

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daivobet 50 microgramas/0,5 mg/g gel

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Um grama de gel contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma mono-hidratada) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

Excipiente com efeito conhecido:  
Butil-hidroxitolueno (E321) 160 microgramas/g gel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Gel.  
Gel quase transparente, incolor a ligeiramente esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo em adultos. Tratamento tópico da psoríase vulgaris em placas, ligeira a moderada, noutras zonas do corpo que não o couro cabeludo em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O Daivobet gel deve ser aplicado nas áreas afetadas uma vez por dia. O período recomendado para duração do tratamento é de 4 semanas para o couro cabeludo e 8 semanas para outras áreas do corpo. Se for necessário continuar ou recomeçar o tratamento após este período, o tratamento deverá ser iniciado após revisão médica e sob supervisão médica regular.

Quando utilizar medicamentos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deverá exceder 15 g. A área da superfície corporal tratada com um medicamento que contenha calcipotriol não deverá exceder 30% (ver secção 4.4).

#### *Se usado no couro cabeludo*

Todas as áreas afetadas do couro cabeludo podem ser tratadas com Daivobet gel. Geralmente, a aplicação de 1 a 4 g por dia é suficiente para o tratamento do couro cabeludo (4 g correspondem a uma colher de chá).

#### Populações especiais

##### *Disfunção renal e hepática*

A segurança e eficácia do Daivobet gel em doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves não foram estabelecidas.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do Daivobet gel em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis de crianças, com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos de idade, são descritos na secção 4.8 e 5.1, embora não seja possível recomendar uma posologia.

#### Modo de administração

O Daivobet gel não deverá ser aplicado diretamente no rosto ou olhos. De forma a atingir um efeito ótimo, não é recomendado tomar banho ou lavar o cabelo, no caso da aplicação ser no couro cabeludo, imediatamente após a aplicação do Daivobet gel. O Daivobet gel deve permanecer na pele durante a noite ou durante o dia.

#### *Quando utilizar o Aplicador*

Antes da primeira utilização do Aplicador, o frasco e cabeça do aplicador devem ser montados.

Após o acondicionamento, cada atuação completa fornece 0.05 g de Daivobet gel.

Através do Aplicador, o Daivobet gel é aplicado na área afetada.

As mãos devem ser lavadas após utilização se o Daivobet gel ficar nos dedos.

O Daivobet gel Aplicador é acompanhado do Folheto Informativo que contém instruções de utilização detalhadas.

#### *Quando utilizar o frasco*

O frasco deve ser agitado antes da utilização e o Daivobet gel deve ser aplicado na área afetada.

As mãos devem ser lavadas após utilização.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O Daivobet está contraindicado na psoríase eritrodérmica, exfoliativa e pustular.

Devido à presença do calcipotriol, o Daivobet gel está contraindicado em doentes com distúrbios do metabolismo do cálcio (ver secção 4.4).

Devido à presença do corticosteroide, o Daivobet está contraindicado nas seguintes situações: lesões na pele originadas por vírus (ex. herpes ou varicela), infeções da pele bacterianas ou fúngicas, infeções parasitárias, manifestações da pele relacionadas com tuberculose, dermatite perioral, atrofia da pele, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgaris, acne rosácea, rosácea, úlceras e feridas (ver secção 4.4)

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Efeitos no sistema endócrino

O Daivobet gel contém um esteroide potente do grupo III e deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteroides. As reações adversas encontradas relacionadas com o tratamento corticosteroide sistémico, tais como a supressão adrenocortical ou impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus, poderão também ocorrer durante o tratamento corticosteroide tópico devido à absorção sistémica. A aplicação sob pensos oclusivos deve ser evitada, uma vez que aumenta a absorção sistémica de corticosteroides. A aplicação em áreas extensas de pele lesada, membranas mucosas ou em pregas cutâneas deve ser evitada, uma vez que aumenta a absorção sistémica dos corticosteroides (ver secção 4.8).

Num estudo realizado em doentes com extensa psoríase do couro cabeludo e do corpo em que se utilizou uma combinação de doses elevadas de Daivobet gel (aplicação no couro cabeludo)

e doses elevadas de Daivobet pomada (aplicação no corpo), 5 dos 32 doentes demonstraram uma diminuição dos limites na resposta do cortisol à hormona adrenocorticotrópica (ACTH) após 4 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

#### Efeitos no metabolismo do cálcio

Devido ao conteúdo em calcipotriol, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. O cálcio sérico normaliza com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações relativas à utilização do calcipotriol são adotadas.

