



Daivobet®

(Hidrato de calcipotriol + dipropionato de Betametasona)

LEO PHARMA LTDA

GEL

50 mcg/g + 0,5 mg/g



Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Daivobet® gel

hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona

APRESENTAÇÕES

Gel (50 mcg/g + 0,5 mg/g) em embalagem com um frasco com 15 g, 30 g ou 60 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g do gel contém 50 mcg de calcipotriol (equivalente a 52,2 mcg de hidrato de calcipotriol e 0,5 mg de betametasona (equivalente a 0,643 mg de dipropionato de betametasona).

Excipientes: petrolato líquido, éster estearílico PPG-15, óleo de rícino hidrogenado, butilidroxitolueno (E321), racealfatocoferol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Daivobet gel é indicado para o tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo e para o tratamento tópico da psoríase vulgar leve a moderada no corpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Daivobet gel uma vez ao dia foi investigada em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas, com mais de 2.900 pacientes com psoríase no couro cabeludo de intensidade pelo menos leve, de acordo com a Avaliação Global do Investigador (AGI) sobre a gravidade da doença. Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo gel, calcipotriol no veículo gel e, em um dos estudos, o veículo gel isoladamente, todos utilizados uma vez ao dia. Os resultados para o critério de resposta primária (ausência de doença ou doença muito leve, de acordo com a AGI na semana 8) demonstraram que o Daivobet gel é estatisticamente significativamente mais eficaz do que os comparadores. Os resultados da rapidez de início de ação com base em dados semelhantes na semana 2, também mostraram que Daivobet gel foi significativamente mais eficaz estatisticamente do que os comparadores.^{1, 2}

% pacientes com ausência de doença ou doença muito leve	Daivobet gel (n = 1.108)	dipropionato de betametasona (n = 1.118)	calcipotriol (n = 558)	veículo do gel (n = 136)
Semana 2	53,2%	42,87% ^a	17,2% ^a	11,8% ^a
Semana 8	69,8%	62,5% ^a	40,1% ^a	22,8% ^a

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,001)

A eficácia de Daivobet gel uma vez ao dia no corpo (exceto couro cabeludo) foi investigada em um estudo randomizado, duplo-cego, de 8 semanas, com 296 pacientes com psoríase vulgar de intensidade leve a moderada, de acordo com a AGI. Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo gel, calcipotriol no



veículo gel e, o veículo gel isoladamente, todos utilizados uma vez ao dia. O critério de resposta primária foi o controle da doença, de acordo com a AGI, na semana 4 e na semana 8. O controle da doença foi definido como ‘ausência de doença’ ou ‘doença mínima’ para os pacientes inicialmente com doença moderada ou ‘ausência de doença’ para os pacientes inicialmente com doença leve. O critério de resposta secundária foi a porcentagem de alteração no Índice da Área e Gravidade da Psoríase (PASI) na semana 4 ou na semana 8 em relação ao inicial.

% pacientes com controle da doença	Daivobet gel (n = 126)	dipropionato de betametasona (n = 68)	calcipotriol (n = 67)	veículo 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

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,05)

% média de redução no PASI (DP)	Daivobet gel (n = 126)	dipropionato de betametasona (n = 68)	calcipotriol (n = 67)	veículo gel (n = 35)
Semana 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ^a	32,1 (23,6) ^a	17,0 (31,8) ^a
Semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ^a	11,1 (29,5) ^a

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,05)

Outro estudo randomizado, cego para o investigador, que incluiu 312 pacientes com psoríase no couro cabeludo de intensidade pelo menos moderada de acordo com a AGI, investigou a utilização de Daivobet gel uma vez ao dia comparado com calcipotriol solução capilar duas vezes ao dia por até 8 semanas. Os resultados do critério de resposta primária (ausência de doença ou doença muito leve de acordo com a AGI na semana 8) mostraram que Daivobet gel foi estatisticamente e significativamente mais eficaz do que calcipotriol solução capilar.³

% pacientes com ausência da doença ou doença muito leve	Daivobet gel (n = 207)	calcipotriol solução capilar (n = 105)
Semana 8	68,6%	31,4% ¹

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,001)

Um estudo de longo prazo, duplo- cego, com 873 pacientes com psoríase no couro cabeludo, de intensidade pelo menos moderada (de acordo com a AGI), investigou o uso de Daivobet gel comparado com calcipotriol no veículo do gel. Ambos os tratamentos foram aplicados uma vez ao dia, de forma intermitente, conforme a necessidade, por até 52 semanas. Eventos adversos, possivelmente relacionados com o uso prolongado de corticosteróides no couro cabeludo, foram identificados por um painel independente e cego de dermatologistas. Não foram encontradas diferenças nas porcentagens de pacientes que tiveram eventos adversos entre os grupos de tratamento (2,6% no grupo do grupo do Daivobet gel e 3,0% no grupo do calcipotriol; P=0,73). Não foram relatados casos de atrofia da cutânea.⁴

1. Clinical Study Report MBL 0405 INT, Maio de 2006. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to bethamethasone dipropionate in the gel vehicle, calcipotriol in the gel vehicle and the gel vehicle alone in scalp psoriasis.
2. Clinical Study Report MBL 0406 INT, maio de 2006. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to betamethasone dipropionate in the gel vehicle and calcipotriol in the gel vehicle in scalp psoriasis.
3. Clinical Study Report MBL 0503 INT, janeiro de 2007. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to Daivonex/Dovonex scalp solution in patients with scalp psoriasis.
4. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008; 217:321-328.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Tal como os outros corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades antiinflamatórias, antipruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras sem, no entanto curar a patologia subjacente. Através da oclusão o efeito pode ser acentuado devido à penetração aumentada do extrato córneo, o que também aumenta a incidência de eventos adversos. O mecanismo da atividade antiinflamatória dos esteróides tópicos não está esclarecido.

A resposta supra-renal ao ACTH foi determinada medindo-se os níveis de cortisol em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e corpo, usando uma combinação de Daivobet gel e Daivobet pomada, na quantidade de até 106g por semana. Foi observada uma diminuição nos limites da resposta do cortisol 30 minutos após o ACTH, em 5 de 32 pacientes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 pacientes (18,2%) que continuaram o tratamento até 8 semanas. Em todos os casos os níveis de cortisol estavam normais 60 minutos após a resposta ao ACTH. Não foi observada evidência de alterações no metabolismo do cálcio nestes pacientes. Portanto, com relação à supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), este estudo mostra alguma evidência de que doses muito altas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

Com base nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresenta resultados evidentes depois de duas semanas, mesmo que a psoríase ainda esteja presente.

Propriedades Farmacocinéticas

A exposição sistêmica ao calcipotriol e ao dipropionato de betametasona do Daivobet gel aplicado topicamente é comparável à do Daivobet pomada em ratos e porquinhos-da-índia. Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistêmica do calcipotriol e da betametasona a partir de Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicada na pele normal (625 cm²) por 12 horas. A aplicação em placas de psoríase com curativos oclusivos pode aumentar a absorção de corticosteróides tópicos. A absorção pela pele ferida é de aproximadamente 24%.

