

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)  
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS  
ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Bélgica	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Bélgica	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Bulgária	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Chipre	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
República Checa	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Dinamarca	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Dinamarca	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Estónia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Finlândia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Finlândia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
França	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	DAIVOBET 50 microgrammes/0, 5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Alemanha	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Alemanha	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Grécia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Grécia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Hungria	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Islândia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 míkrogrömm/0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Islândia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 míkrog/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Irlanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Irlanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Itália	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Itália	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Letónia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Lituânia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Luxemburgo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Luxemburgo	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Malta	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Holanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg /g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Holanda	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Noruega	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Noruega	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Polónia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo



<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Roménia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Eslovénia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Espanha	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Espanha	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Suécia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo

<b><u>Estado-membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Suécia	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Reino Unido	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Uso cutâneo
Reino Unido	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pomada	Uso cutâneo

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos**

## **Conclusões científicas**

### ***Resumo da avaliação científica do Daivobet e nomes associados (ver Anexo I)***

Daivobet pomada é um medicamento combinado que contém o análogo da vitamina D calcipotriol monohidrato e dipropionato de betametasona.

O Daivobet gel é uma formulação diferente que contém as mesmas substâncias activas nas mesmas concentrações que o Daivobet pomada.

O objectivo do presente procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º é a harmonização do RCM, em todos os Estados-membros da UE, para o Daivobet pomada, autorizado através de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) e procedimentos de autorização nacionais. Além disso, o Daivobet gel é uma extensão do Daivobet pomada, e existiam algumas diferenças a nível dos RCM.

### **DAIVOBET POMADA**

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

A indicação mais actual nos Estados-Membros (EM) era *“tratamento da psoríase vulgaris” e, em dois outros EM, a indicação era “tratamento combinado da psoríase”*.

O titular da AIM propôs como texto harmonizado para a pomada a seguinte redacção: *“Tratamento tópico da psoríase vulgaris de placas estáveis com resposta a terapêutica tópica”*. Este texto descreve com precisão os indivíduos incluídos nos estudos clínicos submetidos para apoiar a eficácia e segurança do Daivobet pomada. Estes estudos foram o MCB 9802 INT e o MCB 9904 INT. Os doentes incluídos nos estudos tinham de apresentar *“psoríase vulgaris com resposta a terapêutica tópica”*, tendo sido excluídos os indivíduos que necessitavam de tratamento *antipsoriático* sistémico ou fototerapia. Os doentes com psoríase instável (eritrodérmica, exfoliativa ou pustular) foram excluídos.

O CHMP aprovou estas alterações, dado que melhoram a definição da população-alvo e reflectem os dados apresentados para apoiar as indicações. No entanto, por forma a respeitar a mais recente versão das directrizes sobre RCM, a indicação foi alterada para incluir os *adultos* como população a que o tratamento se destina.

Em conclusão, o CHMP aprovou a seguinte redacção para esta secção:

RCM do Daivobet pomada: *“Tratamento tópico da psoríase vulgaris de placas estáveis com resposta a terapêutica tópica em adultos”*.

RCM do Daivobet gel: *“Tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo em adultos. Tratamento tópico da psoríase vulgaris de placas, ligeira a moderada, não no couro cabeludo, em adultos”*.

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

A redacção dos RCM nacionais estava em grande medida reflectida no RCM do PRM.

Três RCM dos EM afirmavam: *“existe experiência de ciclos de tratamento repetidos com Daivobet durante até 52 semanas”*, *facto apoiado pelo estudo* MCB 0102 INT. O titular da AIM propôs a eliminação desta frase. No entanto, o CHMP considerou útil a inclusão desta informação no RCM harmonizado.

No RCM de um EM não estava incluída a informação de que, após um período de 4 semanas, o tratamento repetido com Daivobet pomada pode ser iniciado sob supervisão médica. A eficácia e segurança de Daivobet pomada foi investigada em períodos superiores a 4 semanas no estudo MCB 0102 INT. Muitos doentes que apresentam uma boa resposta ao tratamento com Daivobet pomada durante o período de tratamento recomendado de 4 semanas, continuam a necessitar de tratamento repetido para o controlo de longo prazo da sua psoríase. No estudo MCB 0102 INT, observou-se uma tendência de maior eficácia e uma incidência mais reduzida de eventos adversos notificados em doentes que continuaram com o tratamento com Daivobet pomada, aplicado quando necessário, em comparação com doentes que mudaram para outros tratamentos.

A afirmação “Após este período, o tratamento repetido com Daivobet pomada pode ser iniciado sob supervisão médica” foi considerada pouco clara pelo CHMP, dado que o tratamento com Daivobet é presumivelmente iniciado por um médico e é, presumivelmente, monitorizado. O titular da AIM aceitou a recomendação de reformulação da redacção da secção 4.2, tendo o CHMP aprovado a redacção proposta: “Caso seja necessário continuar ou reiniciar o tratamento após este período, o tratamento deve ser prosseguido após revisão por um médico e sob supervisão médica regular”.

No RCM de um EM, não existiam recomendações quanto à dose diária máxima (15 g) nem à percentagem de área de superfície corporal a ser tratada (30 %). Por conseguinte, propôs-se a adição das frases “a dose diária máxima não deve exceder 15 g, a dose semanal máxima não deve exceder 100 g” e “a área de superfície corporal tratada com medicamentos que contenham calcipotriol não deverá exceder 30 %”. Estas restrições foram introduzidas para evitar a exposição excessiva ao calcipotriol e a possibilidade de eventos adversos relacionados com a vitamina D (p. ex. hipercalcemia). Foram comunicados eventos adversos relacionados com a vitamina D em resultado de uma sobre-exposição ao calcipotriol nalguns casos da literatura.

O CHMP comentou que, conforme sugerido na redacção do titular da AIM, um doente que utilize a dose diária máxima de 15 g irá exceder a dose semanal máxima de 100 g, atingindo os 105 g. O titular da AIM respondeu a este comentário afirmando que alguns doentes poderão necessitar de uma dose diária de 15 g durante os primeiros dias de tratamento, mas que, dado que a eficácia durante a primeira semana de tratamento é elevada, é razoável esperar que os doentes apliquem menos tratamento no final da semana, à medida que as lesões de psoríase diminuem em tamanho e gravidade. O CHMP propôs que o titular da AIM omitisse a dose semanal, tendo aprovado a redacção: “Durante a utilização de medicamentos que contenham calcipotriol, a dose diária máxima não deve exceder 15 g”.

No que se refere ao risco de um efeito *rebound* referido na secção 4.4, o CHMP questionou se existem evidências de que a redução progressiva da dose reduz a probabilidade deste efeito. O risco de um efeito *rebound* foi incluído no RCM com base em dados de utilização pós-comercialização. Estes dados não contêm quaisquer evidências de que a redução progressiva da dose de Daivobet pomada possa diminuir o risco de efeitos *rebound*. Por conseguinte, não foi possível acrescentar frases adicionais à afirmação contida na secção 4.4.

O CHMP concluiu que o titular da AIM justificou a não adição de afirmações específicas sobre *rebound* ou atrofia, tendo fornecido toda a informação solicitada.

A informação sobre utilização em crianças foi actualizada pelo titular da AIM, em conformidade com as directrizes relativas à revisão da qualidade linguística dos documentos. A afirmação “crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade” foi simplificada para “crianças com menos de 18 anos de idade”.

### **Secção 4.3 - Contra-indicações**

O titular da AIM propôs uma redacção de acordo com os RCM do PRM, a qual já reflectia substancialmente a redacção dos RCM de vários EM.

Em três EM, a redacção relacionada com as contra-indicações referentes aos corticosteróides era mais geral do que no RCM do PRM. Por conseguinte, o titular da AIM propôs um texto mais específico respeitante aos efeitos cutâneos conhecidos do dipropionato de betametasona. O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM e com a adição de mais pormenores relativos a situações em que os esteróides não devem ser utilizados, tendo aprovado o seguinte: “*Devido à presença do corticosteróide, o Daivobet pomada está contra-indicado nas seguintes patologias: lesões da pele originadas por vírus (p. ex. herpes ou varicela), infecção cutânea por fungos ou bactérias, infecções por parasitas, manifestações da pele relacionadas com tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, atrofia da pele, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgaris, acne rosácea, rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital*”.

Dado que não existe informação documentada sobre a segurança e eficácia de Daivobet pomada na psoríase guttata, eritrodérmica, exfoliativa e pustular, nem sobre doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves, o titular da AIM propôs que Daivobet fosse contra-indicado nestes casos, com base na sua exclusão do programa de ensaios clínicos.

