура), були зареєстровані у 4,8 % пацієнтів групи застосування мазі Дайвобет, 2,8 % пацієнтів групи почергового застосування мазі Дайвобет/Довонекс, і у 2,9 % пацієнтів групи застосування Довонексу.

Відповідь надниркових залоз на адренокортикотропний гормон (АКТГ) визначали шляхом вимірювання рівнів сироваткового кортизолу у пацієнтів із розповсюдженим псоріазом як волосистої частини голови, так і псоріазом інших ділянок тіла, використовуючи до 106 г комбінації гелю Дайвобет і мазі Дайвобет на тиждень. У 5 з 32 пацієнтів (15,6 %) було зафіксовано пограничне зниження виведення кортизолу у відповідь на стимуляцію АКТГ через 30 хвилин після 4 тижнів лікування, а також у 2 із 11 пацієнтів (18,2 %), які продовжували лікування до 8 тижнів. У всіх випадках рівні кортизолу в сироватці крові були у межах норми через 60 хвилин після стимуляції АКТГ. Не відмічалось ознак зміни метаболізму кальцію у цих пацієнтів. Таким чином, що стосується пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, у цьому дослідженні було отримано деякі доказові дані щодо того, що дуже високі дози гелю і мазі Дайвобет можуть мати слабкий вплив на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

#### Пацієнти дитячого віку

Відповідь надниркових залоз на стимуляцію АКТГ оцінювалася у неконтрольованому 4-тижневому дослідженні у 33 підлітків віком 12-17 років із псоріазом на тілі, які використовували до 56 г мазі Дайвобет на тиждень. Про випадки пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи не повідомлялося. Не було зареєстровано жодного випадку гіперкальціємії, але у одного пацієнта відмічалось підвищення рівня кальцію в сечі, можливо, пов'язане з лікуванням.

#### *Фармакокінетика.*

Результати клінічних досліджень застосування мазі, міченої радіоактивним ізотопом, вказують на те, що системна абсорбція кальципотріолу і бетаметазону при застосуванні мазі Дайвобет становить менше 1 % від застосованої дози (2,5 г) при нанесенні на здорову шкіру (625 см<sup>2</sup>) протягом 12 годин. Нанесення на псоріатичні бляшки і під оклюзійні пов'язки може збільшити абсорбцію кортикостероїдів для місцевого застосування. Абсорбція через пошкоджену шкіру становить приблизно 24 %.

Після системної експозиції обидва активних інгредієнти - кальципотріол і бетаметазону

дипропіонат – швидко і екстенсивно метаболізуються. Лікарський засіб зв'язується з білками приблизно на 64 %. Період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові після внутрішньовенного застосування становить 5–6 годин. У зв'язку з утворенням депо в шкірі елімінація лікарського засобу зі шкіри після нашкірного нанесення відбувається протягом декількох днів. Бетаметазон метаболізується переважно у печінці, але також і в нирках з утворенням глюкуронідів і сульфоефірів. Основний шлях виведення кальципотріолу – з калом (у щурів і карликових свиней), а бетаметазону дипропіонату – із сечею (у щурів і мишей). У щурів дослідження розподілу в тканинах кальципотріолу і бетаметазону дипропіонату, мічених радіоактивним ізотопом, продемонстрували, що нирки і печінка мали найвищий рівень радіоактивності.

Рівні кальципотріолу і бетаметазону дипропіонату були нижче нижньої межі кількісного визначення у всіх зразках крові 34 пацієнтів, які отримували лікування протягом 4 або 8 тижнів як гелем Дайвобет, так і маззю Дайвобет з приводу розповсюдженого псоріазу як на тілі, так і на волосистій частині голови. Один метаболіт кальципотріолу і один метаболіт бетаметазону дипропіонату були кількісно вимірюваними у деяких пацієнтів.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Місцеве лікування стабільного вульгарного бляшкового псоріазу, що піддається місцевій терапії, у дорослих.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Застосування лікарського засобу Дайвобет протипоказано пацієнтам із псоріатичною еритродермією, ексфолюативним і пустульозним псоріазом.

У зв'язку із вмістом кальципотріолу Дайвобет протипоказаний пацієнтам з відомими порушеннями метаболізму кальцію (див. розділ «Особливості застосування»).