Após absorção sistêmica, tanto o calcipotriol como o dipropionato de betametasona são rápida e extensivamente metabolizados. A ligação às proteínas plasmáticas é de 64%. A meia-vida de eliminação plasmática após aplicação intravenosa é de 5 a 6 horas. Devido à formação de um depósito na pele, a eliminação após aplicação tópica é da ordem de dias. A betametasona é metabolizada especialmente no fígado, mas também nos rins a ésteres glicuronida e sulfato. A principal via de excreção do calcipotriol é através das fezes (ratos e mini-porcos) e do dipropionato de betametasona é através da urina (ratos e camundongos). Em ratos, estudos de distribuição tecidual com calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, mostraram que respectivamente, rins e fígados apresentaram os níveis mais altos de radioatividade.

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

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos com corticosteróides em animais mostraram toxicidade na reprodução (fenda do palato, má formação do esqueleto). Em estudos de toxicidade na reprodução, com a administração oral de corticosteróides a ratos, foi detectada gestação prolongada e trabalho de parto difícil e prolongado. Além disso, foram observadas redução na sobrevivência da prole, redução no peso corporal e no ganho de peso corporal. Não houve prejuízo da fertilidade. A relevância para seres humanos é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica com calcipotriol em camundongos não revelou risco especial para humanos.

Estudos de fotocarcinogenicidade em camundongos sugerem que o calcipotriol pode potencializar o efeito da radiação UV de induzir tumores cutâneos.

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



4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ou alergia conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

Daivobet gel é contra-indicado em pacientes com psoríase eritrodérmica, exfoliativa ou pustulosa.

Devido ao calcipotriol, Daivobet gel é contra-indicado em pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, Daivobet gel é contra-indicado nas seguintes condições: lesões cutâneas de origem viral (como herpes ou varicela), infecções cutâneas fúngicas ou bacterianas, infecções parasitárias, manifestações cutâneas relacionadas à tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, pele atrófica, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgar, acne rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sistema endócrino

Daivobet gel contém um esteróide potente e, portanto, deve-se evitar o tratamento concomitante com outros esteróides. As reações adversas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistêmico, tais como supressão adrenocortical ou impacto no controle metabólico do diabetes mellitus, também podem ocorrer durante o tratamento tópico devido à absorção sistêmica. Deve-se evitar a aplicação com bandagens oclusivas uma vez que isto aumenta a absorção sistêmica de corticosteroides (ver item 9.Reações Adversas).

Em um estudo em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e no corpo, usando uma combinação de altas doses de Daivobet gel (aplicação no couro cabeludo) e altas doses de Daivobet pomada (aplicação corporal), 5 de 32 pacientes apresentaram uma diminuição nos limites da resposta do cortisol ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) após 4 semanas de tratamento (ver item 3.Características Farmacológicas - *Propriedades Farmacodinâmicas*).

Metabolismo do cálcio

Devido ao calcipotriol, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico se normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações quanto à utilização do calcipotriol são seguidas. O tratamento de mais de 30% da superfície corporal deve ser evitado (ver item 8.Posologia e Modo de Usar).

Local da aplicação

A pele do rosto e dos genitais são muito sensíveis aos corticosteróides. Daivobet gel não deve ser usado nestas áreas. Foram observadas reações adversas incomuns (como irritação dos olhos ou irritação da pele do rosto) quando o medicamento foi acidentalmente aplicado na área do rosto, nos olhos ou conjuntiva. O paciente deve ser instruído sobre o correto uso do produto de forma a evitar a aplicação ou transferência acidental para o rosto, boca e olhos. Deve-se lavar as mãos após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas.

Infecções concomitantes da pele

Se as lesões forem secundariamente infectadas, devem ser tratadas com tratamento antibiótico. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

Descontinuação do tratamento

Quando a psoríase é tratada com corticosteróides tópicos pode existir o risco de psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebote quando o tratamento é interrompido. Assim, o paciente deve continuar sob supervisão médica no período pós-tratamento.

Tratamento de longo prazo

No tratamento de longo prazo com corticosteróides existe um risco aumentado de reações adversas locais e sistêmicas. O tratamento deve ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteroides (ver item 9.Reações Adversas).

Outros usos

Não há experiência com o uso de Daivobet gel na psoríase gutata.



Tratamento concomitante e exposição ao UV

Daivobet pomada para lesões psoriásicas corporais foi usado concomitantemente ao Daivobet gel para lesões psoriásicas do couro cabeludo, mas não há experiência de uso concomitante de Daivobet com outros produtos antipsoriásicos aplicados no mesmo local de tratamento, administrados por via sistêmica ou com fototerapia.

Durante o tratamento com Daivobet gel os médicos devem recomendar aos pacientes que limitem ou evitem exposição excessiva à luz natural ou artificial. O calcipotriol tópico somente deve ser usado com radiação UV se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os possíveis riscos (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*).

Gravidez e lactação

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet gel em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glicocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva(ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*), mas uma série de estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congênitas entre os nascidos de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O risco potencial para seres humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, Daivobet gel somente deve ser usado quando os benefícios potenciais superam os possíveis riscos.

A betametasona é excretada no leite materno, mas o risco de uma reação adversa na criança parece improvável com o uso de doses terapêuticas. Não existem dados sobre a excreção do calcipotriol no leite materno. Devem ser tomadas precauções quando se prescrever Daivobet gel a mulheres que estão amamentando. A paciente deve ser instruída a não usar Daivobet gel nas mamas quando estiver amamentando.

Fertilidade

Estudos em ratos com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona não demonstraram prejuízo na fertilidade de homens ou mulheres.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Daivobet gel não tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

A segurança e eficácia de Daivobet gel em pacientes com insuficiência renal ou doenças hepáticas graves não foram avaliadas.

A segurança e eficácia de Daivobet gel em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Até o momento não há informações de que Daivobet gel possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa, assim, Daivobet gel não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não são conhecidas interações deste medicamento com exames laboratoriais e não laboratoriais, nem com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não refrigerar. O frasco deve ser mantido dentro da embalagem para proteger o produto da luz.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.



Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 3 meses.

Daivobet gel é um gel quase límpido, incolor a ligeiramente esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Daivobet gel deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia. O período recomendado de tratamento é de 4 semanas para o tratamento do couro cabeludo e de 8 semanas para o tratamento em outras áreas do corpo.

Após este período, se for necessário continuar ou reiniciar o tratamento, deve-se fazê-lo após avaliação médica e sob supervisão médica regular.

Ao usar produtos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deve exceder 15g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal (ver item 5. Advertências e Precauções).