O CHMP notou que as contra-indicações relativas à psoríase eritrodérmica, exfoliativa e pustular se baseiam no risco médico de utilização nestas patologias, sendo, por conseguinte, consideradas contra-indicações absolutas.

Em relação à contra-indicação de psoríase guttata, esta foi igualmente incluída no RCM com base na sua exclusão do programa de ensaios clínicos. O titular da AIM concordou, no entanto, que esta não é uma contra-indicação absoluta, tendo proposto movê-la para a secção 4.4. O CHMP concordou com esta proposta.

No que respeita à contra-indicação em doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves, o titular da AIM clarificou que a contra-indicação foi incluída no RCM com base na sua exclusão do programa de ensaios clínicos; não sendo uma contra-indicação absoluta, a informação foi retirada da secção 4.3, tendo-se adicionado a seguinte redacção à secção 4.2: “*A segurança e eficácia de Daivobet pomada em doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves não foi avaliada*”. O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM para a redacção harmonizada.

No RCM de um EM, existia a contra-indicação relativa a doentes com distúrbios do metabolismo do cálcio. A contra-indicação referente a doentes com distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio pareceu apropriada ao CHMP, que aprovou o seguinte: “*Daivobet pomada está contra-indicado em doentes com distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio devido ao seu constituinte calcipotriol*”.

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

O titular da AIM propôs um texto harmonizado redigido em conformidade com o texto utilizado no PRM, com algumas alterações. A ordem da informação foi alterada e reformulada de modo a ficar em conformidade com a informação do RCM para o Daivobet gel: a palavra “*forte*” foi eliminada da definição do dipropionato de betametasona, que é classificado como um esteróide potente do grupo III. No que se refere às precauções relacionadas com a utilização na pele do rosto e genitais, a frase “*o tratamento de longo prazo destas partes do corpo deve ser evitado*” foi retirada devido ao risco elevado de reacções adversas sistémicas e locais.

#### **Reacções adversas locais**

Em vários RCM de EM, a advertência relativa à utilização na pele do rosto referia “*a pomada não pode/deve ser utilizada na pele do rosto*” em vez de “*evitar a aplicação*”. Além disso, em quatro EM, o

texto “*A pele do rosto e genitais é muito sensível a corticosteróides. Estas áreas só devem ser tratadas com os corticosteróides mais fracos*” estava apenas parcialmente incluída ou estava omissa no RCM. Devido ao fino estrato córneo da face e dos genitais, estas zonas são particularmente susceptíveis aos efeitos adversos locais e sistémicos dos corticosteróides. O CHMP determinou que não existe uma afirmação clara de que este medicamento não deve ser utilizado nessas áreas e aprovou a seguinte redacção harmonizada: “*A pele do rosto e genitais é muito sensível a corticosteróides. O medicamento não deve ser utilizado nestas áreas*”.

#### Efeitos sobre o metabolismo do cálcio

Em vários EM, a afirmação “*deve ser evitado o tratamento de mais do que 30 % da superfície corporal*” não se encontrava incluída no RCM, tendo o titular da AIM proposto que fosse incluída na secção 4.4. Tendo em consideração que a hipercalcemia resultante de sobre-exposição ao calcipotriol foi notificada em alguns casos da literatura, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM e adicionou uma referência cruzada à secção 4.2.

#### Infecções da pele concomitantes

Em dois EM, o texto “*Quando as lesões se tornam secundariamente infectadas devem ser tratadas por meio de terapia antimicrobiana. Contudo, quando a infecção piora, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido*” não estava incluído no RCM. A infecção secundária é um efeito adverso local documentado do tratamento com corticosteróides tópicos. O CHMP aceitou a inclusão da redacção acima referida no texto harmonizado.

#### Descontinuação do tratamento e utilização a longo prazo

Num EM, não existiam referências a efeitos *rebound* na sequência da descontinuação do tratamento com corticosteróides.

O risco de *rebound* está bem documentado e as normas orientadoras da UE sobre a investigação de medicamentos para utilização na psoríase recomendam a investigação do efeito *rebound*.

No RCM do mesmo EM, não se mencionava igualmente o risco aumentado de efeitos indesejáveis locais e sistémicos dos corticosteróides no âmbito da utilização de longo prazo que podem conduzir a eventos adversos sistémicos bem conhecidos e documentados.

O CHMP aprovou a referência a estas advertências.

#### Utilizações não avaliadas

Em três EM, existia a advertência “*devido a falta de experiência, são necessárias precauções adicionais no caso de doenças graves do fígado ou dos rins*”. A referência a doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves foi retirada desta secção e incluída na secção 4.2.

#### Utilização concomitante com outros medicamentos e exposição a radiação UV

O titular da AIM propôs a eliminação da palavra *local* da redacção seguinte: “*Não existe experiência de utilização concomitante de outros produtos antipsoriáticos administrados local ou sistemicamente ou com fototerapia*”.

O estudo MBL 0404 FR, conduzido para o desenvolvimento de Daivobet gel, investigou a resposta das supra-renais à hormona adrenocorticotrópica (ACTH), tendo os resultados sido incluídos no RCM aprovado para o Daivobet gel. O estudo MBL 0404 FR investigou ainda os efeitos sistémicos da utilização concomitante de Daivobet gel (utilizado no couro cabeludo) e Daivobet pomada (utilizado no corpo) em doentes com psoríase vulgaris nessas áreas. Os doentes com psoríase vulgaris apresentam frequentemente lesões no couro cabeludo, para além das lesões corporais. Outros estudos foram submetidos para apoiar a segurança e eficácia de Daivobet pomada no corpo (MCB 9802 INT e MCB 9904 INT); os doentes destes estudos puderam usar outros medicamentos tópicos para a psoríase do couro cabeludo. O titular da AIM propôs a adição de alguma informação detalhada destes estudos no RCM harmonizado.

O CHMP considerou aceitável que, nos estudos efectuados para apoiar as formulações em gel e pomada, a medicação concomitante para tratar a psoríase do corpo e do couro cabeludo, respectivamente, fosse permitida. Durante a avaliação do gel e da psoríase do couro cabeludo, outros tratamentos foram permitidos para o tratamento da psoríase do corpo. Durante a avaliação da pomada e do corpo, foram permitidos outros tratamentos para o rosto e o couro cabeludo.

Aparentemente, não há experiência da utilização combinada de Daivobet e outros tratamentos tópicos no mesmo local, pelo que o CHMP aprovou a seguinte frase: *“Não existe experiência de utilização deste produto no couro cabeludo. Daivobet pomada para lesões de psoríase no corpo foi utilizado em associação com Daivobet gel para lesões de psoríase no couro cabeludo. Contudo, não existe experiência de utilização concomitante de Daivobet com outros produtos antipsoriáticos tópicos aplicados na mesma área de tratamento, outros medicamentos antipsoriáticos administrados sistemicamente ou com fototerapia”*.

Num EM, o texto *“Durante o tratamento com Daivobet pomada recomenda-se aos médicos que avisem os doentes no sentido de limitar ou evitar a exposição excessiva tanto à luz natural como artificial. O calcipotriol tópico deve ser usado com radiação UV apenas se o médico e o doente considerarem que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos (cf. secção 5.3)”* não se encontrava incluído no RCM. Esta recomendação baseia-se em dados de foto(co)carcinogenicidade não clínicos. Com base nos dados de pós-comercialização, a utilização padrão de calcipotriol seguida por exposição média e padrão a radiação UV não parece implicar qualquer risco especial para os doentes que utilizem calcipotriol. O CHMP considerou que esta recomendação no RCM harmonizado era adequada e relevante.

#### **Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

A redacção nos RCM nacionais de vários EM reflectia em grande medida a redacção utilizada no RCM do PRM.

O CHMP aprovou o texto harmonizado nesta secção.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O titular da AIM propôs um texto harmonizado redigido em conformidade com o texto utilizado no PRM, com algumas alterações.

O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM no que respeita à adição do efeito *rebound*, conforme referido na secção 4.4, tendo aprovado o seguinte: *“Foi comunicada a existência de um efeito rebound depois de terminado o tratamento, porém, a frequência deste efeito não é conhecida”*.

O texto *“impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus”* foi também aprovado pelo CHMP como efeito indesejável do dipropionato de betametasona, em conformidade com a referência cruzada da secção 4.4.

Num RCM, os efeitos indesejáveis não se encontravam apresentados de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA, conforme recomendado na norma orientadora da UE relativa aos RCM. Por fim, a possibilidade de efeitos sistémicos mais frequentes *“sob oclusão”* não se encontrava mencionada. *“A penetração através do estrato córneo é aumentada sob oclusão”* foi também adicionado, de modo a alertar os médicos em relação a esta possibilidade.