У зв'язку із вмістом кортикостероїду Дайвобет протипоказаний при таких захворюваннях: ураження шкіри вірусної етіології (наприклад, герпес або вітряна віспа), грибові, бактеріальні та паразитарні інфекції шкіри, шкірні прояви туберкульозу, періоральний дерматит, атрофія шкіри, атрофічні смуги шкіри, підвищена ламкість судин, іхтіоз, вугрі звичайні, вугрі рожеві, розацеа, виразки і рани (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Жодних досліджень взаємодії з лікарським засобом Дайвобет не проводилося.

## ***Особливості застосування.***

### Вплив на ендокринну систему

Мазь Дайвобет містить потужний стероїд III групи. Слід уникати супутнього лікування іншими стероїдами. Побічні реакції, що розвиваються у зв'язку з лікуванням системними кортикостероїдами, такі як пригнічення функції кори надниркових залоз або вплив на метаболічний контроль цукрового діабету, можуть також розвиватися під час лікування кортикостероїдами для місцевого застосування, внаслідок системної абсорбції.

Слід уникати нанесення лікарського засобу під оклюзійну пов'язку, оскільки це збільшує системну абсорбцію кортикостероїдів. Застосування на великі ділянки ушкодженої шкіри або на слизові оболонки, або у складки шкіри слід уникати, оскільки це збільшує системну абсорбцію кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час дослідження за участю пацієнтів як із розповсюдженим псоріазом волосистої частини голови, так і з розповсюдженим псоріазом інших ділянок тіла, які застосовували комбінацію гелю Дайвобет у високих дозах (нанесення лікарського засобу на шкіру волосистої частини голови) і мазі Дайвобет у високих дозах (нанесення лікарського засобу на інші ділянки тіла), у 5 з 32 пацієнтів було зафіксовано пограничне зниження виведення кортизолу у відповідь на стимуляцію АКТГ після 4 тижнів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### Вплив на метаболізм кальцію

У зв'язку із вмістом кальципотріолу може розвиватися гіперкальціємія, якщо перевищено максимальну добову дозу (15 г). Сироватковий вміст кальцію нормалізується при припиненні лікування. Ризик розвитку гіперкальціємії є мінімальним при дотриманні рекомендацій, які стосуються кальципотріолу. Не слід застосовувати лікарський засіб на ділянки шкіри, що становлять більше 30 % поверхні тіла (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Місцеві побічні реакції

Дайвобет містить потужний стероїд III групи. Слід уникати супутнього лікування іншими стероїдами однієї і тієї ж ділянки. Шкіра обличчя і геніталій дуже чутлива до кортикостероїдів. Лікарський засіб не слід застосовувати на цих ділянках. Пацієнта необхідно проінформувати щодо правильного застосування лікарського засобу для запобігання нанесенню або випадковому потраплянню його на обличчя, рот і очі. Необхідно мити руки після кожного нанесення лікарського засобу для запобігання його випадковому потраплянню на ці ділянки тіла.

### Супутні шкірні інфекції

При ускладненні уражень вторинною інфекцією слід проводити антибактеріальну терапію. Однак при загостренні інфекції лікування кортикостероїдами необхідно припинити (див. розділ «Протипоказання»).

### Відміна терапії

Під час лікування псоріазу кортикостероїдами, що застосовуються місцево, є ризик

генералізованого пустульозного псоріазу або виникнення ефектів рикошету при відміні лікарського засобу. Тому необхідно продовжувати спостереження у лікаря після припинення лікування лікарським засобом.

#### Довгострокове застосування лікарського засобу

Під час довгострокового застосування кортикостероїдів підвищується ризик виникнення місцевих або системних побічних реакцій. Лікування лікарським засобом слід припинити у разі виникнення побічних реакцій, пов'язаних із тривалим застосуванням кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Застосування, оцінка якого не проводилася

Досвіду застосування лікарського засобу Дайвобет пацієнтам із краплеподібним псоріазом немає.

#### Супутнє лікування і УФ-опромінення

Дотепер існують лише обмежені дані щодо застосування цього лікарського засобу на волосисту частину голови. Мазь Дайвобет для лікування псоріатичних уражень на тілі використовували у комбінації з гелем Дайвобет для лікування псоріатичних уражень на волосистій частині голови, але досвід застосування комбінації лікарського засобу Дайвобет з іншими антипсоріатичними лікарськими засобами для місцевого застосування на одну і ту ж ділянку, з іншими антипсоріатичними лікарськими засобами, що застосовуються системно, або з фототерапією є обмеженим.