Uso no couro cabeludo

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

Modo de usar

O frasco deve ser agitado antes do uso e deve ser aplicado na área afetada. Daivobet gel não deve ser aplicado diretamente no rosto ou nos olhos. As mãos devem ser lavadas após o uso do produto. Para alcançar melhor resultado não se recomenda tomar banho ou lavar o cabelo (no caso de uso no couro cabeludo) imediatamente após a aplicação, deixando o produto permanecer na pele durante a noite ou durante o dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa de estudos clínicos com Daivobet gel incluiu até o momento mais de 4.700 pacientes, dos quais mais de 2.100 foram tratados com este produto. Aproximadamente 8% dos pacientes tratados com Daivobet gel apresentaram uma reação adversa não grave. As reações são, em geral, leves e relacionadas a diferentes reações dermatológicas, sendo o prurido a mais comum.

Com base nos dados dos estudos clínicos e uso pós-comercialização, as seguintes reações adversas são listadas para Daivobet gel.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar as frequências de reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classificação das reações por sistema

Oftalmológico:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): irritação nos olhos.

Alterações da pele e tecidos subcutâneos:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): prurido.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): exacerbação da psoríase, sensação de queimadura da pele, dor ou irritação da pele, foliculite, dermatite, eritema, acne, pele seca, exacerbação da psoríase, rash e rash pustular.

As seguintes reações adversas são consideradas relacionadas à classe farmacológica do calcipotriol ou da betametasona, respectivamente:

Calcipotriol



As reações adversas relatadas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, rash, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e reações de hipersensibilidade, incluindo casos muito raros de angioedema e edema facial. Efeitos sistêmicos após a utilização tópica podem aparecer, embora muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria (ver item 5. Advertências e Precauções).

Betametasona (sob a forma de dipropionato)

Podem ocorrer reações locais após o uso tópico especialmente durante uso prolongado, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, despigmentação e milia colóide. No tratamento da psoríase pode haver o risco de psoríase pustulosa generalizada.

Reações sistêmicas devido ao uso tópico de corticosteróides são raras em adultos, porém podem ser graves. Podem ocorrer, especialmente após tratamento prolongado, supressão da glândula supra-renal, catarata, infecções, impacto no controle metabólico do diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular. Reações sistêmicas ocorrem com mais frequência quando o produto é aplicado com oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes áreas ou durante o uso prolongado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Reações adversas relacionadas a excipientes

Daivobet gel contém butilidroxitolueno (E321) que pode causar reações de irritação local (como dermatite de contato) ou irritação dos olhos e mucosas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de toxicidade crônica o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido de forma gradual.

Foi relatado que devido ao uso incorreto do produto, um paciente com psoríase eritrodérmica extensa tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (correspondente a uma dose diária de 34 g), por 5 meses, desenvolveu síndrome de Cushing e psoríase pustulosa após parar o tratamento abruptamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.8569.0004

Farm. Resp.: Silvia Takahashi – CRF-SP 38.932

Fabricado por:

LEO Laboratories Limited, Dublin, Irlanda

Registrado, importado e distribuído por:

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis C. Berrini, 1645, Cj. 71 CEP 04.571-011 São Paulo-SP



CNPJ 11.424.477/0001-10

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição médica. Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/10/2013.

® = marca registrada de LEO Pharma A/S



V.001-B



Daivobet[®]

(Hidrato de calcipotriol + dipropionato de Betametasona)

LEO PHARMA LTDA

GEL

50 mcg/g + 0,5 mg/g



Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Daivobet® gel

hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona

APRESENTAÇÕES

Gel (50 mcg/g + 0,5 mg/g) em embalagem com um frasco com 15 g, 30 g ou 60 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g do gel contém 50 mcg de calcipotriol (equivalente a 52,2 mcg de hidrato de calcipotriol e 0,5 mg de betametasona (equivalente a 0,643 mg de dipropionato de betametasona).

Excipientes: petrolato líquido, éster estearílico PPG-15, óleo de rícino hidrogenado, butilidroxitolueno (E321), racealfatocoferol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Daivobet gel é indicado para o tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo e para o tratamento tópico da psoríase vulgar leve a moderada no corpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Daivobet gel uma vez ao dia foi investigada em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas, com mais de 2.900 pacientes com psoríase no couro cabeludo de intensidade pelo menos leve, de acordo com a Avaliação Global do Investigador (AGI) sobre a gravidade da doença. Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo gel, calcipotriol no veículo gel e, em um dos estudos, o veículo gel isoladamente, todos utilizados uma vez ao dia. Os resultados para o critério de resposta primária (ausência de doença ou doença muito leve, de acordo com a AGI na semana 8) demonstraram que o Daivobet gel é estatisticamente significativamente mais eficaz do que os comparadores. Os resultados da rapidez de início de ação com base em dados semelhantes na semana 2, também mostraram que Daivobet gel foi significativamente mais eficaz estatisticamente do que os comparadores.^{1, 2}

% pacientes com ausência de doença ou doença muito leve	Daivobet gel (n = 1.108)	dipropionato de betametasona (n = 1.118)	calcipotriol (n = 558)	veículo do gel (n = 136)
Semana 2	53,2%	42,87% ^a	17,2% ^a	11,8% ^a
Semana 8	69,8%	62,5% ^a	40,1% ^a	22,8% ^a

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,001)

A eficácia de Daivobet gel uma vez ao dia no corpo (exceto couro cabeludo) foi investigada em um estudo randomizado, duplo-cego, de 8 semanas, com 296 pacientes com psoríase vulgar de intensidade leve a moderada, de acordo com a AGI. Os comparadores utilizados foram dipropionato de betametasona no veículo gel, calcipotriol no



veículo gel e, o veículo gel isoladamente, todos utilizados uma vez ao dia. O critério de resposta primária foi o controle da doença, de acordo com a AGI, na semana 4 e na semana 8. O controle da doença foi definido como ‘ausência de doença’ ou ‘doença mínima’ para os pacientes inicialmente com doença moderada ou ‘ausência de doença’ para os pacientes inicialmente com doença leve. O critério de resposta secundária foi a porcentagem de alteração no Índice da Área e Gravidade da Psoríase (PASI) na semana 4 ou na semana 8 em relação ao inicial.

% pacientes com controle da doença	Daivobet gel (n = 126)	dipropionato de betametasona (n = 68)	calcipotriol (n = 67)	veículo 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

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,05)

% média de redução no PASI (DP)	Daivobet gel (n = 126)	dipropionato de betametasona (n = 68)	calcipotriol (n = 67)	veículo gel (n = 35)
Semana 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ^a	32,1 (23,6) ^a	17,0 (31,8) ^a
Semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ^a	11,1 (29,5) ^a

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,05)

Outro estudo randomizado, cego para o investigador, que incluiu 312 pacientes com psoríase no couro cabeludo de intensidade pelo menos moderada de acordo com a AGI, investigou a utilização de Daivobet gel uma vez ao dia comparado com calcipotriol solução capilar duas vezes ao dia por até 8 semanas. Os resultados do critério de resposta primária (ausência de doença ou doença muito leve de acordo com a AGI na semana 8) mostraram que Daivobet gel foi estatisticamente e significativamente mais eficaz do que calcipotriol solução capilar.³

% pacientes com ausência da doença ou doença muito leve	Daivobet gel (n = 207)	calcipotriol solução capilar (n = 105)
Semana 8	68,6%	31,4% ¹