Um RCM não incluía: *“Com base nos dados de ensaios clínicos e uso pós-comercialização, os efeitos indesejáveis frequentes são: prurido, rash e sensação de queimadura. Os efeitos pouco frequentes são dor ou irritação cutânea, dermatite, eritema, exacerbação da psoríase, foliculite e alterações da pigmentação no local da aplicação. A psoríase pustular é um efeito indesejável raro”*. O titular da AIM considerava



que a adição desta informação poderia proporcionar ao médico um útil resumo da derivação dos dados nesta secção, bem como dos efeitos indesejáveis mais raros do Daivobet pomada. O CHMP notou que as alterações propostas pelo titular da AIM reflectem a experiência de segurança actual.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

A redacção nos RCM nacionais de vários EM reflectia em grande medida a redacção utilizada no PRM. Em dois EM, o RCM não incluía informação sobre notificações espontâneas de sobredosagem com Daivobet pomada. O titular da AIM considerou útil a inclusão do seguinte: *“Foi relatada uma má utilização num doente com uma psoríase eritrodérmica extensa tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (correspondendo a uma dose diária de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (a dose diária máxima recomendada é 15 g) desenvolvendo a síndrome de Cushing e psoríase pustular após a paragem abrupta do tratamento”*.

O CHMP considerou a adição de informação sobre má utilização de Daivobet útil e apropriada, e as outras alterações foram consideradas aceitáveis.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

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.

A redacção nos RCM nacionais de vários EM reflectia em grande medida a redacção utilizada no RCM do PRM.

Em alguns EM, o dipropionato de betametasona encontra-se descrito como um *“glucocorticóide que apresenta as características gerais dos corticosteróides”*. Esta descrição é mais geral que no RCM do PRM: *“Tal como os outros corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades anti-inflamatórias, anti-pruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras, sem no entanto curar a patologia subjacente”*. A adopção do texto proposto daria aos médicos informação suplementar útil em relação às acções específicas do componente corticosteróide do Daivobet pomada. O grupo farmacoterapêutico *“Tal como os outros corticosteróides tópicos”* foi também adicionado. Este está em conformidade com o RCM do Daivobet gel aprovado por Procedimento Descentralizado (PD).

O CHMP solicitou ao titular da AIM que clarificasse os eventos adversos preocupantes possivelmente relacionados com a utilização de longo prazo de corticosteróides. O titular da AIM propôs a seguinte alteração na secção 5.1: *“Um estudo de segurança realizado em 634 doentes psoriáticos avaliou vários tratamentos repetidos de Daivobet pomada, utilizando uma vez ao dia conforme requerido, isoladamente ou alternado com Daivonex, durante um máximo de 52 semanas, em comparação com Daivonex usado isoladamente durante 48 semanas após um tratamento inicial com Daivobet pomada. Foram relatadas reacções adversas por parte de 21,7 % dos doentes no grupo Daivobet pomada, 29,6 % no grupo Daivobet pomada/Daivonex alternados e 37,9 % no grupo Daivonex. As reacções adversas que foram relatadas por mais de 2 % dos doentes no grupo Daivobet pomada foram prurido (5,8 %) e psoríase (5,3 %). Foram comunicados eventos adversos preocupantes possivelmente relacionados com o uso prolongado de corticosteróides (p. ex. atrofia cutânea, foliculite, despigmentação, furúnculo e púrpura)*

por 4,8 % dos doentes no grupo Daivobet pomada, 2,8 % no grupo Daivobet pomada/Daivonex alternados e 2,9 % no grupo Daivonex”.

Tal como referido na secção 4.4, foi incluída a informação sobre os resultados de um estudo clínico, MBL 0404 FR, no qual foi determinada a resposta das supra-renais à hormona adrenocorticotrópica. Para melhorar a clareza, o CHMP aprovou o seguinte: *“A resposta das supra-renais à ACTH foi determinada através da medição dos níveis séricos de cortisol em doentes com psoríase extensa do couro cabeludo e do corpo que utilizavam até 106 g por semana de Daivobet gel e Daivobet pomada combinados. Foi observada uma redução ligeira na resposta do cortisol aos 30 minutos após o desafio da ACTH em 5 dos 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 séricos de cortisol eram normais 60 minutos após o desafio da ACTH. Não se observaram evidências de alterações do metabolismo do cálcio nestes doentes. Por conseguinte, em relação à supressão do HPA, este estudo demonstra alguma evidência de que doses muito elevadas de Daivobet gel e pomada poderão ter um efeito fraco sobre o eixo HPA”.*

## **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

**Texto proposto:** *Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistémica do calcipotriol e betametasona 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 corticosteróides tópicos.*

*Na sequência de uma exposição sistémica, ambos os ingredientes activos – calcipotriol e dipropionato de betametasona – são rápida e extensamente metabolizados. A principal via de excreção do calcipotriol são as fezes (ratos e porcos anões) e do dipropionato de betametasona a urina (ratos e ratinhos). Em ratos, os estudos de distribuição nos tecidos de calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, respectivamente, demonstraram que o rim e o fígado apresentavam os níveis mais elevados de radioactividade.*

Este texto proposto é idêntico ao RCM do PRM actual, com excepção do seguinte:

Tal como referido na secção 4.4, a informação sobre os resultados farmacocinéticos de um estudo clínico, MBL 0404 FR, foi incluída como se segue: *“O calcipotriol e o dipropionato de betametasona encontravam-se abaixo do limite inferior de quantificação em todas as amostras de sangue de 34 doentes tratados durante 4 ou 8 semanas com Daivobet gel e Daivobet pomada para psoríase extensa envolvendo o corpo e o couro cabeludo. Um metabolito do calcipotriol e um metabolito do dipropionato de betametasona atingiram níveis quantificáveis em alguns doentes”.*

A redacção dos RCM nacionais de diversos EM reflectia em grande medida o RCM do PRM.

Em três EM, o RCM era mais geral e não incluía os resultados de qualquer estudo. O texto proposto pelo titular da AIM proporciona ao médico informações mais específicas sobre os dados farmacocinéticos disponíveis.

Um RCM não incluía informação sobre a possibilidade do aumento da absorção de esteróides tópicos sob pensos oclusivos. A penetração através do estrato córneo é aumentada sob oclusão, pelo que a adição desta informação alertaria o médico acerca desta possibilidade.

O CHMP considerou a proposta do titular da AIM apropriada e aceitável e aprovou a redacção harmonizada desta secção.

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

O texto harmonizado proposto pelo titular da AIM estava de acordo com o RCM do PRM. No entanto, em vários Estados-Membros, um texto alternativo tinha sido incluído na sequência de procedimentos nacionais. Este texto fora proposto originalmente pelo titular da AIM como parte de um pedido de alteração de tipo II para actualização do RCM na sequência de resultados de dois estudos não clínicos, um estudo de carcinogenicidade e um estudo de foto(co)carcinogenicidade.

O CHMP notou que, de acordo com a Norma orientadora sobre resumos de características de medicamentos, os resultados dos testes não clínicos, do estudo de carcinogenicidade e do estudo de foto(co)carcinogenicidade devem ser descritos em afirmações breves e qualitativas.

O titular da AIM respondeu que preferia manter a descrição detalhada dos testes, dado que os seus resultados indicam uma redução do tempo necessário para que a radiação UV induza a formação de tumores na pele em ratinhos do sexo masculino. Não foram observadas reacções adversas comparáveis em estudos clínicos.

A informação foi, por conseguinte, considerada relevante para o prescritor, para o reconhecimento do perfil de segurança do Daivobet pomada e para apoiar medidas de precaução que se encontram incluídas noutras secções relevantes do RCM, tal como a secção 4.4.

O CHMP não considerou necessário apresentar os detalhes do estudo de fotocarcinogenicidade, tendo aprovado o seguinte: *"Estudos de foto(co)carcinogenicidade em ratinhos sugerem que o calcipotriol pode aumentar o efeito da radiação UV na indução de tumores cutâneos"*.

## DAIVOBET GEL

Não foram necessárias actualizações de maior ao RCM do Daivobet gel em conformidade com a adopção do RCM do Daivobet pomada (PRM).

### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O titular da AIM propôs um texto harmonizado em linha com o texto do RCM do PD, com algumas alterações. O texto “*impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus*” foi adicionado aos efeitos indesejáveis do dipropionato de betametasona, tal como já referido na secção 4.4 do RCM do PD. O CHMP considerou as alterações propostas apropriadas e aceitáveis.

