

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daivobet 50 microgramos/0,5 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de gel contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato).

Excipiente con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) 160 microgramos/g de gel

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel casi transparente, incoloro o ligeramente blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento tópico de la psoriasis del cuero cabelludo en adultos. Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en placas de leve a moderada en otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Daivobet gel debe aplicarse sobre las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuar tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica.

Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15 g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe ser superior a un 30 % (ver sección 4.4).

Si se emplea en el cuero cabelludo

Pueden tratarse con Daivobet gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1 g y 4 g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4 g equivalen a una cucharilla de té).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Daivobet gel en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Daivobet gel en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años de edad están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, no obstante, no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

Forma de administración

Daivobet gel no debe aplicarse directamente en la cara o los ojos. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el pelo en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de Daivobet gel. Daivobet gel debe permanecer en la piel durante la noche o durante el día.

Cuando se utiliza el aplicador

Antes del primer uso del aplicador, el cartucho debe ensamblarse al cabezal aplicador.

Tras cebar, cada pulsación completa libera 0,05 g de Daivobet gel.

Daivobet gel se aplica en el área afectada empleando el aplicador.

Las manos deben lavarse después de usar si Daivobet gel entra en contacto con los dedos.

El aplicador de Daivobet gel viene con un prospecto que contiene instrucciones detalladas para su uso.

Cuando se utiliza el frasco

El frasco debe agitarse antes de usar y Daivobet gel debe aplicarse en el área afectada.

Las manos deben lavarse después de usar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Daivobet está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular.

Debido al contenido en calcipotriol, Daivobet está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido en corticosteroide, Daivobet está contraindicado en las siguientes situaciones: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino

Dado que Daivobet gel contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o el efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección 4.8).

En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa en el cuero cabelludo y en el cuerpo, en el que se emplearon dosis altas de Daivobet gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de Daivobet pomada (aplicación en el cuerpo), 5 de 32 pacientes mostraron un descenso en el límite de la normalidad de

la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotropa (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g). Los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal (ver sección 4.2).

Reacciones adversas locales

Dado que Daivobet contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas.

Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas.

Infecciones concomitantes de la piel

Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Interrupción del tratamiento

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento.

Empleo a largo plazo

Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver sección 4.8).

Situación no evaluada

No hay experiencia con el empleo de Daivobet en psoriasis guttata.

Tratamiento concomitante y exposición UV

Daivobet pomada para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Daivobet gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero existe experiencia limitada de la combinación de Daivobet con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia.

Durante el tratamiento con Daivobet se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales (ver sección 5.3).

Reacciones adversas a excipientes

Daivobet gel puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Daivobet.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Daivobet en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 resultados de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Daivobet cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales.

Lactancia

Betametasona se excreta en leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece improbable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Daivobet a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique Daivobet en los pechos durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Daivobet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de ensayos clínicos incluyendo estudios de seguridad post-autorización y de la notificación espontánea.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es el prurito.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Infección de la piel* Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Irritación ocular
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Prurito
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Rash*** Acné Sensación de quemazón de la piel Irritación de la piel Sequedad cutánea
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Estrías cutáneas Exfoliación de la piel
Frecuencia no conocida	Cambios del color del pelo****
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Dolor en el lugar de aplicación*****
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Efecto rebote

* Se han notificado infecciones cutáneas incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas y víricas de la piel.

** Ver sección 4.4.

*** Se han notificado diversos tipos de erupciones cutáneas tales como erupciones eritematosas y pustulosas.

**** Se ha notificado un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.

***** Quemazón en el lugar de aplicación se incluye en dolor en el lugar de aplicación.

Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver sección 4.4).

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente

tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad en las poblaciones de adultos y adolescentes.

Un total de 216 adolescentes fueron tratados en tres ensayos clínicos abiertos.

Ver sección 5.1 para más detalles sobre los ensayos.

4.9. Sobredosis

El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza al interrumpir el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, constipación, debilidad muscular, confusión y coma.

El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede suprimir las funciones corticosuprarrenales dando lugar a insuficiencia suprarrenal secundaria, que habitualmente es reversible. En tales casos, está indicado el tratamiento sintomático.

En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente.

Se ha notificado que, debido a un mal uso, un paciente con psoriasis eritrodérmica extensa tratado con 240 g de Daivobet pomada a la semana (correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (dosis máxima diaria recomendada de 15 g), desarrolló un Síndrome de Cushing durante el tratamiento y después psoriasis pustular tras la interrupción brusca del tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos. Otros antipsoriásicos para uso tópico, Calcipotriol, combinaciones. Código ATC: D05AX52

Calcipotriol es un análogo de la vitamina D. Los resultados *in vitro* sugieren que calcipotriol induce la diferenciación e inhibe la proliferación de los queratinocitos. Esta es la base propuesta para su efecto sobre la psoriasis.

Como otros corticosteroides tópicos, betametasona dipropionato posee propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas, vasoconstrictoras e inmunosupresoras, sin actuar sin embargo sobre el origen del proceso. Mediante oclusión puede incrementarse su efecto, debido a una mayor penetración en el estrato córneo. La incidencia de reacciones adversas se verá incrementada por ello. El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los esteroides tópicos es, en general, incierto.