^aEstatisticamente significativamente menos eficaz e que Daivobet gel (P<0,001)

Um estudo de longo prazo, duplo- cego, com 873 pacientes com psoríase no couro cabeludo, de intensidade pelo menos moderada (de acordo com a AGI), investigou o uso de Daivobet gel comparado com calcipotriol no veículo do gel. Ambos os tratamentos foram aplicados uma vez ao dia, de forma intermitente, conforme a necessidade, por até 52 semanas. Eventos adversos, possivelmente relacionados com o uso prolongado de corticosteróides no couro cabeludo, foram identificados por um painel independente e cego de dermatologistas. Não foram encontradas diferenças nas porcentagens de pacientes que tiveram eventos adversos entre os grupos de tratamento (2,6% no grupo do grupo do Daivobet gel e 3,0% no grupo do calcipotriol; P=0,73). Não foram relatados casos de atrofia da cutânea.⁴

1. Clinical Study Report MBL 0405 INT, Maio de 2006. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to bethamethasone dipropionate in the gel vehicle, calcipotriol in the gel vehicle and the gel vehicle alone in scalp psoriasis.
2. Clinical Study Report MBL 0406 INT, maio de 2006. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to betamethasone dipropionate in the gel vehicle and calcipotriol in the gel vehicle in scalp psoriasis.
3. Clinical Study Report MBL 0503 INT, janeiro de 2007. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared to Daivonex/Dovonex scalp solution in patients with scalp psoriasis.
4. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008; 217:321-328.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Tal como os outros corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades antiinflamatórias, antipruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras sem, no entanto curar a patologia subjacente. Através da oclusão o efeito pode ser acentuado devido à penetração aumentada do extrato córneo, o que também aumenta a incidência de eventos adversos. O mecanismo da atividade antiinflamatória dos esteróides tópicos não está esclarecido.

A resposta supra-renal ao ACTH foi determinada medindo-se os níveis de cortisol em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e corpo, usando uma combinação de Daivobet gel e Daivobet pomada, na quantidade de até 106g por semana. Foi observada uma diminuição nos limites da resposta do cortisol 30 minutos após o ACTH, em 5 de 32 pacientes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 pacientes (18,2%) que continuaram o tratamento até 8 semanas. Em todos os casos os níveis de cortisol estavam normais 60 minutos após a resposta ao ACTH. Não foi observada evidência de alterações no metabolismo do cálcio nestes pacientes. Portanto, com relação à supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), este estudo mostra alguma evidência de que doses muito altas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

Com base nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresenta resultados evidentes depois de duas semanas, mesmo que a psoríase ainda esteja presente.

Propriedades Farmacocinéticas

A exposição sistêmica ao calcipotriol e ao dipropionato de betametasona do Daivobet gel aplicado topicamente é comparável à do Daivobet pomada em ratos e porquinhos-da-índia. Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistêmica do calcipotriol e da betametasona a partir de Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicada na pele normal (625 cm²) por 12 horas. A aplicação em placas de psoríase com curativos oclusivos pode aumentar a absorção de corticosteróides tópicos. A absorção pela pele ferida é de aproximadamente 24%.

Após absorção sistêmica, tanto o calcipotriol como o dipropionato de betametasona são rápida e extensivamente metabolizados. A ligação às proteínas plasmáticas é de 64%. A meia-vida de eliminação plasmática após aplicação intravenosa é de 5 a 6 horas. Devido à formação de um depósito na pele, a eliminação após aplicação tópica é da ordem de dias. A betametasona é metabolizada especialmente no fígado, mas também nos rins a ésteres glicuronida e sulfato. A principal via de excreção do calcipotriol é através das fezes (ratos e mini-porcos) e do dipropionato de betametasona é através da urina (ratos e camundongos). Em ratos, estudos de distribuição tecidual com calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, mostraram que respectivamente, rins e fígados apresentaram os níveis mais altos de radioatividade.

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

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos com corticosteróides em animais mostraram toxicidade na reprodução (fenda do palato, má formação do esqueleto). Em estudos de toxicidade na reprodução, com a administração oral de corticosteróides a ratos, foi detectada gestação prolongada e trabalho de parto difícil e prolongado. Além disso, foram observadas redução na sobrevivência da prole, redução no peso corporal e no ganho de peso corporal. Não houve prejuízo da fertilidade. A relevância para seres humanos é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica com calcipotriol em camundongos não revelou risco especial para humanos.

Estudos de fotocarcinogenicidade em camundongos sugerem que o calcipotriol pode potencializar o efeito da radiação UV de induzir tumores cutâneos.

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



4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ou alergia conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

Daivobet gel é contra-indicado em pacientes com psoríase eritrodérmica, exfoliativa ou pustulosa.

Devido ao calcipotriol, Daivobet gel é contra-indicado em pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, Daivobet gel é contra-indicado nas seguintes condições: lesões cutâneas de origem viral (como herpes ou varicela), infecções cutâneas fúngicas ou bacterianas, infecções parasitárias, manifestações cutâneas relacionadas à tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, pele atrófica, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgar, acne rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sistema endócrino

Daivobet gel contém um esteróide potente e, portanto, deve-se evitar o tratamento concomitante com outros esteróides. As reações adversas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistêmico, tais como supressão adrenocortical ou impacto no controle metabólico do diabetes mellitus, também podem ocorrer durante o tratamento tópico devido à absorção sistêmica. Deve-se evitar a aplicação com bandagens oclusivas uma vez que isto aumenta a absorção sistêmica de corticosteroides (ver item 9.Reações Adversas).

Em um estudo em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e no corpo, usando uma combinação de altas doses de Daivobet gel (aplicação no couro cabeludo) e altas doses de Daivobet pomada (aplicação corporal), 5 de 32 pacientes apresentaram uma diminuição nos limites da resposta do cortisol ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) após 4 semanas de tratamento (ver item 3.Características Farmacológicas - *Propriedades Farmacodinâmicas*).

Metabolismo do cálcio

Devido ao calcipotriol, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico se normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações quanto à utilização do calcipotriol são seguidas. O tratamento de mais de 30% da superfície corporal deve ser evitado (ver item 8.Posologia e Modo de Usar).

Local da aplicação

A pele do rosto e dos genitais são muito sensíveis aos corticosteróides. Daivobet gel não deve ser usado nestas áreas. Foram observadas reações adversas incomuns (como irritação dos olhos ou irritação da pele do rosto) quando o medicamento foi acidentalmente aplicado na área do rosto, nos olhos ou conjuntiva. O paciente deve ser instruído sobre o correto uso do produto de forma a evitar a aplicação ou transferência acidental para o rosto, boca e olhos. Deve-se lavar as mãos após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas.

Infecções concomitantes da pele

Se as lesões forem secundariamente infectadas, devem ser tratadas com tratamento antibiótico. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

Descontinuação do tratamento

Quando a psoríase é tratada com corticosteróides tópicos pode existir o risco de psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebote quando o tratamento é interrompido. Assim, o paciente deve continuar sob supervisão médica no período pós-tratamento.

