

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

Daivobet 50 microgramas/0,5 mg/g gel

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

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

Excipiente: 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 deverá 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 atróficas, 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 accidental para o rosto, boca e olhos. As mãos devem ser lavadas após cada aplicação para evitar a transferência accidental para estas áreas.

Infeções 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 ocular e das membranas 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 podem ser calculadas através dos dados disponíveis)	

Afecções oculares	
Pouco frequentes	Irritação dos olhos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
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 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, hipertricrose, dermatite perioral, dermatite de contacto alérgica, despigmentação e mília 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 da resposta do cortisol à ACTH após 30 minutos foi observada em 5 de 32 doentes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 doentes (18,2%) que continuaram o tratamento até às 8 semanas. Em todos os casos, os níveis de cortisol eram normais aos 60 minutos após a resposta da ACTH. Não se observaram alterações do metabolismo do cálcio nestes doentes. Assim, relativamente à supressão do eixo HPA, este estudo mostra alguma evidência que

doses muito elevadas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

A eficácia da utilização de Daivobet gel uma vez por dia foi investigada em dois estudos randomizados, duplamente cegos, de 8 semanas, que incluíram um total de mais de 2.900 doentes com psoríase do couro cabeludo de gravidade pelo menos ligeira, de acordo com a Avaliação Global do Investigador sobre a gravidade da doença (IGA). Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo do gel, calcipotriol no veículo do gel e (num dos estudos) o veículo do gel isoladamente, todos utilizados uma vez por dia. Os resultados para o critério de resposta primária (ausência de doença ou muito ligeira de acordo com o IGA na semana 8) demonstraram que o Daivobet gel é estatística e significativamente mais eficaz do que os comparadores. Os resultados para a rapidez no início de 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% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
Semana 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ 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% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
Semana 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

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

1 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%1

1 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 cm²) 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 rícino, hidrogenado
Butil-hidroxitolueno (E321)
All-rac- α -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 a 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

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

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

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

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

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

20 Outubro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM 12-12-2010 INFARMED

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