O tratamento de mais de 30% da superfície corporal deve ser evitado (ver secção 4.2).

#### Reações adversas locais

O Daivobet contém um esteroide potente do grupo III pelo que deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteróides na mesma área.

A pele do rosto e genitais é muito sensível aos corticosteroides. Este medicamento não deve ser utilizado nestas áreas.

O doente deve ser instruído no sentido da correcta utilização do medicamento de forma a evitar a aplicação e transferência acidental para o rosto, boca e olhos. As mãos devem ser lavadas após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas.

#### Infeções concomitantes da pele

Quando as lesões se tornam secundariamente infetadas, devem ser tratadas por meio de terapêutica antimicrobiana. Contudo, se a infeção piorar, o tratamento com corticosteroides deve ser interrompido (ver secção 4.3).

#### Interrupção do tratamento

Quando se trata a psoríase com corticosteroides tópicos poderá existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebound quando o tratamento for interrompido. Desta forma, a supervisão médica deverá continuar no período pós-tratamento.

#### Uso prolongado

No tratamento de longo prazo com corticosteroides existe um risco acrescido de reações adversas locais e sistémicas. O tratamento deverá ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteroides (ver secção 4.8).

#### Utilização não avaliada

Não existe experiência com o uso de Daivobet em psoríase guttata.

#### Tratamento concomitante e exposição a UV

O Daivobet pomada para lesões psoriáticas no corpo tem sido utilizado em combinação com o Daivobet gel para lesões psoriáticas no couro cabeludo, mas a experiência é limitada na combinação de Daivobet com outros produtos anti-psoriáticos tópicos na mesma área de tratamento, com outros medicamentos anti-psoriáticos administrados sistemicamente ou com fototerapia.

Durante o tratamento com Daivobet recomenda-se que os médicos aconselhem os doentes a limitar ou evitar a exposição excessiva a luz natural ou artificial. O calcipotriol tópico só deve ser usado concomitantemente à exposição a raios UV se o médico e o doente considerarem que os potenciais benefícios compensam os potenciais riscos (ver secção 5.3).

#### Reações adversas aos excipientes

O Daivobet gel contém butil-hidroxitolueno (E321) como excipiente, o qual pode causar reações cutâneas locais (ex: dermatite de contacto), ou irritação ocular e das membranas mucosas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Daivobet.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glucocorticoides demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3), mas alguns estudos epidemiológicos (menos de 300 resultados de gravidez) não revelaram anomalias congénitas em crianças nascidas de mulheres tratadas com corticosteroides durante a gravidez. O potencial risco em humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, o Daivobet deve apenas ser utilizado quando o potencial benefício justifique o potencial risco.

##### Amamentação

A betametasona passa para o leite materno, no entanto sob doses terapêuticas o risco de uma reação adversa no lactente parece improvável. Não existem dados sobre a excreção do calcipotriol no leite materno. Deverá ser encarada com precaução a prescrição de Daivobet a mulheres que estão a amamentar. A doente deve ser alertada para a não aplicação de Daivobet no peito enquanto estiver a amamentar.

##### Fertilidade

Estudos em ratos, com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona, demonstraram não haver compromisso da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Daivobet não tem qualquer influência ou essa influência é insignificante na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos Indesejáveis

A estimativa da frequência de reações adversas baseia-se numa análise de dados de estudos clínicos, incluindo estudos de segurança pós-autorização e notificação espontânea.

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é prurido.

As reações adversas encontram-se enumeradas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e as reações adversas individuais estão listadas começando pelas mais frequentemente relatadas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

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

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	
Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Infeção cutânea* Foliculite
Doenças do sistema imunitário	

Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Hipersensibilidade
Afeções oculares	
Pouco frequentes $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Irritação ocular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Prurido
Pouco frequentes $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Exacerbação da psoríase Dermatite Eritema Erupção cutânea** Acne Sensação de queimadura na pele Irritação cutânea Pele seca
Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Estrias cutâneas Esfoliação cutânea
Desconhecidas	Alterações na cor do cabelo***
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Dor no local de aplicação****
Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Efeito rebound

\* Foram relatadas infeções cutâneas, incluindo infeções cutâneas bacterianas, fúngicas e virais.

\*\* Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como erupção cutânea eritematosa e pustular.

\*\*\* Foi relatada descoloração transitória do cabelo no local de aplicação no couro cabeludo, originando uma cor amarelada em cabelo branco ou grisalho.