Tratamento de longo prazo

No tratamento de longo prazo com corticosteróides existe um risco aumentado de reações adversas locais e sistêmicas. O tratamento deve ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteroides (ver item 9.Reações Adversas).

Outros usos

Não há experiência com o uso de Daivobet gel na psoríase gutata.



Tratamento concomitante e exposição ao UV

Daivobet pomada para lesões psoriásicas corporais foi usado concomitantemente ao Daivobet gel para lesões psoriásicas do couro cabeludo, mas não há experiência de uso concomitante de Daivobet com outros produtos antipsoriásicos aplicados no mesmo local de tratamento, administrados por via sistêmica ou com fototerapia.

Durante o tratamento com Daivobet gel os médicos devem recomendar aos pacientes que limitem ou evitem exposição excessiva à luz natural ou artificial. O calcipotriol tópico somente deve ser usado com radiação UV se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os possíveis riscos (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*).

Gravidez e lactação

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet gel em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glicocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva(ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*), mas uma série de estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congênitas entre os nascidos de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O risco potencial para seres humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, Daivobet gel somente deve ser usado quando os benefícios potenciais superam os possíveis riscos.

A betametasona é excretada no leite materno, mas o risco de uma reação adversa na criança parece improvável com o uso de doses terapêuticas. Não existem dados sobre a excreção do calcipotriol no leite materno. Devem ser tomadas precauções quando se prescrever Daivobet gel a mulheres que estão amamentando. A paciente deve ser instruída a não usar Daivobet gel nas mamas quando estiver amamentando.

Fertilidade

Estudos em ratos com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona não demonstraram prejuízo na fertilidade de homens ou mulheres.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Daivobet gel não tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

A segurança e eficácia de Daivobet gel em pacientes com insuficiência renal ou doenças hepáticas graves não foram avaliadas.

A segurança e eficácia de Daivobet gel em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Até o momento não há informações de que Daivobet gel possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa, assim, Daivobet gel não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não são conhecidas interações deste medicamento com exames laboratoriais e não laboratoriais, nem com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não refrigerar. O frasco deve ser mantido dentro da embalagem para proteger o produto da luz.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.



Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 3 meses.

Daivobet gel é um gel quase límpido, incolor a ligeiramente esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Daivobet gel deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia. O período recomendado de tratamento é de 4 semanas para o tratamento do couro cabeludo e de 8 semanas para o tratamento em outras áreas do corpo.

Após este período, se for necessário continuar ou reiniciar o tratamento, deve-se fazê-lo após avaliação médica e sob supervisão médica regular.

Ao usar produtos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deve exceder 15g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal (ver item 5. Advertências e Precauções).

Uso no couro cabeludo

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

Modo de usar

O frasco deve ser agitado antes do uso e deve ser aplicado na área afetada. Daivobet gel não deve ser aplicado diretamente no rosto ou nos olhos. As mãos devem ser lavadas após o uso do produto. Para alcançar melhor resultado não se recomenda tomar banho ou lavar o cabelo (no caso de uso no couro cabeludo) imediatamente após a aplicação, deixando o produto permanecer na pele durante a noite ou durante o dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa de estudos clínicos com Daivobet gel incluiu até o momento mais de 4.700 pacientes, dos quais mais de 2.100 foram tratados com este produto. Aproximadamente 8% dos pacientes tratados com Daivobet gel apresentaram uma reação adversa não grave. As reações são, em geral, leves e relacionadas a diferentes reações dermatológicas, sendo o prurido a mais comum.

Com base nos dados dos estudos clínicos e uso pós-comercialização, as seguintes reações adversas são listadas para Daivobet gel.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar as frequências de reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classificação das reações por sistema

Oftalmológico:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): irritação nos olhos.

Alterações da pele e tecidos subcutâneos:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): prurido.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): exacerbação da psoríase, sensação de queimadura da pele, dor ou irritação da pele, foliculite, dermatite, eritema, acne, pele seca, exacerbação da psoríase, rash e rash pustular.

As seguintes reações adversas são consideradas relacionadas à classe farmacológica do calcipotriol ou da betametasona, respectivamente:

Calcipotriol



As reações adversas relatadas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, rash, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e reações de hipersensibilidade, incluindo casos muito raros de angioedema e edema facial. Efeitos sistêmicos após a utilização tópica podem aparecer, embora muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria (ver item 5. Advertências e Precauções).

Betametasona (sob a forma de dipropionato)

Podem ocorrer reações locais após o uso tópico especialmente durante uso prolongado, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricrose, dermatite perioral, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, despigmentação e milia colóide. No tratamento da psoríase pode haver o risco de psoríase pustulosa generalizada.

Reações sistêmicas devido ao uso tópico de corticosteróides são raras em adultos, porém podem ser graves. Podem ocorrer, especialmente após tratamento prolongado, supressão da glândula supra-renal, catarata, infecções, impacto no controle metabólico do diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular. Reações sistêmicas ocorrem com mais frequência quando o produto é aplicado com oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes áreas ou durante o uso prolongado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Reações adversas relacionadas a excipientes

Daivobet gel contém butilidroxitolueno (E321) que pode causar reações de irritação local (como dermatite de contato) ou irritação dos olhos e mucosas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de toxicidade crônica o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido de forma gradual.

Foi relatado que devido ao uso incorreto do produto, um paciente com psoríase eritrodérmica extensa tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (correspondente a uma dose diária de 34 g), por 5 meses, desenvolveu síndrome de Cushing e psoríase pustulosa após parar o tratamento abruptamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.8569.0004

Farm. Resp.: Renata C. Conserva – CRF-SP 29.036

Fabricado por:

LEO Laboratories Limited, Dublin, Irlanda

Registrado, importado e distribuído por:

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis C. Berrini, 1645, Cj. 71 CEP 04.571-011 São Paulo-SP



CNPJ 11.424.477/0001-10

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição médica. Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/05/2012.

® = marca registrada de LEO Pharma A/S



V.001-A

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Versão atual	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	24/10/2013	24/10/2013	Alteração de Responsável Técnico
0873271/13-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2013	16/10/2013	NA

NA – Não aplicável



Daivobet®

(Hidrato de calcipotriol + dipropionato de Betametasona)

LEO PHARMA LTDA

POMADA

50 mcg/g + 0,5 mg/g



Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Daivobet® pomada

hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona

APRESENTAÇÕES

Pomada (50 mcg/g + 0,5 mg/g) em embalagem com uma bisnaga de alumínio com 30 g, 60 g ou 100 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g da pomada contém 50 mcg de calcipotriol (equivalente a 52,2 mcg de hidrato de calcipotriol) e 0,5 mg de betametasona (equivalente a 0,643 mg de dipropionato de betametasona).

Excipientes: petrolato líquido, éster estearílico PPG-15, petrolato branco, racealfatocoferol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Daivobet pomada é indicado para o tratamento tópico da psoríase vulgar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com ativo e veículo, de 4 braços, de grupos paralelos, comparou a eficácia clínica de Daivobet pomada com cada um dos ativos isolados no veículo pomada e com o veículo pomada isolado, todos usados uma vez ao dia, por 4 semanas.