Se determinó la respuesta suprarrenal a la ACTH mediante la determinación de los niveles séricos de cortisol en pacientes con psoriasis extensa en cuerpo y cuero cabelludo, empleando hasta un total de 106 g por semana combinando Daivobet gel y Daivobet pomada. Se observó un descenso en el límite de la

normalidad de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH a los 30 minutos, en 5 de los 32 pacientes (15,6 %) tras 4 semanas de tratamiento y en 2 de los 11 pacientes (18,2 %) que fueron tratados durante 8 semanas. En todos los casos, los niveles séricos de cortisol fueron normales a los 60 minutos del estímulo con ACTH. En estos pacientes no se evidenció cambio en el metabolismo del calcio. Por tanto, respecto a la supresión del HPA, este estudio muestra cierta evidencia de que dosis muy elevadas de Daivobet gel y pomada pueden tener un débil efecto sobre el eje HPA.

La eficacia del empleo de Daivobet gel una vez al día se estudió en dos ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados, de 8 semanas de duración, que incluyeron un total de más de 2.900 pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo de intensidad por lo menos leve de acuerdo con la Valoración Global del Investigador de la gravedad de la enfermedad (IGA). Los comparadores fueron betametasona dipropionato en el vehículo del gel, calcipotriol en el vehículo del gel y el vehículo del gel solo (en uno de los ensayos), todos ellos aplicados una vez al día. Los resultados para el criterio de respuesta primario (enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad de acuerdo con la IGA en la semana 8) mostraron que Daivobet gel fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que los comparadores. Los resultados de la velocidad de inicio de acción, basados en datos similares en la semana 2, también mostraron que Daivobet gel es de forma estadísticamente significativa más eficaz que los comparadores.

% de pacientes con enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad	Daivobet gel (n=1.108)	Betametasona dipropionato (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Vehículo del gel (n=136)
semana 2	53,2 %	42,8 % ¹	17,2 % ¹	11,8 % ¹
semana 8	69,8 %	62,5 % ¹	40,1 % ¹	22,8 % ¹

¹ De forma estadísticamente significativa menos eficaz que Daivobet gel (P<0,001)

La eficacia del empleo de Daivobet gel una vez al día en zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo se ha estudiado en un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado, de 8 semanas de duración, en el que se incluyeron 296 pacientes con psoriasis vulgaris de intensidad leve o moderada de acuerdo con la IGA. Los comparadores fueron betametasona dipropionato en el vehículo del gel, calcipotriol en el vehículo del gel y el vehículo del gel solo, todos ellos aplicados una vez al día. El criterio de respuesta primario fue enfermedad controlada de acuerdo con la IGA en la semana 4 y la semana 8. Se definió enfermedad controlada como ‘blanqueo’ o ‘enfermedad muy leve’ para pacientes con enfermedad moderada al inicio o ‘blanqueo’ para pacientes con enfermedad leve al inicio. Los criterios de respuesta secundarios fueron la modificación del porcentaje en el Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis (PASI) desde el inicio hasta la semana 4 y la semana 8.

% de pacientes con enfermedad controlada	Daivobet gel (n=126)	Betametasona dipropionato (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Vehículo del gel (n=35)
semana 4	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
semana 8	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ De forma estadísticamente significativa menos eficaz que Daivobet gel (P<0,05)

Reducción porcentual media en PASI (DS)	Daivobet gel (n=126)	Betametasona dipropionato (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Vehículo del gel (n=35)
semana 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ De forma estadísticamente significativa menos eficaz que Daivobet gel (P<0,05)

Otro ensayo clínico aleatorizado, ciego para el investigador, que incluyó a 312 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo de intensidad por lo menos moderada de acuerdo con la IGA, estudió el empleo de Daivobet gel una vez al día comparado con Daivonex Solución cutánea dos veces al día durante 8 semanas.

Los resultados del criterio de respuesta primario (enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad de acuerdo con la IGA en la semana 8) mostraron que Daivobet gel fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que Daivonex Solución cutánea.

% de pacientes con enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad	Daivobet gel (n=207)	Daivonex Solución cutánea (n=105)
semana 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ De forma estadísticamente significativa menos eficaz que Daivobet gel (P<0,001)

Un ensayo clínico a largo plazo, aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 873 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo de intensidad por lo menos moderada (de acuerdo con la IGA), estudió el empleo de Daivobet gel comparado con calcipotriol en el vehículo del gel. Se aplicaron ambos tratamientos una vez al día, de forma intermitente a demanda, durante 52 semanas. Los acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el empleo a largo plazo de corticosteroides en el cuero cabelludo, fueron identificados por un panel de dermatólogos independientes de forma ciega. No existió diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron tales acontecimientos adversos entre los grupos de tratamiento (2,6 % en el grupo tratado con Daivobet gel y 3,0 % en el grupo de calcipotriol; P=0,73). No se notificaron casos de atrofia cutánea.