### **Módulo de qualidade**

O módulo de qualidade para o Daivobet pomada foi igualmente avaliado e a sua harmonização foi aprovada pelo CHMP. A harmonização do módulo de qualidade foi solicitada pelo titular da AIM no início do presente procedimento de consulta.

## **Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo**

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Daivobet e nomes associados (ver Anexo I).

**ANEXO III**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida no momento da Decisão da Comissão**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do medicamento, conforme necessário. Por conseguinte, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto actual.**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg/g pomada  
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

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

Um grama de pomada contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pomada.

Cor esbranquiçada a amarela.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento tópico da psoríase vulgaris, em placas, estável com resposta a terapêutica tópica em adultos.

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

#### Posologia

O Daivobet pomada deve ser aplicado na área afectada uma vez por dia. O período recomendado para duração do tratamento é de 4 semanas. Existe experiência com ciclos de tratamento repetidos com Daivobet até 52 semanas. Se for necessário continuar ou recomeçar o tratamento após 4 semanas, 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 de superfície corporal tratada com um medicamento que contenha calcipotriol não deverá exceder 30% (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

##### *Disfunção renal e hepática*

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

#### População pediátrica

A segurança e eficácia do Daivobet pomada em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

O Daivobet pomada deverá ser aplicado na área afectada. De forma a alcançar o efeito óptimo, não é recomendado tomar banho imediatamente após a aplicação de Daivobet pomada.

### **4.3 Contra-indicações**



Hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias activas ou qualquer dos excipientes.

O Daivobet pomada está contra-indicado na psoríase eritrodérmica, exfoliativa e pustulosa.

Devido à presença do calcipotriol, Daivobet pomada está contra-indicado em doentes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, Daivobet pomada está contra-indicado nas seguintes situações: lesões da pele originadas por vírus (ex. herpes ou varicela), infecções da pele bacterianas ou fúngicas, infecções parasitárias, manifestações da pele relacionadas com tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, atrofia da pele, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgaris, acne rosácea, rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital.

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

##### Efeitos no sistema endócrino

O Daivobet pomada contém um esteróide potente do grupo III pelo que deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteróides. As reacções adversas encontradas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistémico, tais como a supressão adrenocortical ou impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus, poderão também ocorrer durante o tratamento corticosteróide tópico devido à absorção sistémica. A aplicação sob pensos oclusivos deve ser evitada, uma vez que, aumenta a absorção sistémica de corticosteróides. A aplicação em áreas extensas de pele fragilizada, membranas mucosas ou em pregas cutâneas deve ser evitada, uma vez que, aumenta a absorção sistémica dos corticosteróides (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 de Daivobet pomada, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações relativas à utilização do calcipotriol são adoptadas. Deve ser evitado o tratamento em mais de 30% da superfície corporal (ver secção 4.2).

##### Reacções adversas locais

A pele do rosto e genitais é muito sensível aos corticosteróides. 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 accidental para o rosto, boca e olhos. As mãos devem ser lavadas após cada aplicação para evitar a transferência accidental para estas áreas.

##### Infecções da pele concomitantes

Quando as lesões se tornam secundariamente infectadas devem ser tratadas por meio de terapêutica antimicrobiana. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

##### Interrupção do tratamento

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

#### Uso prolongado

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

#### Utilização não avaliada

Não existe experiência no uso de Daivobet pomada em psoríase guttata.

#### Tratamento concomitante e exposição a UV

Não existe experiência de utilização deste medicamento no couro cabeludo. O Daivobet pomada para lesões psoriáticas no corpo tem sido utilizado em combinação com o Daivobet gel para lesões psoriáticas no couro cabeludo, mas não existe experiência 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 pomada 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).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram realizados estudos de interacção.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet pomada em mulheres grávidas. Estudos em animais com glucocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3), mas alguns estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congénitas em crianças nascidas de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O potencial risco para seres humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, o Daivobet pomada 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 ocorrer uma reacção 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 pomada a mulheres que estão a amamentar. A doente deve ser alertada para a não aplicação de Daivobet pomada 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.

### **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

O programa de ensaios do Daivobet pomada incluiu até à data mais de 2500 doentes e demonstrou que aproximadamente 10% dos doentes poderá experimentar um efeito indesejável não grave. Estas reacções são geralmente ligeiras e englobam essencialmente várias reacções cutâneas, como erupção cutânea, prurido e sensação de queimadura. Foi raramente relatada psoríase pustulosa. Foi relatado efeito rebound após a suspensão do tratamento, mas a sua frequência é desconhecida.

Com base em dados de ensaios clínicos e de utilização pós-comercialização, as seguintes reacções adversas estão listadas para o Daivobet pomada.

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

A seguinte terminologia foi utilizada de modo a classificar a frequência das reacções adversas:

Muito frequentes	>1/10
Frequentes	>1/100 a <1/10
Pouco frequentes	>1/1.000 a <1/100
Raras	>1/10.000 a <1/1000
Muito raras	<1/10.000
Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	

<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Prurido Erupção cutânea Sensação de queimadura da pele
Pouco frequentes	Exacerbação da psoríase Dor ou irritação na pele Dermatite Eritema Foliculite Alterações da pigmentação no local da aplicação
Raras	Psoríase pustulosa
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecida	Efeito rebound (incluído na secção 4.4)

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

#### Calcipotriol

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

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

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

Podem ocorrer reacções locais após o uso tópico, especialmente durante aplicação prolongada, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite alérgica de contacto, despigmentação e milia coloidal. No tratamento da psoríase pode existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada.

As reacções sistémicas devido à utilização tópica de corticosteróides são raras em adultos, contudo podem ser graves. Pode ocorrer supressão da glândula supra-renal, cataratas, infecções, impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus e aumento da pressão intra-ocular, especialmente após tratamento prolongado. As reacções sistémicas ocorrem mais frequentemente quando Daivobet é aplicado sob oclusão (plástico, dobras da pele), em grandes extensões e durante tratamento prolongado (ver secção 4.4).

### **4.9 Sobredosagem**

O uso de uma dose superior à recomendada pode provocar o aumento do cálcio sérico, o que deve diminuir rapidamente quando o tratamento é interrompido.

O uso prolongado excessivo de corticosteróides tópicos pode suprimir as funções das glândulas pituitária – supra-renais resultando em insuficiência adrenal secundária que, geralmente, é reversível. Nestes casos é indicado o tratamento sintomático.

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

Foi relatado que, devido a uma má utilização, um doente com psoríase eritrodérmica extensa tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (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 e psoríase pustulosa após a paragem abrupta do tratamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: 13.3.1 - Medicamentos Usados em Afecções 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 corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades anti-inflamatórias, anti-pruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras, sem no entanto curar a patologia subjacente. Através de 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 actividade anti-inflamatória dos esteróides tópicos, em geral, é pouco claro.

Um estudo de segurança realizado em 634 doentes psoriáticos avaliou tratamentos repetidos de Daivobet pomada, usados uma vez ao dia conforme proposto, isoladamente ou alternado com Daivonex, durante um máximo de 52 semanas, em comparação com Daivonex usado isoladamente durante 48 semanas após um tratamento inicial com Daivobet pomada. Foram relatadas reacções adversas por parte de 21.7% dos

doentes no grupo Daivobet pomada, 29.6% no grupo Daivobet pomada/Daivonex alternados e 37.9% no grupo Daivonex. As reacções adversas que foram relatadas por mais de 2% dos doentes no grupo Daivobet pomada foram prurido (5.8%) e psoríase (5.3%). Os acontecimentos adversos possivelmente relacionadas com o uso prolongado de corticosteróides (por exemplo, atrofia cutânea, foliculite, despigmentação, furúnculos e púrpura) foram relatados por 4.8% dos doentes no grupo Daivobet pomada, 2.8% no grupo Daivobet pomada/Daivonex alternados e 2.9% no grupo Daivonex.

A resposta supra-renal 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 na 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.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistémica do calcipotriol e betametasona do Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicado 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 corticosteróides tópicos. A absorção através da pele lesada é aproximadamente 24%.

Após a exposição sistémica, ambas as substâncias activas – calcipotriol e dipropionato de betametasona - são rápida e extensamente metabolizadas. A extensão da ligação às proteínas é aproximadamente de 64%. A semi-vida de eliminação plasmática após administração intravenosa é de 5-6 horas. Devido à formação de um depósito 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, respectivamente, mostraram que os rins e o fígado apresentavam os níveis mais altos de radioactividade.

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 corticosteróides em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (fenda palatina, malformações esqueléticas). Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos após a administração oral de longa duração de corticosteróides, verificou-se o prolongamento da gestação tendo sido detectada 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 não revelou riscos especiais para o ser humano.