Um total de 1605 pacientes adultos, com psoríase vulgar de gravidade ao menos leve e afetando pelo menos 10% dos braços e/ou 10% do tronco e/ou 10% das pernas, foram incluídos no estudo. Dos 1603 pacientes randomizados, 490 foram designados para Daivobet pomada, 476 para betametasona pomada, 480 para calcipotriol pomada e 157 para veículo pomada. Os critérios primários de resposta foram porcentagem de pacientes com “doença controlada”, definida como “ausência de doença” ou “doença muito leve” de acordo com a Avaliação Global do Investigado (AGI) no final do tratamento e variação percentual do PASI da visita basal até o final do tratamento. As avaliações da AGI e PASI foram feitas na visita basal e após 1, 2 e 4 semanas.

No final do tratamento havia 276 pacientes (56,3%) com a doença controlada no grupo Daivobet pomada, 176 (37,0%) no grupo betametasona pomada, 107 (22,3%) no grupo calcipotriol pomada, e 16 (10,2%) no grupo veículo pomada. Daivobet pomada foi estatisticamente e significativamente mais eficaz do que betametasona pomada (OR 2,57; CI 95% 1,93 a 3,43; P <0,001), calcipotriol pomada (OR 5,98; CI 95% 4,38 a 8,17; P <0,001) e veículo pomada (OR 17,10; CI 95% 9,47 a 30,89; P <0,001).

A variação percentual média do PASI da visita basal até o final do tratamento foi de -71,3% no grupo Daivobet pomada, -57,2% no grupo betametasona pomada, -46,1% no grupo calcipotriol pomada e -22,7% no grupo veículo pomada. Daivobet pomada foi significativamente mais eficaz do que betametasona pomada (diferença média de -14,2%, CI 95% -17,6 a -10,8; P <0,001), calcipotriol pomada (diferença média -25,3%, CI 95% -28,7 a -21,9; P <0,001) e veículo pomada (diferença média de -48,3%, CI 95% -53,2 a -43,4; P <0,001). No geral, Daivobet pomada foi significativamente mais eficaz na psoríase vulgar do que as substâncias ativas isoladas e do que o veículo pomada.¹



Dados de longo prazo de Daivobet pomada foram obtidos a partir de um estudo de segurança, com objetivo secundário de investigar a eficácia, por até 52 semanas de tratamento. Este estudo investigou o tratamento com Daivobet pomada utilizado de forma intermitente. A porcentagem média de avaliações satisfatórias (de acordo com a Avaliação Global do Investigador sobre a Gravidade da Doença) durante o estudo foi maior no grupo que utilizou Daivobet pomada por até 52 semanas do que a alcançada com os outros dois regimes (84% no grupo do Daivobet, 75% no grupo do Daivobet usado por 4 semanas alternado com calcipotriol pomada por 4 semanas e 70% no grupo do Daivobet pomada usado inicialmente por 4 semanas e alterado para calcipotriol pomada até o final do estudo). A diferença entre as respostas dos pacientes que utilizaram Daivobet pomada por até 52 semanas e aqueles que usaram Daivobet pomada nas primeiras 4 semanas e então trocaram para calcipotriol pomada por até 48 semanas foi estatisticamente significativa ($P=0,025$). Uma porcentagem maior de pacientes alcançou avaliações 100% satisfatórias (isto é, em todas as visitas do estudo) com o uso de Daivobet pomada do que nos outros dois regimes de tratamento (36% no grupo Daivobet, 28% no grupo do Daivobet/ calcipotriol (tratamento alternado) e 24% no grupo Daivobet inicial alterado para calcipotriol). Todos os pacientes entraram neste estudo de longo prazo em um estado desfavorável da doença. Em 4 semanas, quando todos os pacientes receberam o tratamento com Daivobet pomada a eficácia foi similar em todos os três grupos, porém, após os ciclos seguintes de tratamentos (após 8 semanas), houve um benefício sugerido da eficácia com o uso somente de Daivobet pomada, sem alterar o tratamento para calcipotriol pomada.²

1. Kaufmann R et al: A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(4): 389-393.
2. K. Kragballe et al: Efficacy Results of a 52-Week, Randomised, Double-Blind, Safety Study of a Calcipotriol/ Betamethasone Dipropionate Two-Compound Product (Daivobet) in the Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2006; 213:319–326.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Tal como os outros corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades antiinflamatórias, antipruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras sem, no entanto curar a patologia subjacente. Através da oclusão o efeito pode ser acentuado devido à penetração aumentada do extrato córneo, o que também aumenta a incidência de eventos adversos. O mecanismo da atividade antiinflamatória dos esteróides tópicos não está esclarecido.

Um estudo de segurança com 634 pacientes com psoríase, investigou o uso de Daivobet pomada uma vez ao dia, em cursos repetidos, usado somente quando necessário, sozinho ou alternado com calcipotriol pomada, por até 52 semanas, comparado com o uso de Daivobet pomada por 4 semanas seguido pelo uso de calcipotriol pomada sozinho por 48 semanas. Reações adversas ao medicamento foram relatadas por 21,7 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada, por 29,6 % no grupo do Daivobet pomada alternado com calcipotriol pomada e por 37,9 % no grupo do calcipotriol pomada. As reações adversas ao medicamento que foram relatadas por mais de 2 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada foram prurido (5,8 %) e psoríase (5,3 %). Eventos adversos de interesse, possivelmente relacionados ao uso de corticoide no longo prazo (como atrofia da pele, foliculite, despigmentação, furúnculo e púrpura) foram relatados por 4,8 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada, por 2,8 % no grupo do Daivobet pomada alternado com calcipotriol pomada e por 2,9 % no grupo do calcipotriol pomada.

A resposta supra-renal ao ACTH foi determinada medindo-se os níveis de cortisol em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e corpo, usando uma combinação de Daivobet gel e Daivobet pomada, na quantidade de até 106 g por semana. Foi observada uma diminuição nos limites da resposta do cortisol 30 minutos após o ACTH, em 5 de 32 pacientes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 pacientes (18,2%) que continuaram o tratamento até 8 semanas. Em todos os casos os níveis de cortisol estavam normais 60 minutos após a resposta ao ACTH. Não foi observada evidência de alterações no metabolismo do cálcio nestes pacientes. Portanto, com relação à supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), este estudo mostra alguma evidência de que doses muito altas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

Com base nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresenta resultados evidentes depois de duas semanas, mesmo que a psoríase ainda esteja presente neste momento.



Propriedades Farmacocinéticas

Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistêmica do calcipotriol e da betametasona a partir de Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicada na pele normal (625 cm²) por 12 horas. A aplicação em placas de psoríase com curativos oclusivos pode aumentar a absorção de corticosteróides tópicos. A absorção pela pele ferida é de aproximadamente 24%.