Під час лікування лікарським засобом Дайвобет пацієнтам рекомендується обмежувати або уникати надмірного впливу природного або штучного світла. Кальципотріол для місцевого застосування не слід використовувати з УФО, крім випадків, коли лікар і пацієнт вважають, що очікувана користь переважає потенційний ризик.

#### Побічні реакції на допоміжні речовини

Мазь Дайвобет містить бутилгідрокситолуол (Е 321) як допоміжну речовину, що може спричиняти місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит) або подразнення очей і слизових оболонок.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дотепер немає належних даних щодо застосування лікарського засобу Дайвобет вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах із застосуванням глюкокортикостероїдів вказували на репродуктивну токсичність, але в ряді епідеміологічних досліджень (менш ніж 300 наслідків вагітності) не було виявлено вроджених аномалій у немовлят, матері яких застосовували кортикостероїди під час вагітності. Потенційний ризик для людини дотепер не визначений. Тому Дайвобет застосовують під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

## Годування груддю

Бетаметазон проникає у грудне молоко, однак побічні реакції у дитини малоімовірні при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах. Клінічних даних щодо виділення кальципотріолу у грудне молоко немає. Жінкам у період годування груддю слід призначати Дайвобет з обережністю. Пацієнткам не слід застосовувати Дайвобет на молочні залози під час годування немовляти груддю.

## Фертильність

У результаті проведення досліджень у щурів з пероральним введенням кальципотріолу або бетаметазону дипропіонату не було виявлено зниження фертильності у самців і самок.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Вплив лікарського засобу Дайвобет на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

## **Спосіб застосування та дози.**

Мазь Дайвобет слід наносити на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу. Рекомендований період лікування становить 4 тижні. Існує досвід проведення повторних курсів застосування лікарського засобу Дайвобет протягом періоду до 52 тижнів. Якщо через 4 тижні необхідно продовжити або поновити лікування лікарським засобом, застосування лікарського засобу необхідно продовжувати після консультації з лікарем і під регулярним медичним наглядом.

При застосуванні лікарських засобів, що містять кальципотріол, максимальна добова доза не повинна перевищувати 15 г. Площа нанесення лікарських засобів, що містять кальципотріол, не повинна перевищувати 30 % поверхні тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

## Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти із порушеннями функції нирок та печінки*

Безпека та ефективність застосування мазі Дайвобет пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або тяжкими захворюваннями печінки не визначені.

## Спосіб застосування

Мазь Дайвобет слід наносити на уражені ділянки шкіри. Не рекомендується приймати душ або ванну одразу після нанесення лікарського засобу Дайвобет для досягнення оптимального ефекту.

*Діти.*

### Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування мазі Дайвобет дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявні на сьогодні дані щодо застосування лікарського засобу дітям віком від 12 до 17 років описано у розділах «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції», але не можна надати жодних рекомендацій щодо дозування.

### ***Передозування.***

Застосування лікарського засобу у дозах, що перевищують рекомендовану дозу, може спричинити підвищення рівня кальцію у сироватці крові, що минає при відміні лікування. Симптоми гіперкальціємії включають поліурію, запор, м'язову слабкість, сплутаність свідомості і кому.

Надмірне тривале застосування кортикостероїдів для місцевого застосування може пригнічувати гіпофізарно-наднирковозалозну функцію з розвитком вторинної недостатності надниркових залоз, що зазвичай має оборотний характер. У таких випадках показане симптоматичне лікування.

У разі хронічної токсичності слід проводити поступову відміну кортикостероїдів.

Повідомлялося, що в результаті неправильного застосування лікарського засобу в одного пацієнта із розповсюдженим еритродермічним псоріазом, який отримував лікування 240 г мазі Дайвобет щотижня (що відповідає добовій дозі приблизно 34 г) протягом 5 місяців (максимальна рекомендована доза становить 15 г на добу), розвинувся синдром Кушинга під час лікування, а в подальшому – пустульозний псоріаз після раптового припинення лікування.

### ***Побічні реакції.***

Оцінка частоти розвитку побічних реакцій ґрунтується на узагальненому аналізі даних клінічних досліджень, включаючи післяреєстраційні дослідження з оцінки безпеки та спонтанні повідомлення.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, є різні реакції з боку шкіри, такі як свербіж і лущення шкіри.