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou fotocarcinogenicidade com o dipropionato de betametasona.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Parafina líquida  
Éter polioxipropileno-15-estearílico  
All-rac- $\alpha$ -tocoferol  
Vaselina branca

### **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.

Após primeira abertura da embalagem: 1 ano.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

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

Bisnagas de alumínio/epoxifenol com tampa de rosca em polietileno  
Tamanho das bisnagas: 3 (amostra), 15, 30, 60, 100 e 120 g.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>**

Não existem requisitos especiais.

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

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg/g gel  
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

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

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

Excipiente: 160 microgramas de butil-hidroxitolueno/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 afectadas 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 afectadas 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. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

O frasco deverá ser agitado antes de usar e o Daivobet gel deverá ser aplicado na área afectada. O Daivobet gel não deve ser aplicado directamente no rosto ou olhos. As mãos devem ser lavadas após a utilização. De forma a atingir um efeito óptimo, 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.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.

O Daivobet gel está contra-indicado na psoríase eritrodérmica, exfoliativa e pustular.

Devido à presença do calcipotriol, o Daivobet gel está contra-indicado em doentes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, o Daivobet gel está contra-indicado nas seguintes situações: lesões na pele originadas por vírus (ex. herpes ou varicela), infecções da pele bacterianas ou fúngicas, infecções parasitárias, manifestações da pele relacionadas com tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, atrofia da pele, estrias atroficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgaris, acne rosácea, rosácea, úlceras, feridas e prurido perianal e genital.

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

### Efeitos no sistema endócrino

O Daivobet gel contém um esteróide potente do grupo III e deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteróides. As reacções adversas encontradas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistémico, tais como a supressão adrenocortical ou impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus, poderão também ocorrer durante o tratamento corticosteróide tópico devido à absorção sistémica. A aplicação sob pensos oclusivos deve ser evitada, uma vez que, aumenta a absorção sistémica de corticosteróides. 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 corticosteróides (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 de Daivobet gel, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações relativas à utilização do calcipotriol são adoptadas.

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

### Reacções adversas locais

A pele do rosto e genitais é muito sensível aos corticosteróides. Este medicamento não deve ser utilizado nestas áreas. Foram observadas reacções adversas pouco comuns (tais como irritação dos olhos ou irritação da pele do rosto), quando o medicamento foi administrado acidentalmente na área do rosto, ou acidentalmente nos olhos ou conjuntiva (ver secções 4.8 e 5.1). 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.

#### Infecções concomitantes da pele

Quando as lesões se tornam secundariamente infectadas, devem ser tratadas por meio de terapêutica antimicrobiana. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

#### Interrupção do tratamento

Quando se trata a psoríase com corticosteróides 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 corticosteróides existe um risco acrescido de reacções adversas locais e sistémicas. O tratamento deverá ser interrompido em caso de reacções adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteróides (ver secção 4.8).

#### Utilização não avaliada

Não existe experiência do uso de Daivobet gel 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 não existe experiência 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 gel 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).

#### Reacções adversas aos excipientes

O Daivobet gel contém butil-hidroxitolueno (E321), o qual pode causar reacções cutâneas locais (ex: dermatite de contacto), ou irritação dos olhos e mucosas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram realizados estudos de interacção.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet gel em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glucocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3), mas alguns estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congénitas em crianças nascidas de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O potencial risco em humanos é desconhecido. Assim,

durante a gravidez, o Daivobet gel 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 reacção 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 gel 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.

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

O Daivobet gel não tem qualquer influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos Indesejáveis**

O programa de ensaios clínicos com o Daivobet gel incluiu até à data mais de 4.700 doentes, dos quais mais de 2.100 foram tratados com Daivobet gel. Aproximadamente 8% dos doentes tratados com Daivobet gel tiveram uma reacção adversa não grave.

Estas reacções são geralmente ligeiras e englobam essencialmente várias reacções cutâneas, sendo o prurido a mais comum.

Com base em dados de ensaios clínicos e utilização pós-comercialização, as seguintes reacções adversas estão listadas para o Daivobet gel.

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

A seguinte terminologia foi utilizada de modo a classificar a frequência das reacções adversas:

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	$< 1/10.000$

Desconhecida (não pode ser calculada através dos dados disponíveis)

<b>Afecções oculares</b>	
Pouco frequentes	Irritação dos olhos
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Prurido
Pouco frequentes	Exacerbação da psoríase Sensação de queimadura da pele Dor ou irritação da pele Foliculite Dermatite

	Eritema Acne Pele seca Erupção cutânea Erupção cutânea pustulosa
--	--

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

#### Calcipotriol

As reacções adversas incluem reacção no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, erupção cutânea, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reacções 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 reacções 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 milia coloidal. No tratamento da psoríase pode existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada.

As reacções sistémicas devido à utilização tópica de corticosteróides são raras em adultos, contudo podem ser graves. Pode ocorrer supressão da glândula supra-renal, cataratas, infecções, impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus e aumento da pressão intra-ocular, especialmente após tratamento prolongado. As reacções 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).

### **4.9 Sobredosagem**

O uso de uma dose superior à recomendada pode provocar o aumento do cálcio sérico, o que deve diminuir rapidamente quando o tratamento é interrompido.

O uso excessivo e prolongado de corticosteróides tópicos pode suprimir as funções das glândulas supra-renais 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 corticosteróides 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 e psoríase pustulosa após a interrupção abrupta do tratamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Antipsoriáticos 13.3.1 – Medicamentos Usados em Afecções 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 corticosteróides 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 actividade anti-inflamatória dos esteróides tópicos, em geral, é pouco claro.

A resposta supra-renal 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 na 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 acção 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 afectada 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 corticosteróides 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.

## 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 corticosteróides tópicos. A absorção através de pele danificada é de aproximadamente 24%.

Após a exposição sistémica, ambas as substâncias activas – 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, respectivamente, mostraram que os rins e o fígado apresentavam os níveis mais altos de radioactividade.

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 corticosteróides em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (fenda palatina, malformações esqueléticas). Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos após a administração oral de longa duração de corticosteróides verificou-se o prolongamento da gestação tendo sido detectada 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 não revelou qualquer perigo 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.

Não foram efectuados quaisquer estudos de carcinogenicidade ou 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-15-estearílico  
Óleo de ricino, 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.

Após primeira abertura da embalagem: 3 meses.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não refrigerar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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, 30, 60 e 2 x 60 g.

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**

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.



## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E PRIMÁRIO**

**Daivobet Pomada em bisnagas de 15 g , 30 g , 60 g , 100 g ou 120 g.**

**O texto para o acondicionamento secundário ( cartonagem) e acondicionamento primário (bisnaga) é o mesmo, excepto onde é indicado para inserir na embalagem ou na bisnaga, respectivamente.**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

[A ser completado nacionalmente]

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg/g pomada

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Calcipotriol/betametasona

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Um grama de pomada contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes:

Parafina líquida, all-rac- $\alpha$ -tocoferol, éter polioxipropileno-15-estearílico e vaselina branca

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pomada.

Apresentações:

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso cutâneo

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Cartonagem: Prazo após a primeira abertura: 1 ano

Cartonagem: Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cartonagem das embalagens de 15 g, 30 g, 60 g, 100 g e 120 g:

[A ser completado nacionalmente]

daivobet 50 microgramas/0,5 mg/g pomada

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Daivobet Pomada em bisnagas de 3 g**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

[A ser completado nacionalmente]

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg/g pomada

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Calcipotriol/betametasona

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Um grama de pomada contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes:

Parafina líquida, all-rac- $\alpha$ -tocoferol, éter polioxipropileno-15-estearílico e vaselina branca

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pomada.

Apresentações:

3 g

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso cutâneo

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Prazo após a primeira abertura: 1 ano

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cartonagem da embalagem de 3 g

[A ser completado nacionalmente]

daivobet 50 microgramas/0,5 mg/g pomada

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO, BISNAGA**

**Daivobet Pomada em bisnagas de 3 g**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg/g pomada

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Calcipotriol/ betametasona

Uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E PRIMÁRIO**

**Daivobet gel em frascos de 15g, 30 g e 60 g**

**O texto do acondicionamento secundário (cartonagem) e do acondicionamento primário (frasco) é o mesmo, excepto onde está indicado para ser utilizado no cartão ou no frasco, respectivamente.**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

[A ser completado nacionalmente]

Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0,5 mg /g gel

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

calcipotriol / betametasona

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Um grama de gel contém 50 microgramas de Calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de Betametasona (sob a forma de dipropionato).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes:

Parafina líquida, éter polioxipropileno 15 estearílico, óleo de rícino hidrogenado, butil-hidroxitolueno (E321) e all-rac- $\alpha$ -tocoferol.