Após absorção sistêmica, tanto o calcipotriol como o dipropionato de betametasona são rápida e extensivamente metabolizados. A ligação às proteínas plasmáticas é de 64%. A meia-vida de eliminação plasmática após aplicação intravenosa é de 5 a 6 horas. Devido à formação de um depósito na pele, a eliminação após aplicação tópica é da ordem de dias. A betametasona é metabolizada especialmente no fígado, mas também nos rins a ésteres glicuronida e sulfato. A principal via de excreção do calcipotriol é através das fezes (ratos e mini-porcos) e do dipropionato de betametasona é através da urina (ratos e camundongos). Em ratos, estudos de distribuição tecidual com calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, mostraram que respectivamente, rins e fígados apresentaram os níveis mais altos de radioatividade.

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

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos com corticosteroides em animais mostraram toxicidade na reprodução (fenda do palato, má formação do esqueleto). Em estudos de toxicidade na reprodução, com a administração oral de corticosteroides a ratos, foi detectada gestação prolongada e trabalho de parto difícil e prolongado. Além disso, foram observadas redução na sobrevivência da prole, redução no peso corporal e no ganho de peso corporal. Não houve prejuízo da fertilidade. A relevância para seres humanos é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica com calcipotriol em camundongos não revelou risco especial para humanos.

Estudos de fotocarcinogenicidade em camundongos sugerem que o calcipotriol pode potencializar o efeito da radiação UV de induzir tumores cutâneos.

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ou alergia conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

Daivobet pomada é contra-indicado em pacientes com psoríase eritrodérmica, exfoliativa ou pustulosa.

Devido ao calcipotriol, Daivobet pomada é contra-indicado em pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, Daivobet pomada é contra-indicado nas seguintes condições: lesões cutâneas de origem viral (como herpes ou varicela), infecções cutâneas fúngicas ou bacterianas, infecções parasitárias, manifestações cutâneas relacionadas à tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, pele atrófica, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgar, acne rosácea, rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sistema endócrino

Daivobet pomada contém um esteróide potente e, portanto, deve-se evitar o tratamento concomitante com outros esteróides. As reações adversas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistêmico, tais como supressão adrenocortical ou impacto no controle metabólico do diabetes mellitus, também podem ocorrer durante o tratamento tópico devido à absorção sistêmica. Deve-se evitar a aplicação com bandagens oclusivas uma vez que isto aumenta a absorção sistêmica de corticosteroides (ver item 9. Reações Adversas).



Em um estudo em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e no corpo, usando uma combinação de altas doses de Daivobet gel (aplicação no couro cabeludo) e altas doses de Daivobet pomada (aplicação corporal), 5 de 32 pacientes apresentaram uma diminuição nos limites da resposta do cortisol ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) após 4 semanas de tratamento (ver item 3.Características Farmacológicas - *Propriedades Farmacodinâmicas*).

Metabolismo do cálcio

Devido ao calcipotriol pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico se normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações quanto à utilização do calcipotriol são seguidas. O tratamento de mais de 30% da superfície corporal deve ser evitado (ver item 8.Posologia e Modo de Usar).

Local da aplicação

A pele do rosto e dos genitais são muito sensíveis aos corticosteróides. Daivobet pomada não deve ser usado nestas áreas. Foram observadas reações adversas incomuns (como irritação dos olhos ou irritação da pele do rosto) quando o medicamento foi acidentalmente aplicado na área do rosto, nos olhos ou conjuntiva. O paciente deve ser instruído sobre o correto uso do produto de forma a evitar a aplicação ou transferência acidental para o rosto, boca e olhos. Deve-se lavar as mãos após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas.

Infecções concomitantes da pele

Se as lesões forem secundariamente infectadas, devem ser tratadas com tratamento antibiótico. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

Descontinuação do tratamento

Quando a psoríase é tratada com corticosteróides tópicos pode existir o risco de psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebote quando o tratamento é interrompido. Assim, o paciente deve continuar sob supervisão médica no período pós-tratamento.

Tratamento de longo prazo

No tratamento de longo prazo com corticosteróides existe um risco aumentado de reações adversas locais e sistêmicas. O tratamento deve ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteróides (ver item 9.Reações Adversas).

Outros usos

Não há experiência com o uso de Daivobet pomada na psoríase gutata.

Tratamento concomitante e exposição ao UV

Não há experiência com o uso de Daivobet pomada no couro cabeludo. Daivobet pomada para lesões psoriásicas corporais foi usado concomitantemente ao Daivobet gel para lesões psoriásicas do couro cabeludo, mas não há experiência de uso concomitante de Daivobet com outros produtos antipsoriásicos aplicados no mesmo local de tratamento, administrados por via sistêmica ou com fototerapia.

Durante o tratamento com Daivobet pomada os médicos devem recomendar aos pacientes que limitem ou evitem exposição excessiva à luz natural ou artificial. O calcipotriol tópico somente deve ser usado com radiação UV se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os possíveis riscos (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*).

Gravidez e lactação

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet pomada em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glicocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*), mas uma série de estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congênitas entre os nascidos de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O risco potencial para seres humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, Daivobet pomada somente deve ser usado quando os benefícios potenciais superam os possíveis riscos.



A betametasona é excretada no leite materno, mas o risco de uma reação adversa na criança parece ser improvável com o uso de doses terapêuticas. Não existem dados sobre a excreção do calcipotriol no leite materno. Devem ser tomadas precauções quando se prescrever Daivobet pomada a mulheres que estão amamentando. A paciente deve ser instruída a não usar Daivobet pomada nas mamas quando estiver amamentando.

Fertilidade

Estudos em ratos com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona não demonstraram prejuízo na fertilidade de homens ou mulheres.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Daivobet pomada não tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

A segurança e eficácia de Daivobet pomada em pacientes com insuficiência renal ou doenças hepáticas graves não foram avaliadas.

A segurança e eficácia de Daivobet pomada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Até o momento não há informações de que Daivobet pomada possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa, assim, Daivobet pomada não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não são conhecidas interações deste medicamento com exames laboratoriais e não laboratoriais, nem com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 12 meses.

Daivobet pomada apresenta coloração quase branca a amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Daivobet pomada deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia. O período recomendado de tratamento é de 4 semanas.

Após este período, se for necessário continuar ou reiniciar o tratamento, deve-se fazê-lo após avaliação médica e sob supervisão médica regular.

Ao usar produtos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deve exceder 15g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal (ver item 5. Advertências e Precauções).

Modo de usar



Daivobet pomada deve ser aplicado na área afetada. Daivobet pomada não deve ser aplicado diretamente no rosto ou nos olhos. As mãos devem ser lavadas após o uso do produto. Para alcançar melhor resultado não se recomenda tomar banho imediatamente após a aplicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa de estudos clínicos com Daivobet pomada incluiu até o momento mais de 2.500 pacientes e mostrou que aproximadamente 10% dos pacientes podem apresentar uma reação adversa não grave. As reações são, em geral, leves e relacionadas a diferentes reações dermatológicas, como rash, prurido e sensação de queimadura. Psoríase pustulosa foi raramente relatada. Foi relatado efeito rebote após o final do tratamento, mas a frequência é desconhecida.