\*\*\*\* Ardor no local de aplicação está incluído na dor no local de aplicação.

Considera-se que as seguintes reações adversas estão relacionadas com as classes farmacológicas do calcipotriol e betametasona, respetivamente:

#### Calcipotriol

As reações adversas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, erupção cutânea, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e hipersensibilidade, incluindo casos raros de angioedema e edema facial.

Os efeitos sistémicos após a utilização tópica podem aparecer muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria (ver secção 4.4).

#### Betametasona (sob a forma de dipropionato)

Podem ocorrer reações locais após o uso tópico, especialmente durante aplicação prolongada, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite de contacto alérgica, despigmentação e mília coloidal.

No tratamento da psoríase com corticosteróides tópicos pode existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada.

As reações sistémicas devido à utilização tópica de corticosteróides são raras em adultos, contudo podem ser graves. Pode ocorrer supressão da glândula suprarrenal, cataratas, infeções, impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular, especialmente após tratamento prolongado. As reações sistémicas ocorrem mais

frequentemente quando Daivobet é aplicado sob oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes extensões e durante tratamento prolongado (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Não foram observados novos eventos adversos nem novas reações adversas em 109 adolescentes, com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos de idade, com psoríase do couro cabeludo e tratados com Daivobet gel durante 8 semanas. No entanto, devido à dimensão dos estudos não podem ser retiradas conclusões relativamente ao perfil de segurança do Daivobet gel em adolescentes, em comparação com adultos. Ver secção 5.1.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

O uso de uma dose superior à recomendada pode provocar o aumento do cálcio sérico, o qual diminui quando o tratamento é interrompido. Os sintomas de hipercalcemia incluem poliúria, obstipação, fraqueza muscular, desorientação e coma.

O uso excessivo e prolongado de corticosteroides tópicos pode suprimir as funções das glândulas suprarrenais e pituitária resultando em insuficiência adrenal secundária que geralmente é reversível. Nestes casos é indicado o tratamento sintomático.

Em caso de toxicidade crónica o tratamento com corticosteroides deve ser interrompido gradualmente.

Foi relatado que, devido a uma má utilização, um doente com uma psoríase eritrodérmica extensa tratado com 240 g de Daivobet pomada semanalmente (correspondente a uma dose diária de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (a dose máxima diária recomendada é de 15 g), desenvolveu síndrome de Cushing durante o tratamento e, depois, psoríase pustulosa após a interrupção abrupta do tratamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Antipsoriáticos. 13.3.1 – Medicamentos Usados em Afeções Cutâneas. Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos. De aplicação tópica.  
Código ATC: D05AX52.

O calcipotriol é um análogo da vitamina D. Dados *in vitro* sugerem que o calcipotriol induz a diferenciação e suprime a proliferação dos queratinócitos. Este efeito é considerado a base do seu efeito sobre a psoríase.

Tal como os outros corticosteroides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades anti-inflamatórias, anti-pruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras, sem no entanto curar a patologia subjacente. Através da oclusão o efeito pode ser potenciado devido ao aumento da penetração no estrato córneo. A incidência de acontecimentos adversos aumentará por este motivo. O mecanismo da atividade anti-inflamatória dos esteroides tópicos, em geral, é pouco claro.

A resposta suprarrenal à ACTH foi determinada através da medição dos níveis de cortisol em doentes com psoríase extensa do couro cabeludo e do corpo, usando uma combinação de Daivobet gel e Daivobet pomada até 106 g por semana. Uma diminuição dos limites da resposta do cortisol à ACTH após 30 minutos foi observada em 5 de 32 doentes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 doentes (18,2%) que continuaram o tratamento até às 8 semanas. Em todos os casos, os níveis de cortisol eram normais aos 60 minutos após a resposta da ACTH. Não se observaram alterações do metabolismo do cálcio nestes doentes. Assim, relativamente à supressão do eixo HPA, este estudo mostra alguma evidência que doses muito elevadas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

A eficácia da utilização de Daivobet gel uma vez por dia foi investigada em dois estudos randomizados, duplamente cegos, de 8 semanas, que incluíram um total de mais de 2.900 doentes com psoríase do couro cabeludo de gravidade pelo menos ligeira, de acordo com a Avaliação Global do Investigador sobre a gravidade da doença (IGA). Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo do gel, calcipotriol no veículo do gel e (num dos estudos) o veículo do gel isoladamente, todos utilizados uma vez por dia. Os resultados para o critério de resposta primária (ausência de doença ou muito ligeira de acordo com o IGA na semana 8) demonstraram que o Daivobet gel é estatística e significativamente mais eficaz do que os comparadores. Os resultados para a rapidez no início de ação com base em dados semelhantes na semana 2 demonstraram também que Daivobet gel foi estatística e significativamente mais eficaz do que os comparadores.