Повідомлялося про випадки пустульозного псоріазу і гіперкальціємії.

Побічні реакції наводяться відповідно до термінології «система-орган-клас» (СОК) MedDRA та за частотою виникнення. У межах кожної групи небажаних реакцій за частотою вони представлені в порядку зменшення серйозності.

Дуже часто ( $\geq 1/10$ )

Часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ )

Дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ )

#### Інфекційні та паразитарні захворювання

Нечасто	Шкірні інфекції*
	Фолікуліт
Рідко	Фурункул
Розлади з боку імунної системи	
Рідко	Гіперчутливість
Метаболічні та аліментарні розлади	
Рідко	Гіперкальціємія
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часто	Луцання шкіри
	Свербіж
Нечасто	Атрофія шкіри
	Загострення псоріазу
	Дерматит
	Еритема
	Висипання**
	Пурпура або екхімоз
	Відчуття печіння шкіри
Рідко	Подразнення шкіри
	Пустульозний псоріаз
	Стриї на шкірі
	Реакції фоточутливості
	Вугрі
	Сухість шкіри
Загальні розлади та реакції в місці нанесення лікарського засобу	
Нечасто	Зміни пігментації в місці нанесення лікарського засобу
	Біль у місці нанесення лікарського засобу***
Рідко	Ефект рикошету

\*Повідомлялося про шкірні інфекції, включаючи бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції шкіри.

\*\*Повідомлялося про різні типи висипань, такі як ексfolіативне висипання, папульозне висипання і пустульозне висипання.

\*\*\*Відчуття печіння у місці нанесення лікарського засобу включено в біль у місці нанесення.

-

Пацієнти дитячого віку



У неконтрольованому відкритому дослідженні 33 підлітки віком 12-17 років з вульгарним псоріазом отримували лікування маззю Дайвобет протягом 4 тижнів до максимальної дози 56 г на тиждень. Не було виявлено нових побічних явищ і будь-яких проблем щодо системного ефекту кортикостероїдів. Однак розмір цього дослідження не дає змоги зробити однозначних висновків щодо профілю безпеки мазі Дайвобет при її застосуванні дітям.

Зазначені нижче побічні реакції розцінюються як пов'язані з фармакологічними класами кальципотріолу і бетаметазону відповідно.

### Кальципотріол

До побічних ефектів належать реакції у місці нанесення лікарського засобу, свербіж, подразнення шкіри, відчуття печіння і пощипування, сухість шкіри, еритема, висипання, дерматит, екзема, загострення псоріазу, фотосенсибілізація і реакції гіперчутливості, що можуть включати у дуже рідкісних випадках ангіоневротичний набряк і набряк обличчя.

Дуже рідко можуть виникати системні реакції після місцевого застосування, що призводять до гіперкальціємії або гіперкальціурії (див. розділ «Особливості застосування»).

### Бетаметазон (у вигляді дипропіонату)

Після місцевого застосування можуть розвиватися реакції у місці нанесення лікарського засобу, особливо під час тривалого застосування, включаючи розвиток атрофії шкіри, телеангіоектазій, стрий, фолікуліту, гіпертрихозу, періорального дерматиту, алергічного контактного дерматиту, депігментації і колоїдної дегенерації шкіри. При лікуванні псоріазу кортикостероїдами для місцевого застосування може існувати ризик розвитку генералізованого пустульозного псоріазу.

Системні реакції, пов'язані з місцевим застосуванням кортикостероїдів, у дорослих виникають рідко. Однак вони можуть бути тяжкими. Можуть виникати пригнічення функції кори надниркових залоз, катаракта, інфекції, вплив на метаболічний контроль цукрового діабету і підвищення внутрішньоочного тиску, особливо після довготривалого лікування лікарським засобом. Системні реакції виникають частіше при застосуванні оклюзійних пов'язок (пластик, складки шкіри), при застосуванні лікарського засобу на великі ділянки і протягом довготривалого лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 2 роки.

Після першого відкривання – 1 рік.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 15 г або 30 г мазі у тубі. По 1 тубі у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.**

ЛЕО Лабораторіс Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

285 Кашел Род, Крамлін, Дублін 12, Ірландія.