Ver o folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Gel.

Texto nos Frascos:

15g

30 g

60 g

Texto na Cartonagem:

15g

30 g

60 g

2x60g (válido só para cartonagem com 2 frascos de 60g)

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Agitar o frasco antes de usar.

Não aplicar directamente na face ou olhos.

Lavar as mãos depois de usar.  
Consultar o folheto informativo antes de usar.  
Uso cutâneo.  
Para uso externo apenas.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Texto do frasco: Lote/EXP – ver no fundo do frasco.  
Prazo após a primeira abertura: 3 meses.

Texto na cartongem: Lote/EXP – ver no fundo da embalagem.  
Após a primeira abertura: 3 meses.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Texto do frasco: Lote/EXP – ver no fundo do frasco.

Texto na cartongem: Lote/EXP – ver no fundo da embalagem.

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

Texto na cartongem: daivobet 50 microgramas/0,5 mg/g gel

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0.5 mg/g pomada

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

calcipotriol/betametasona

#### Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum efeito adverso se tornar sério, ou se detectar algum efeito secundário que não esteja mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto:

1. O que é Daivobet e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Daivobet
3. Como utilizar Daivobet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Daivobet
6. Outras informações

### 1. O QUE É DAIVOBET E PARA QUE É UTILIZADO

Daivobet pomada é usado na pele para tratar psoríase em placas (psoríase vulgaris) em adultos. A psoríase é causada pela produção demasiado rápida de células da pele. Causa vermelhidão, escamação e espessamento da pele.

Daivobet pomada contém calcipotriol e betametasona. O calcipotriol ajuda a normalizar o ritmo de crescimento das células da pele e a betametasona actua reduzindo a inflamação.

### 2. ANTES DE UTILIZAR DAIVOBET

#### Não utilize Daivobet

- Se for alérgico (hipersensível) ao calcipotriol, betametasona ou qualquer dos outros componentes do Daivobet.
- Se tiver problemas com os níveis de cálcio no seu corpo (pergunte ao seu médico).
- Se tiver determinado tipo de psoríase: como eritrodérmica, exfoliativa e pustulosa (pergunte ao seu médico).

Como o Daivobet contém um corticosteróide (esteróide) forte, NÃO o utilize na pele afectada com

- infecções causadas por vírus (ex. lesão herpética ou varicela)
- infecções causadas por fungos (ex. pé de atleta ou tinha)
- infecções causadas por bactérias
- infecções causadas por parasitas (ex. sarna)
- tuberculose (TB) ou sífilis
- dermatite perioral (erupção cutânea vermelha à volta da boca)
- pele fina, fragilidade das veias, estrias
- ictiose (pele seca com escamas semelhantes às do peixe)

- acne (borbulhas)
- rosácea (vermelhidão da pele do rosto bastante severa)
- úlceras ou feridas na pele
- comichão no ânus ou nos órgãos genitais (órgãos sexuais)

### **Tome especial cuidado com Daivobet**

Antes de usar este medicamento, diga ao seu médico/enfermeiro/farmacêutico se

- Estiver a utilizar outros medicamentos que contenham corticosteróides, pois pode vir a ter efeitos secundários.
- Tiver utilizado este medicamento durante um período prolongado e planeia suspender o tratamento (dado que existe o risco da sua psoríase piorar ou agravar quando se interrompe abruptamente a sua utilização).
- Tiver diabetes mellitus (diabetes), dado que o seu nível de açúcar/glucose no sangue pode ser afectado pelo esteróide.
- Se a sua pele ficar infectada, dado que pode necessitar de suspender o tratamento.
- Se tiver um tipo de psoríase denominada de guttata.
- Se tiver doença grave do fígado ou dos rins.

### Precauções Especiais

- Evite aplicar em mais de 30% do seu corpo ou usar mais do que 15 gramas por dia.
- Evite utilizar sob ligaduras ou pensos oclusivos dado que aumenta a absorção do esteróide.
- Evite utilizar em áreas extensas de pele fragilizada ou pregas cutâneas (virilhas, axilas, debaixo do peito), dado que aumenta a absorção do esteróide.
- Evite utilizar no rosto ou nos órgãos genitais uma vez que são zonas muito sensíveis a esteróides.
- Evite a exposição excessiva ao sol, solário ou a outras formas de tratamento de luz.

### **Crianças**

O Daivobet não é recomendado para a utilização em crianças com idade inferior a 18 anos.

### **Ao utilizar Daivobet com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez e aleitamento**

Não use Daivobet se estiver grávida (ou possa estar grávida) ou se estiver a amamentar, a não ser que tenha sido acordado previamente com o seu médico. Caso o seu médico tenha concordado que pode amamentar, tenha cuidado e não aplique Daivobet na zona do peito.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não deve interferir na capacidade de conduzir ou utilizar maquinaria.

## **3. COMO UTILIZAR DAIVOBET**

Utilizar Daivobet sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como aplicar o Daivobet: Uso cutâneo.

### Instruções para uso apropriado

- Utilize apenas na zona com psoríase e não na pele que não tem psoríase.
- Retire a tampa e verifique se o selo na bisnaga está intacto antes de utilizar a pomada pela primeira vez.
- Para remover o selo utilize a parte pontiaguda no verso da tampa.
- Aplique a pomada num dedo limpo.
- Aplique na sua pele de forma a cobrir a área afectada com psoríase e massage suavemente até que a maior parte da pomada tenha sido absorvida pela pele.
- Não use ligaduras, nem cubra de forma apertada ou envolva a área da pele tratada.
- Lave bem as suas mãos imediatamente após a utilização de Daivobet (excepto se utilizar a pomada para tratar as suas mãos). Assim evitará que acidentalmente a pomada se espalhe a outras partes do seu corpo (especialmente rosto, couro cabeludo, boca e olhos).
- Não se preocupe se alguma porção da pomada entrar acidentalmente em contacto com pele normal junto à área afectada com psoríase, mas retire-a se se começar a espalhar a outras partes do corpo.
- De forma a alcançar um efeito óptimo, recomenda-se que não tome banho imediatamente após a aplicação de Daivobet pomada.
- Após aplicação da pomada evite o contacto com roupas que são facilmente manchadas por gordura (ex. seda).

### Duração do tratamento

- Utilize a pomada uma vez por dia. Poderá ser mais conveniente utilizar a pomada à noite.
- O período inicial normal de tratamento é de 4 semanas, mas o seu médico poderá recomendar um período de tratamento diferente.
- O seu médico poderá recomendar a repetição do tratamento
- Não utilize mais de 15 g num dia

Se usar qualquer outro medicamento contendo calcipotriol para o tratamento da sua psoríase, a quantidade total de medicamentos contendo calcipotriol não deverá exceder 15 g por dia e a área tratada não deverá exceder 30% da superfície corporal total.

### **O que posso esperar quando uso Daivobet?**

A maior parte dos doentes vêem resultados óbvios após 2 semanas, mesmo que a psoríase não esteja completamente limpa.

### **Se utilizar mais Daivobet do que deveria**

Contacte o seu médico se tiver utilizado mais de 15 gramas por dia.

O uso excessivo e prolongado de Daivobet pode provocar problemas com o cálcio no seu sangue, o que geralmente normaliza quando o tratamento é suspenso.

O seu médico pode necessitar de realizar análises ao sangue para verificar se a utilização de uma quantidade elevada de pomada não provocou qualquer problema com o cálcio no seu sangue.

O uso excessivo e prolongado de Daivobet pode também levar as suas glândulas supra-renais a não funcionar bem (as glândulas supra-renais encontram-se perto dos rins e produzem hormonas).

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Daivobet**

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

### **Se parar de utilizar Daivobet**

A utilização de Daivobet deverá ser interrompida segundo indicação do seu médico. Poderá ser necessário suspender este medicamento gradualmente, especialmente se o tiver utilizado durante um período prolongado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Daivobet pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Aproximadamente 1 em cada 10 pessoas pode sentir efeitos secundários, mas a maior parte destes são reacções no local onde a pomada é aplicada e são normalmente ligeiros e temporários.

##### Efeitos secundários graves

Foram relatados os seguintes efeitos graves com Daivobet

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 utilizadores)

- Agravamento da psoríase. Avise o seu médico imediatamente se a sua psoríase piorar.

Raros (afectam menos de 1 em cada 1.000 utilizadores)

- Poderá ocorrer psoríase pustulosa (uma área vermelha com pústulas amareladas normalmente nas mãos ou pés). Se verificar esta situação suspenda a utilização de Daivobet e informe o seu médico imediatamente.

