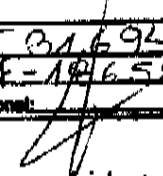


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAIVOBET GEL TÓPICO

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 04 JUL 2012 </div>
N° Ref: <u>MT 316946/11</u> N° Registro: <u>F-18659/11</u> Firma Profesional: 

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daivobet 50 microgramos/0,5 mg/g gel tópico

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: 160 microgramos de butilhidroxitolueno/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 placas de psoriasis del cuerpo leve a moderada 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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 1 de 19

Ref.: MT316946/11

Reg.ISP N°:F-18659/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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 menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

El frasco debe agitarse antes de usar y Daivobet gel debe aplicarse en el área afectada. Daivobet gel no debe aplicarse directamente en la cara o los ojos. Las manos deben lavarse después de usar. 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Daivobet gel está contraindicado en psoriasis **gotosa**, eritrodérmica, exfoliativa y pustular.

Debido al contenido en calcipotriol, Daivobet gel está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio.

Debido al contenido en corticosteroide, Daivobet gel 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 o sífilis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras, heridas, prurito genital y perianal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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).

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g). Sin embargo, los niveles séricos de calcio se normalizan rápidamente 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

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Se observaron reacciones adversas locales poco frecuentes (tales como irritación ocular o irritación de la piel de la cara) cuando el medicamento se administró de forma accidental en la cara o en los ojos o en las conjuntivas (ver secciones 4.8 y 5.1). 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.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

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).

Situaciones no evaluadas

No hay experiencia con el empleo de Daivobet gel 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 no existe experiencia 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 gel 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Daivobet gel en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aunque varios estudios epidemiológicos no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Daivobet gel 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~~ **Evite** prescribir Daivobet gel 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Hasta la fecha, el programa de ensayos clínicos llevados a cabo con Daivobet gel ha incluido a más de 4.700 pacientes, de los cuales más de 2.100 fueron tratados con Daivobet gel. Aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con Daivobet gel experimentaron reacciones adversas no graves.

Estas reacciones son habitualmente leves y abarcan principalmente diversas reacciones en piel, siendo el prurito la más frecuente.

En base a los resultados de los ensayos clínicos y el empleo post-comercialización se enumeran a continuación las reacciones adversas para Daivobet gel.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de 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.

Se ha empleado la terminología siguiente con el fin de clasificar las frecuencias de las reacciones adversas:

Muy frecuentes $\geq 1/10$
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

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)

Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Poco frecuentes	Exacerbación de la psoriasis Sensación de quemazón de la piel Irritación o dolor de la piel Foliculitis Dermatitis Eritema Acné Sequedad cutánea Erupción cutánea (rash) Erupción pustulosa

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, hipertriosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar. Cuando se trata la psoriasis, 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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).

4.9 Sobredosis

El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza rápidamente al interrumpir el tratamiento.

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 y 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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 % [†]	4,5 % [†]	2,9 % [†]
semana 8	31,7 %	19,1 % [†]	13,4 % [†]	0,0 % [†]

[†] 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) [†]	32,1 (23,6) [†]	17,0 (31,8) [†]
semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) [†]	11,1 (29,5) [†]

[†] 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 % [†]

[†] 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DAIVOBET GEL TÓPICO

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 no mostró 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.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis o 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, líquido
PPG-15 estearil éter
Aceite de ricino, hidrogenado
Butilhidroxitolueno
alfa-tocoferol

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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, 30, 60 y 2 x 60~~ X g.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT316946/11

Reg. ISP N°: F-18659/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

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 Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO****REFERENCIAS**

1. Kragballe K, Iversen L. Calcipotriol. A New Topical Antipsoriatic. *Dermatologic Clinics* 1993; 11 (1): 137-41 (5.4).
2. Product information. Diprosone[®], brand of betametasona dipropionato, Ointment, USP 0.05% (potency expressed as betametasona), FDA, 3 October 2001 (5.4).
3. Farber EM, Nall L. Epidemiology: Natural History and Genetics. In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. *Psoriasis*, 3rd edn. Marcel Dekker, New York, 1998:107-57 (5.4).
4. Schäfer T. Epidemiology of Psoriasis. Review and the German Perspective. *Dermatology* 2006; 212: 327-37 (5.4).
5. Gottlieb AB. Psoriasis. *DisEAsE Management and Clinical Outcomes* 1998; 1 (6): 195202 (5.4).
6. Ramsay B, O'Reagan M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 195-201 (5.4).
7. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-8 (5.4).
8. van de Kerkhof PCM, Franssen MEJ. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 159-65 (5.4).
9. van de Kerkhof PCM, Steegers-Theunissen RPM, Kuipers MV. Evaluation of Topical Drug Treatment in Psoriasis. *Dermatology* 1998; 197: 31-6 (5.4).
10. Farber EM, Nall ML. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18 (5.4).
11. Poyner TF, Fell PJ. A survey of patients with plaque psoriasis who had not consulted their doctor in the past year. *British Journal of Clinical Research* 1995; 6: 201-7 (5.4).
12. Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis. A Questionnaire Survey of 2,144 Patients. *Arch Derm* 1968; 98: 248-59 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 13 de 19