% doentes com ausência de doença ou muito ligeira	Daivobet gel (n=1.108)	Dipropionato de betametasona (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Veículo do gel (n=136)
Semana 2	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
Semana 8	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estatística e significativamente menos eficaz do que Daivobet gel cutâneo (P<0,001)

A eficácia do uso de Daivobet gel uma vez ao dia em regiões do corpo que não o couro cabeludo foi investigada através de um estudo randomizado, duplamente cego, de 8 semanas, que incluiu 296 doentes com psoríase vulgaris de gravidade ligeira ou moderada, de acordo com o IGA. Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo do gel, calcipotriol no veículo do gel e o veículo do gel isoladamente, todos utilizados uma vez por dia. Os resultados para o critério de resposta primária para controlo da doença de acordo com o IGA foram avaliados nas semanas 4 e 8. O controlo da doença foi definido como “ausência de doença” ou “muito ligeira” para doentes com psoríase de gravidade moderada no início do estudo, ou “ausência de doença” para doentes com psoríase de gravidade ligeira no início do estudo. As percentagens de alteração no índice de Gravidade e Área afetada pela Psoríase (PASI), desde o início do estudo até à semana 4 ou à semana 8, foram consideradas critérios de resposta secundária.

% doentes com doença controlada	Daivobet gel (n=126)	Dipropionato de betametasona (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Veículo do gel (n=35)
Semana 4	20,6%	10,3% <sup>1</sup>	4,5% <sup>1</sup>	2,9% <sup>1</sup>

Semana 8	31,7%	19,1% <sup>1</sup>	13,4% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>
----------	-------	--------------------	--------------------	-------------------

<sup>1</sup> Estatística e significativamente menos eficaz do que Daivobet gel cutâneo (P<0,05)

Percentagem de redução no PASI (SD)	Daivobet gel (n=126)	Dipropionato de betametasona (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Veículo do gel (n=35)
Semana 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
Semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estatística e significativamente menos eficaz do que Daivobet gel cutâneo (P<0,05)

Outro estudo clínico randomizado, cego para o investigador que incluiu 312 doentes com psoríase do couro cabeludo de gravidade pelo menos moderada de acordo com o IGA, investigou a utilização de Daivobet gel uma vez por dia comparado com Daivonex solução cutânea duas vezes por dia durante 8 semanas. Os resultados do critério de resposta primária (ausência de doença ou muito ligeira de acordo com o IGA na semana 8) demonstraram que Daivobet gel foi estatística e significativamente mais eficaz do que Daivonex solução cutânea (para o couro cabeludo).

% doentes com ausência de doença ou muito ligeira	Daivobet gel (n=207)	Daivonex solução cutânea (n=105)
Semana 8	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estatística e significativamente menos eficaz do que Daivobet gel cutâneo (P<0,001)

Um estudo clínico de longo prazo, randomizado, duplamente cego, que incluiu 873 doentes com psoríase no couro cabeludo de gravidade pelo menos moderada (de acordo com o IGA) investigou a utilização de Daivobet gel comparado com calcipotriol no veículo do gel. Ambos os tratamentos foram aplicados uma vez por dia, alternadamente conforme as necessidades, durante 52 semanas. Acontecimentos adversos possivelmente relacionados com o uso prolongado de corticosteroides no couro cabeludo, foram identificados por um painel independente e cego de dermatologistas. Não existiu qualquer diferença nas percentagens de doentes que sentiram esses acontecimentos adversos entre os grupos de tratamento (2,6% no grupo do Daivobet gel e 3,0% no grupo do calcipotriol; P=0,73). Não foram relatados quaisquer casos de atrofia da pele.

#### População pediátrica

Foram investigados os efeitos no metabolismo do cálcio em dois estudos não controlados de 8 semanas, onde foram incluídos 109 adolescentes, com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos de idade, com psoríase no couro cabeludo e que utilizaram até 69 g de Daivobet gel por semana. Não foram reportados casos de hipercalcémia nem alterações clinicamente relevantes no cálcio urinário. A resposta suprarrenal à ACTH foi medida em 30 doentes; um doente revelou diminuição da resposta do cortisol à ACTH após 4 semanas de tratamento, tendo sido ligeira, sem manifestações clínicas e reversível.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição sistémica ao calcipotriol e ao dipropionato de betametasona do Daivobet gel aplicado topicamente é comparável ao Daivobet pomada em ratos e porquinhos-da-índia. Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistémica do calcipotriol e betametasona da formulação do Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicada em pele normal (625 cm<sup>2</sup>) durante 12 horas. A aplicação em placas de psoríase e sob

pensos oclusivos poderá aumentar a absorção de corticosteroides tópicos. A absorção através de pele danificada é de aproximadamente 24%.