Alguns efeitos secundários graves conhecidos são causados pela betametasona (um esteróide potente), um dos componentes do Daivobet. Deverá avisar o seu médico imediatamente se ocorrer algum dos efeitos secundários graves:

- As glândulas supra-renais podem deixar de funcionar adequadamente. Os sinais são cansaço, depressão e ansiedade.
- Cataratas (os sinais são visão turva e enevoada, dificuldade em ver à noite e sensibilidade à luz) ou um aumento da pressão dentro dos olhos (os sinais são dor nos olhos, olhos vermelhos, diminuição da visão ou visão turva).
- Infecções (porque o seu sistema imunitário que combate as infecções pode encontrar-se suprimido ou enfraquecido).
- Impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus (se tem diabetes pode sofrer variações nos níveis de glucose no sangue).

Estes efeitos secundários são mais prováveis de ocorrer na sequência da utilização prolongada, da utilização em pregas da pele (ex. virilhas, axilas ou debaixo da mama), da utilização sob ligaduras ou pensos oclusivos ou da utilização em áreas extensas da pele.

Efeitos secundários graves causados pelo calcipotriol

- Reacções alérgicas com inchaço profundo do rosto ou outras partes do corpo, tais como mãos ou pés. Pode ocorrer inchaço da boca/garganta e dificuldade em respirar. Se tiver uma reacção alérgica suspenda a utilização de Daivobet, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo.
- O tratamento com esta pomada poderá provocar o aumento do nível de cálcio no sangue ou urina (normalmente quando é utilizada uma grande quantidade de pomada). Os sinais do aumento do cálcio no sangue são dores nos ossos, obstipação (prisão de ventre), falta de apetite, náuseas (enjoos) e vómitos. Esta situação pode ser grave pelo que deverá contactar o seu médico imediatamente. Contudo, os níveis voltam ao normal quando o tratamento é suspenso.

##### Efeitos secundários menos graves



Foram relatados os seguintes efeitos adversos menos graves para Daivobet. Se algum deles se prolongar ou causar-lhe problemas, deverá informar o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Efeitos secundários frequentes (afectam menos de 1 em 10 utilizadores)

- Comichão
- Erupção cutânea
- Sensação de queimadura

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em 100 utilizadores)

- Dor ou irritação da pele
- Erupção cutânea com inflamação da pele (dermatite)
- Vermelhidão da pele devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema)
- Inflamação ou inchaço da raiz do cabelo (foliculites)
- Alteração da cor da pele na área onde aplicou a pomada

Frequência desconhecida

- Efeito rebound: Agravamento dos sintomas/psoríase após finalização do tratamento

Os efeitos secundários menos graves causados pela utilização da betametasona, incluem as situações seguintes. Deverá informar o seu médico imediatamente se verificar alguma delas.

- Atrofia da pele (A pele torna-se mais fina)
- Aparecimento de veias à superfície ou estrias
- Alterações no crescimento do cabelo
- Erupção cutânea vermelha à volta da boca (dermatite perioral)
- Erupção da pele com inflamação ou inchaço (dermatite alérgica de contacto)
- Bolhas preenchidas por gel castanho brilhante (mília colóide)
- Aclaramento da cor da pele (despigmentação)

Os efeitos secundários menos graves causados pelo calcipotriol incluem os seguintes

- Pele seca
- Foi também relatada sensibilidade da pele à luz resultando em erupção cutânea
- Eczema

Informe o seu médico se verificar alguma das situações acima descritas ou quaisquer outras alterações na sua saúde enquanto utilizar este medicamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR DAIVOBET**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Daivobet após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.
- A bisnaga deve ser inutilizada 1 ano após a abertura. Escreva a data em que abriu a bisnaga no espaço que lhe está destinado na cartonagem ou embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Daivobet

As substâncias activas são:

Calcipotriol e betametasona.

Um grama de pomada contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

Os outros componentes são:

- parafina líquida
- all-rac- $\alpha$ -tocoferol
- éter polioxipropileno-15-estearílico
- vaselina branca

### Qual o aspecto de Daivobet e conteúdo da embalagem

Daivobet pomada é uma pomada de cor esbranquiçada a amarela contida em bisnagas de alumínio/epoxifenol com fecho com rosca em polietileno.

Tamanho das embalagens: 15, 30, 60, 100 e 120 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular de Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12, Ireland.

Para outras informações sobre este produto, contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

[A ser completado nacionalmente]

### Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Daivobet e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/0.5 mg/g gel**  
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]  
calcipotriol/betametasona

### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum efeito adverso se tornar sério, ou se detectar algum efeito secundário que não esteja mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Daivobet e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Daivobet
3. Como utilizar Daivobet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Daivobet
6. Outras informações

## **1. O QUE É DAIVOBET E PARA QUE É UTILIZADO**

Daivobet é usado como tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo em adultos e da psoríase em placas (psoríase vulgaris) ligeira a moderada na pele de outras zonas do corpo em adultos. A psoríase é causada pela produção demasiado rápida de células da pele. Causa vermelhidão, escamação e espessamento da pele.

Daivobet contém calcipotriol e betametasona. O calcipotriol ajuda a normalizar o ritmo de crescimento das células da pele e a betametasona actua reduzindo a inflamação.

## **2. ANTES DE UTILIZAR DAIVOBET**

### **Não utilize Daivobet**

- Se for alérgico (hipersensível) ao calcipotriol, betametasona ou qualquer dos outros componentes do Daivobet.
- Se tiver problemas com os níveis de cálcio no seu corpo (pergunte ao seu médico).
- Se tiver determinado tipo de psoríase: como eritrodérmica, exfoliativa e pustulosa (pergunte ao seu médico).

Como o Daivobet contém um corticosteróide (esteróide) forte, NÃO o utilize na pele afectada com

- infecções causadas por vírus (ex. lesão herpética ou varicela)
- infecções causadas por fungos (ex. pé de atleta ou tinha)
- infecções causadas por bactérias
- infecções causadas por parasitas (ex. sarna)
- tuberculose (TB) ou sífilis
- dermatite perioral (erupção cutânea vermelha à volta da boca)

- pele fina, fragilidade das veias, estrias
- ictiose (pele seca com escamas semelhantes às do peixe)
- acne (borbulhas)
- rosácea (vermelhidão da pele do rosto bastante severa)
- úlceras ou feridas na pele
- comichão no ânus ou nos órgãos genitais (órgãos sexuais)

### **Tome especial cuidado com Daivobet**

Antes de usar este medicamento, diga ao seu médico/enfermeiro/farmacêutico se

- Estiver a utilizar outros medicamentos que contenham corticosteróides, pois pode vir a ter efeitos secundários.
- Tiver utilizado este medicamento durante um período prolongado e planeia suspender o tratamento (dado que existe o risco da sua psoríase piorar ou agravar quando se interrompe abruptamente a sua utilização).
- Tiver diabetes mellitus (diabetes), dado que o seu nível de açúcar/glucose no sangue pode ser afectado pelo esteróide.
- Se a sua pele ficar infectada, dado que pode necessitar de suspender o tratamento.
- Se tiver um tipo de psoríase denominada de guttata.
- Se tiver doença grave do fígado ou dos rins.

### Precauções Especiais

- Evite aplicar em mais de 30% do seu corpo ou usar mais do que 15 gramas por dia.
- Evite utilizar sob toucas, ligaduras ou pensos oclusivos dado que aumenta a absorção do esteróide.
- Evite utilizar em áreas extensas de pele fragilizada ou pregas cutâneas (virilhas, axilas, debaixo do peito), dado que aumenta a absorção do esteróide.
- Evite utilizar no rosto ou nos órgãos genitais uma vez que são zonas muito sensíveis a esteróides.
- Evite a exposição excessiva ao sol, solário ou a outras formas de tratamento de luz.

### **Crianças**

O uso de Daivobet não está recomendado em crianças com idades inferiores a 18 anos.

### **Ao utilizar Daivobet com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez e aleitamento**

Não use Daivobet se estiver grávida (ou possa estar grávida) ou se estiver a amamentar, a não ser que tenha sido acordado previamente com o seu médico. Caso o seu médico tenha concordado que pode amamentar, tenha cuidado e não aplique Daivobet na zona do peito.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não deve interferir na capacidade de conduzir ou utilizar maquinaria.

### **Informações importantes sobre alguns componentes do Daivobet**

Daivobet contém butil-hidroxitolueno (E321), o qual pode provocar reacções locais na pele (como por exemplo dermatite de contacto), ou irritação dos olhos ou mucosas.