Ref.: MT316946/11

Reg.ISP N°:F-18659/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

13. Farber EM, Nall L. Natural history and treatment of scalp psoriasis. *Cutis* 1992; 49: 396-400 (5.4).
14. van de Kerkhof PCM, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp Psoriasis, Clinical Presentations and Therapeutic Management. *Dermatology* 1998; 197: 326-34 (5.4).
15. Shuster S. Psoriatic Alopecia. *Br J Derm* 1972; 87: 73-7 (5.4).
16. Wright AL, Messenger AG. Scarring Alopecia in Psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70: 156-9 (5.4).
17. van der Vleuten CJM, van de Kerkhof PCM. Management of scalp psoriasis. Guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs* 2001; 61: 1593-8 (5.4).
18. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 796-802 (5.4).
19. Koo J. Vitamin D and scalp psoriasis. *Cutis* 2002; 70 (5, Suppl): 21-4 (5.4).
20. Kirkland R, Pearce DJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroides. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 133-5 (5.4).
21. Stein L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroides in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S39-49 (5.4).
22. Reid DC and Kimball AB. Clobetasol propionate foam in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(10): 1735-40 (5.4).
23. Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, Kragballe K, Reunala TL, van de Kerkhof PCM et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 µg/ml) and betametasona 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 678-83 (5.4).
24. Barnes L, Altmeyer P, Fôrström L, Hindsen Stenström M. Long-term treatment of psoriasis with calcipotriol scalp solution and cream. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 199-204 (5.4).
25. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, MEase P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (5): 897-9 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

26. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S59-69 (5.4).
27. Koo J. Current Concensus and Update on Psoriasis Therapy: A Perspective from the U.S. *J Dermatol* 1999; 26: 723-33 (5.4).
28. Feldman SR, Housman TS. Patients' Vehicle Preference for Corticosteroid Treatments of Scalp Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (4): 221-4 (5.4).
29. Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Balkrishnan R. Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 895-7 (5.4).
30. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Møller S et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 649-54 (5.4).
31. Ruzicka R, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betametasona valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 254-8 (5.4).
32. Ortonne JP, Bazek J, Binet O, Bombart M, Brun P, Carreau O et al. Psoriasis: new therapeutic modality with calcipotriol and betametasona dipropionato. *Nouv Dermatol* 1994; 13 (10): 746-51 (5.4).
33. Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella, T, Kalb R et al. A multicenter study of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 268-9 (5.4).
34. Singh S, Reddy DCS, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betametasona and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 61-5 (5.4).
35. Katoh N, Kishimoto S. Combination of calcipotriol and clobetasol propionate as a premixed ointment for the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 382-4 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT316946/11

Reg.ISP N°:F-18659/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

36. Vissers WHPM, Berends M, Muys L, van Erp PEJ, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM. The effect of the combination of calcipotriol and betametasona dipropionato versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinisation and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Experimental Dermatology* 2004; 13: 106-12 (5.4).
37. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Grønhøj Larsen F, Harvima RJ, Guilhou JJ et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betametasona dipropionato in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48-54 (5.4).
38. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W et al. A New Calcipotriol/Betametasona Formulation with Rapid Onset of Action was Superior to Monotherapy with Betametasona Dipropionato or Calcipotriol in Psoriasis Vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131-35 (5.4).
39. Guenther L, Cambazard F, van de Kerkhof PCM, Snellman E, Kragballe K, Chu AC et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betametasona dipropionato (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 316-23 (5.4).
40. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J et al. A New Calcipotriol/Betametasona Dipropionato Formulation (Daivobet™) Is an Effective Once-Daily Treatment for Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389-93 (5.4).
41. Kragballe K, Nørrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol / betametasona dipropionato ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1167-73 (5.4).
42. van de Kerkhof PCM, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J EADV* 2005; 19: 495-9 (5.4).
43. ICH Topic E1, June 1995. Note for guidance on population exposure: The extent of population exposure to assess clinical safety (CPMP/ICH/375/95) (5.4).
44. CHMP, 18 November 2004: Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis (5.4).
45. Eudralex Volume 3C: Clinical investigation of corticosteroides intended for use on the skin, 1987 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