Após a exposição sistêmica, ambas as substâncias ativas - calcipotriol e dipropionato de betametasona - são rápida e extensamente metabolizadas. A ligação às proteínas é de aproximadamente 64%. A semi-vida de eliminação plasmática após administração intravenosa é de 5-6 horas. Devido à formação de depósitos na pele, a eliminação após aplicação dérmica ocorre durante dias. A betametasona é metabolizada especialmente no fígado, mas também nos rins em glucoronido e ésteres de sulfato. A principal via de eliminação do calcipotriol é a via fecal (ratos e porquinhos da índia) e para o dipropionato de betametasona é a via urinária (ratos e ratinhos). Estudos de distribuição tissular em ratos com calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, respetivamente, mostraram que os rins e o fígado apresentavam os níveis mais altos de radioatividade.

O calcipotriol e o dipropionato de betametasona ficaram abaixo do limite inferior de quantificação em todas as amostras sanguíneas de 34 doentes tratados durante 4 ou 8 semanas com Daivobet gel e Daivobet pomada para a psoríase extensa no corpo e couro cabeludo. Um metabolito de calcipotriol e um metabolito de dipropionato de betametasona foram quantificáveis em alguns dos doentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos com corticosteroides em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (fenda palatina, malformações esqueléticas). Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos após a administração oral de longa duração de corticosteroides verificou-se o prolongamento da gestação tendo sido detetada a ocorrência de partos prolongados e difíceis. Além disso, observou-se a redução da sobrevivência das crias, bem como redução ou aumento do peso corporal. Não se verificou o compromisso da fertilidade. A relevância para seres humanos é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica com calcipotriol em ratinhos e um estudo de carcinogenicidade oral em ratos revelaram não haver risco especial para os humanos.

Estudos de foto(co)carcinogenicidade em ratinhos sugerem que o calcipotriol pode potenciar o efeito dos raios UV na indução de tumores cutâneos.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica em ratinhos e um estudo de carcinogenicidade oral em ratos revelaram não haver risco especial do dipropionato de betametasona para os humanos. Não foi efetuado nenhum estudo de fotocarcinogenicidade com dipropionato de betametasona.

Em estudos de tolerabilidade local em coelhos, Daivobet gel causou irritação ligeira a moderada da pele e pequena irritação transitória dos olhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Parafina líquida  
Éter polioxipropileno-11-estearílico  
Óleo de rícino, hidrogenado  
Butil-hidroxitolueno (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocoferol

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Frasco: Após primeira abertura da embalagem: 3 meses.

Aplicador: Após primeira abertura: 6 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não refrigerar.

Frasco: Manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos: Frascos de polietileno de alta densidade com aplicador em polietileno de baixa densidade e fecho com rosca de polietileno de alta densidade. Os frascos estão acondicionados em embalagens de cartão.

Tamanho das embalagens: 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g e 3 x 60 g.

Aplicador: O Aplicador consiste num frasco de polipropileno (com um êmbolo de polietileno de alta densidade e uma tampa de rosca), uma cabeça do aplicador (invólucro exterior de polipropileno, patilha de polioximetileno e bocal de elastómero termoplástico) e uma tampa de polipropileno. O frasco, cabeça do aplicador e tampa são encaixados antes da utilização.

O(s) frasco(s), cabeça(s) do aplicador e tampa(s) estão contidos numa cartonagem.

Tamanho das embalagens: 60 g (equivalente a 68 ml) e 2 x 60 g (equivalente a 2 x 68 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 5146402 - 1 unidade(s) - 30 g, 50 microgramas/0,5 mg/g, frasco de HDPE

N.º de registo: 5146410 - 1 unidade(s) - 60 g, 50 microgramas/0,5 mg/g, frasco de HDPE

N.º de registo: 5652904 - 1 unidade(s) - 60 g, 50 microgramas/0,5 mg/g, cartucho

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO /RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DE MERCADO**

20 outubro 2008

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do INFARMED, I.P..