## **3. COMO UTILIZAR DAIVOBET**

Utilizar Daivobet sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como aplicar o Daivobet: Uso cutâneo.

#### Instruções para o uso apropriado

- Utilize apenas na zona com psoríase e não na pele que não tem psoríase.
- Agite o frasco antes de o usar e retire a tampa.
- Aplique o gel num dedo limpo ou directamente na zona afectada pela psoríase.
- Aplique o Daivobet na área afectada com as pontas dos dedos, e esfregue suavemente até que a área afectada pela psoríase esteja coberta por uma fina camada de gel.
- Não use ligaduras, nem cubra de forma apertada ou envolva a área da pele tratada.
- Lave bem as suas mãos imediatamente após a utilização de Daivobet. Isto evitará que acidentalmente o gel se espalhe a outras partes do seu corpo (especialmente rosto, boca e olhos).
- Não se preocupe se alguma porção do gel entrar acidentalmente em contacto com pele normal junto à área afectada com psoríase, mas retire-a se se começar a espalhar a outras partes do corpo.
- De forma a alcançar um efeito óptimo, recomenda-se que não tome banho imediatamente após a aplicação de Daivobet gel.
- Após aplicação do gel evite o contacto com roupas que são facilmente manchadas por gordura (ex. seda).

#### Se tem psoríase do couro cabeludo

- Antes de aplicar Daivobet no couro cabeludo, penteie o cabelo primeiro para remover qualquer escamação solta. Incline a cabeça de modo a evitar que o Daivobet escorra para o rosto. Poderá ser útil separar o cabelo antes de usar o Daivobet. Aplique o Daivobet na área afectada com as pontas dos dedos, e esfregue suavemente.
- 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).
- Não é necessário lavar o cabelo antes da aplicação do Daivobet.
- Para atingir um efeito óptimo recomenda-se que o cabelo não seja lavado imediatamente após a aplicação de Daivobet. Deixe o Daivobet no couro cabeludo durante a noite ou o dia.

#### Duração do tratamento

- Utilize o gel uma vez por dia. Poderá ser mais conveniente utilizar o gel à noite.
- O período inicial normal de tratamento é de 4 semanas para o couro cabeludo e 8 semanas para as restantes áreas do corpo.
- O seu médico poderá recomendar um período de tratamento diferente.
- O seu médico poderá recomendar a repetição do tratamento.
- Não utilize mais de 15 gramas num dia

Se usar qualquer outro tratamento contendo Calcipotriol para o tratamento da sua psoríase, a quantidade total de medicamentos contendo calcipotriol não deverá exceder 15 g por dia e a área tratada não deverá exceder 30% da superfície corporal total.

#### **O que posso esperar quando uso Daivobet?**

A maior parte dos doentes vêem resultados óbvios após 2 semanas, mesmo que a psoríase não esteja completamente limpa.

#### **Se utilizar mais Daivobet do que deveria**

Contacte o seu médico se tiver utilizado mais de 15 gramas por dia.

O uso excessivo e prolongado de Daivobet pode provocar problemas com o cálcio no seu sangue, o que geralmente normaliza quando o tratamento é suspenso.

O seu médico pode necessitar de realizar análises ao sangue para verificar se a utilização de uma quantidade elevada de gel não provocou qualquer problema com o cálcio no seu sangue.

O uso excessivo e prolongado de Daivobet pode também levar as suas glândulas supra-renais a não funcionar bem (as glândulas supra-renais encontram-se perto dos rins e produzem hormonas).

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Daivobet**

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

#### **Se parar de utilizar Daivobet**

A utilização de Daivobet deverá ser interrompida segundo indicação do seu médico. Poderá ser necessário suspender este medicamento gradualmente, especialmente se o tiver utilizado durante um período prolongado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Daivobet pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Aproximadamente 1 em cada 12 pessoas pode sentir efeitos secundários mas a maior parte destes são reacções no local onde o gel é aplicado.

#### Efeitos secundários graves

Informe o seu médico/enfermeiro imediatamente se algum dos seguintes efeitos ocorrer. Poderá ter de interromper o seu tratamento.

Foram relatados os seguintes efeitos secundários com o Daivobet

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 utilizadores)

- Agravamento da psoríase. Avise o seu médico imediatamente se a sua psoríase piorar.

Alguns efeitos secundários graves conhecidos são causados pela betametasona (um esteróide potente), um dos componentes do Daivobet. Deverá avisar o seu médico imediatamente se ocorrer algum dos efeitos secundários graves. Estes efeitos secundários são mais prováveis de ocorrer na sequência da utilização prolongada ou da utilização sob pensos oclusivos.

Os efeitos secundários incluem as seguintes situações:

- As suas glândulas supra-renais podem deixar de funcionar adequadamente. Os sinais são cansaço, depressão e ansiedade.
- Cataratas (os sinais são visão turva e enevoada, dificuldade em ver à noite e sensibilidade à luz) ou um aumento da pressão dentro dos olhos (os sinais são dor nos olhos, olhos vermelhos, diminuição da visão ou visão turva).
- Infecções (porque o seu sistema imunitário, que combate as infecções, pode encontrar-se suprimido ou enfraquecido).
- Psoríase pustulosa (área avermelhada com pústulas amareladas normalmente nas mãos ou nos pés). Se observar estes efeitos pare de utilizar Daivobet e consulte o seu médico o mais rapidamente possível.
- Impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus (se tem diabetes pode sofrer variações nos níveis de glucose no sangue).

Efeitos secundários graves causados pelo calcipotriol

- Reacções alérgicas com inchaço profundo do rosto ou outras partes do corpo tais como mãos ou pés. Pode ocorrer inchaço da boca/garganta e dificuldade em respirar. Se tiver uma reacção alérgica suspenda a utilização de Daivobet, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo.
- O tratamento com este gel poderá provocar o aumento do nível de cálcio no sangue ou urina (normalmente quando é utilizada uma elevada quantidade de gel). Os sinais do aumento do nível de cálcio no sangue são dor nos ossos, obstipação (prisão de ventre), falta de apetite, náuseas (enjoo) e vómitos. Esta situação poderá ser grave pelo que deverá contactar o seu médico imediatamente. Contudo, os níveis voltam ao normal quando o tratamento é suspenso.

Efeitos secundários menos graves

Foram também relatados os seguintes efeitos secundários menos graves com Daivobet

Efeitos secundários frequentes (afectam menos de 1 em 10 utilizadores):

- Comichão.

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em 100 utilizadores):

- Irritação nos olhos.
- Sensação de queimadura na pele.
- Dor ou irritação da pele.
- Inflamação ou inchaço da raiz do cabelo (foliculites).
- Erupção cutânea com inflamação da pele (dermatite).
- Vermelhidão da pele devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema).
- Acne (borbulhas).
- Pele seca.
- Erupção cutânea.
- Erupção cutânea pustulosa.

Os efeitos secundários menos graves causados pela utilização prolongada da betametasona incluem as situações seguintes e deverá informar o seu médico ou enfermeiro imediatamente se verificar alguma delas

- Atrofia da pele (a pele torna-se mais fina).
- Aparecimento de veias à superfície ou estrias.
- Alterações no crescimento do cabelo.
- Erupção cutânea vermelha à volta da boca (dermatite perioral).
- Erupção da pele com inflamação ou inchaço (dermatite alérgica de contacto).
- Pequenas manchas brancas (mília colóide).
- Despigmentação (aclaramento da cor da pele).

Outros efeitos secundários menos graves causados pelo calcipotriol incluem

- Sensibilidade da pele à luz, resultando em erupção cutânea.
- Eczema.

Informe o seu médico se verificar alguma das situações acima descritas ou quaisquer outras alterações na sua saúde enquanto utilizar este medicamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR DAIVOBET**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Daivobet após o prazo de validade impresso no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não refrigerar. Manter o frasco dentro da caixa exterior para proteger da luz.
- O frasco deve ser inutilizado com o gel remanescente 3 meses após a abertura.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Daivobet**

As substâncias activas são:

Calcipotriol e betametasona.

Cada grama de gel contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma de monohidrato) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato).

Os outros componentes são:

- parafina líquida
- éter polioxipropileno-15-estearílico
- óleo de rícino hidrogenado
- butil-hidroxitolueno (E321)
- all-rac- $\alpha$ -tocoferol

### **Qual o aspecto de Daivobet e conteúdo da embalagem**

Daivobet é um gel quase transparente, incolor a ligeiramente esbranquiçado, acondicionado em 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, 30, 60 e 2 x 60 gramas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S

(LEO Pharma A/S)

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup,

Dinamarca

Para outras informações sobre este produto, contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

[A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**



[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.