46. CPMP, 26 July 2001: Note for guidance on the investigation of bioequivalence and bioequivalence (5.4).
47. Clinical Study Report. Absorption of calcipotriol from an ointment preparation containing 3H-calcipotriol in four healthy male volunteers. Zuidlaren, The Netherlands: Pharma Bio-Research International B.V., 1999 July 23. Study No.: PBR-982741 / MCB 9801 NL (5.4).
48. Clinical Study Report. Absorption of 3H-calcipotriol and 3H-betametasona dipropionato from Daivonex® LEO and Daivobet® LEO ointments in 24 healthy volunteers. Zuidlaren, The Netherlands: Pharma Bio-Research Group B.V., 2000 February 8. Study No.: PBR990831 / MCB 9901 NL (5.4).
49. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology. Clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol 2002, 3 (1): 47-58 (5.4).
50. Berth-Jones J, Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical calcipotriol. Br J Dermatol 1993; 129: 411-4 (5.4).
51. Letter. Correcting the calcium. Br Med J 1977; Mar 5; 598 (5.4).
52. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 79 (4): 923-31 (5.4).
53. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335 (16): 1206-12 (5.4).
54. Orth DN, Kovacs WJ. The Adrenal Cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 618-9 (5.4).
55. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003; 139: 194-206 (5.4).
56. Guidance: Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence, Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Food and Drug Administration, Rockville, MD June 2, 1995 (5.4).
57. Product information. Diprosone®, brand of betametasona dipropionato, Lotion, USP 0.05% w/w (potency expressed as betametasona), FDA, 3 October 2001 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

58. Traulsen J, Hughes-Formella BJ. The atrofogénicopotential and dermal tolerance of calcipotriol/betametasona dipropionato ointment compared with betametasona dipropionato ointment. *Dermatology* 2003; 207(2): 166-72 (5.4).

59. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 23-6 (5.4).

60. CPMP, 17 April 1996: Note for guidance on fixed combination medicinal products (5.4).

61. Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Olmos Acebes L, Figueiredo A, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: A randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 31-6 (5.4).

62. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betametasona dipropionato two-compound product (Dovobet[®]/Daivobet[®]/Taclonex[®]) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1155-60 (5.4).

63. White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert J-M, Foster R, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex[®] cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betametasona dipropionato two-compound product (Taclonex[®]). A randomised, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7 (3): 177-84 (5.4).

64. Camarasa JM, Ortonne J-P, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betametasona dipropionato in topical psoriasis therapy. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 8-13 (5.4).

65. Kurian AK, Cardarelli KM. Racial and ethnic differences in cardiovascular disEAsE risk factors: a systematic review. *Ethn Dis* 2007; 17: 143-52 (5.4).

66. European Commission. Notice to Applicants. A guideline on Summary of Product Characteristics, Revision 1, October 2005 (5.4).

67. Summary of Product Characteristics for Daivobet[®], Ointment. Other Trade names: Delcibet[®], Dovobet[®], Psorcutan[®] Beta, Token[®]. September 2006 (5.4).

68. Weston WL, Fennesey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, et al. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DAIVOBET GEL TÓPICO**

standard endocrine function testing and gas chromatography mass spectrometry. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 532-5 (5.4).

69. Bourke JF, Berth-Jones J, Iqbal SJ, Hutchinson PE. High-dose topical calcipotriol in the treatment of extensive psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1993; 129: 74-6 (5.4).

70. Bourke JF, Berth-Jones J, Mumford R, Iqbal SJ, Hutchinson PE. High dose topical calcipotriol consistently reduces serum parathyroid hormone levels. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 295-7 (5.4).

71. Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, Cunliffe WJ, Dubertret L, van de Kerkhof PCM et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 260-4 (5.4).

72. Ellis JP, Griffiths WAD, Klaber MR. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol ointment in patients unresponsive to short contact dithranol. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 247-57 (5.4).

73. Poyner T, Hughes IW, Dass BK, Adnitt PI. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 173-7 (5.4).

74. Cullen SI. Long-term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *South Med J* 1996; 89 (11): 1053-6 (5.4).

75. Gordon KB, Feldman SR, Koo JYM, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of mEAsures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol* 2005; 141: 82-4 (5.4).

76. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound and psoriasis adverse events: An advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S171-81 (5.4).

77. Bourke JF, Mumford R, Whittaker P, Iqbal SJ, Le Van LW, Trevellyan A, Hutchinson PE. The effects of topical calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 929-34 (5.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**