Población pediátrica

Cuero cabelludo

Se estudiaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en dos estudios no controlados, abiertos, de 8 semanas, que incluyeron un total de 109 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo, que emplearon hasta 69 g de Daivobet gel a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en 30 pacientes; un paciente experimentó una disminución de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH a las 4 semanas del tratamiento, la cual fue leve, sin manifestaciones clínicas y reversible.

Cuero cabelludo y cuerpo

Se estudiaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en un estudio no controlado, abierto, de 8 semanas de duración, en 107 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo y el cuerpo, que emplearon hasta 114,2 g de Daivobet gel a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en 31 pacientes; cinco pacientes mostraron una disminución de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH, de los cuales, 2 pacientes mostraron una disminución marginal. Cuatro de los pacientes experimentaron la disminución después de 4 semanas de tratamiento y dos mostraron la disminución tras 8 semanas de tratamiento, incluido un paciente que mostró disminución en ambos periodos. Estos eventos fueron leves, sin manifestaciones clínicas y reversibles.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La exposición sistémica a calcipotriol y betametasona dipropionato tras la aplicación tópica de Daivobet gel es comparable a Daivobet pomada en ratas y cerdos enanos. Los ensayos clínicos llevados a cabo con pomada marcada radiactivamente indican que la absorción sistémica de calcipotriol y betametasona a partir de la formulación de Daivobet pomada es inferior al 1 % de la dosis (2,5 g) cuando se aplica sobre piel normal (625 cm²) durante 12 horas. La aplicación en placas psoriásicas y bajo vendaje oclusivo puede incrementar la absorción de los corticosteroides tópicos. La absorción a través de piel dañada es aproximadamente del 24 %.

Tras la exposición sistémica, ambas sustancias activas – calcipotriol y betametasona dipropionato – se metabolizan de forma amplia y rápida. La unión a proteínas es aproximadamente del 64 %. La vida media de eliminación plasmática tras administración intravenosa es de 5-6 horas. Debido a la formación de un depósito en la piel, la eliminación tras aplicación cutánea es del orden de días. La betametasona se metaboliza especialmente en hígado, pero también en los riñones a ésteres de sulfato y glucurónido. Calcipotriol se excreta principalmente en heces (ratas y cerdos enanos) y betametasona dipropionato en orina (ratas y ratones). En ratas, los estudios de distribución tisular llevados a cabo con calcipotriol y betametasona dipropionato marcados radiactivamente, respectivamente, mostraron que el mayor nivel de radiactividad se encontraba en hígado y riñones.

Calcipotriol y betametasona dipropionato estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en todas las muestras de sangre de 34 pacientes tratados durante 4 u 8 semanas con Daivobet gel y Daivobet pomada para psoriasis extensa que abarcaba el cuerpo y el cuero cabelludo. En algunos pacientes se cuantificó un metabolito de calcipotriol y un metabolito de betametasona dipropionato.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con corticosteroides llevados a cabo en animales han evidenciado toxicidad para la reproducción (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Los estudios de toxicidad para la reproducción con la administración oral a largo plazo de corticosteroides a ratas, evidenciaron una gestación prolongada y un parto difícil y prolongado. Además, se observó una reducción en la supervivencia de la camada, en el peso corporal y en la evolución del peso corporal. No se produjeron alteraciones de la fertilidad. Se desconoce la relevancia en humanos.

Un estudio de carcinogénesis dérmica con calcipotriol llevado a cabo en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

Estudios de foto(co)carcinogénesis en ratones sugieren que calcipotriol puede incrementar el efecto de la radiación UV para inducir tumores cutáneos.

Un estudio de carcinogénesis dérmica en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostrarán riesgos especiales de la betametasona dipropionato para los seres humanos. No se ha llevado a cabo ningún estudio de fotocarcinogénesis con betametasona dipropionato.

En estudios de tolerancia local llevados a cabo en conejos, Daivobet gel causó irritación de la piel de leve a moderada e irritación transitoria leve del ojo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parafina líquida
Polioxipropilén estearil éter
Aceite de ricino hidrogenado
Butilhidroxitolueno (E321)
todo-rac- α -tocoferol

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Frasco: Tras la primera apertura: 6 meses.

Aplicador: Tras la primera apertura: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar.

Frasco: Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos: Frascos de polietileno de alta densidad con boquilla de polietileno de baja densidad y tapón de rosca de polietileno de alta densidad. Los frascos van en cajas de cartón.

Tamaños de envase: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g y 3 x 60 g.

Aplicador: El aplicador consiste en un cartucho de polipropileno (con un tapón de rosca y émbolo de polietileno de alta densidad), un cabezal aplicador (cubierta exterior de polipropileno, palanca de polioximetileno y boquilla de elastómero termoplástico) y una tapa de polipropileno. El cartucho, el cabezal aplicador y la tapa se ensamblan antes de su uso. El(los) cartucho(s), el(los) cabezal(es) aplicador(es) y la(s) tapa(s) están incluidos en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 60 g (equivalente a 68 ml) y 2 x 60 g (equivalente a 2 x 68 ml).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70191

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 Octubre 2008

Fecha de la última renovación: 1 Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.