Com base nos dados dos estudos clínicos e uso pós-comercialização, as seguintes reações adversas são listadas para Daivobet pomada.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar as frequências de reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classificação das reações por sistema

Alterações da pele e tecidos subcutâneos:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): prurido, rash, sensação de queimadura da pele.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): exacerbação da psoríase, dor ou irritação da pele, foliculite, dermatite, eritema, alterações da pigmentação no local da aplicação.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): psoríase pustulosa.

Alterações gerais e condições no local de aplicação:

Frequência desconhecida: efeito rebote (ver item 5. Advertências e Precauções).

As seguintes reações adversas são consideradas relacionadas à classe farmacológica do calcipotriol e da betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

As reações adversas relatadas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, rash, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e reações de hipersensibilidade, incluindo casos muito raros de angioedema e edema facial. Efeitos sistêmicos após a utilização tópica podem aparecer, embora muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria (ver item 5. Advertências e Precauções).

Betametasona (sob a forma de dipropionato)

Podem ocorrer reações locais após o uso tópico especialmente durante uso prolongado, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, despigmentação e mília colóide. No tratamento da psoríase pode haver o risco de psoríase pustulosa generalizada.

Reações sistêmicas devido ao uso tópico de corticosteróides são raras em adultos, porém podem ser graves. Podem ocorrer, especialmente após tratamento prolongado, supressão da glândula supra-renal, catarata, infecções, impacto no controle metabólico do diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular. Reações sistêmicas ocorrem com mais frequência quando o produto é aplicado com oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes áreas ou durante o uso prolongado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE



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

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

Em caso de toxicidade crônica o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido de forma gradual.

Foi relatado que devido ao uso incorreto do produto, um paciente com psoríase eritrodérmica extensa, tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (correspondente a uma dose diária de 34 g), por 5 meses, desenvolveu síndrome de Cushing e psoríase pustulosa após parar o tratamento abruptamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.8569.0004

Farm. Resp.: Silvia Takahashi – CRF-SP 38.932

Fabricado por:

LEO Laboratories Limited, Dublin, Irlanda

Registrado, importado e distribuído por:

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis C. Berrini, 1645, Cj. 71 CEP 04.571-011 São Paulo-SP

CNPJ 11.424.477/0001-10

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição médica. Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/10/2013.

® = marca registrada de LEO Pharma A/S



V.001-B



Daivobet[®]

(Hidrato de calcipotriol + dipropionato de Betametasona)

LEO PHARMA LTDA

POMADA

50 mcg/g + 0,5 mg/g



Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Daivobet® pomada

hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona

APRESENTAÇÕES

Pomada (50 mcg/g + 0,5 mg/g) em embalagem com uma bisnaga de alumínio com 30 g, 60 g ou 100 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g da pomada contém 50 mcg de calcipotriol (equivalente a 52,2 mcg de hidrato de calcipotriol) e 0,5 mg de betametasona (equivalente a 0,643 mg de dipropionato de betametasona).

Excipientes: petrolato líquido, éster estearílico PPG-15, petrolato branco, racealfatocoferol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Daivobet pomada é indicado para o tratamento tópico da psoríase vulgar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com ativo e veículo, de 4 braços, de grupos paralelos, comparou a eficácia clínica de Daivobet pomada com cada um dos ativos isolados no veículo pomada e com o veículo pomada isolado, todos usados uma vez ao dia, por 4 semanas.

Um total de 1605 pacientes adultos, com psoríase vulgar de gravidade ao menos leve e afetando pelo menos 10% dos braços e/ou 10% do tronco e/ou 10% das pernas, foram incluídos no estudo. Dos 1603 pacientes randomizados, 490 foram designados para Daivobet pomada, 476 para betametasona pomada, 480 para calcipotriol pomada e 157 para veículo pomada. Os critérios primários de resposta foram porcentagem de pacientes com “doença controlada”, definida como “ausência de doença” ou “doença muito leve” de acordo com a Avaliação Global do Investigado (AGI) no final do tratamento e variação percentual do PASI da visita basal até o final do tratamento. As avaliações da AGI e PASI foram feitas na visita basal e após 1, 2 e 4 semanas.

No final do tratamento havia 276 pacientes (56,3%) com a doença controlada no grupo Daivobet pomada, 176 (37,0%) no grupo betametasona pomada, 107 (22,3%) no grupo calcipotriol pomada, e 16 (10,2%) no grupo veículo pomada. Daivobet pomada foi estatística e significativamente mais eficaz do que betametasona pomada (OR 2,57; CI 95% 1,93 a 3,43; P <0,001), calcipotriol pomada (OR 5,98; CI 95% 4,38 a 8,17; P <0,001) e veículo pomada (OR 17,10; CI 95% 9,47 a 30,89; P <0,001).

A variação percentual média do PASI da visita basal até o final do tratamento foi de -71,3% no grupo Daivobet pomada, -57,2% no grupo betametasona pomada, -46,1% no grupo calcipotriol pomada e -22,7% no grupo veículo pomada. Daivobet pomada foi significativamente mais eficaz do que betametasona pomada (diferença média de -14,2%, CI 95% -17,6 a -10,8; P <0,001), calcipotriol pomada (diferença média -25,3%, CI 95% -28,7 a -21,9; P <0,001) e veículo pomada (diferença média de -48,3%, CI 95% -53,2 a -43,4; P <0,001). No geral, Daivobet pomada foi significativamente mais eficaz na psoríase vulgar do que as substâncias ativas isoladas e do que o veículo pomada.¹



Dados de longo prazo de Daivobet pomada foram obtidos a partir de um estudo de segurança, com objetivo secundário de investigar a eficácia, por até 52 semanas de tratamento. Este estudo investigou o tratamento com Daivobet pomada utilizado de forma intermitente. A porcentagem média de avaliações satisfatórias (de acordo com a Avaliação Global do Investigador sobre a Gravidade da Doença) durante o estudo foi maior no grupo que utilizou Daivobet pomada por até 52 semanas do que a alcançada com os outros dois regimes (84% no grupo do Daivobet, 75% no grupo do Daivobet usado por 4 semanas alternado com calcipotriol pomada por 4 semanas e 70% no grupo do Daivobet pomada usado inicialmente por 4 semanas e alterado para calcipotriol pomada até o final do estudo). A diferença entre as respostas dos pacientes que utilizaram Daivobet pomada por até 52 semanas e aqueles que usaram Daivobet pomada nas primeiras 4 semanas e então trocaram para calcipotriol pomada por até 48 semanas foi estatisticamente significativa ($P=0,025$). Uma porcentagem maior de pacientes alcançou avaliações 100% satisfatórias (isto é, em todas as visitas do estudo) com o uso de Daivobet pomada do que nos outros dois regimes de tratamento (36% no grupo Daivobet, 28% no grupo do Daivobet/ calcipotriol (tratamento alternado) e 24% no grupo Daivobet inicial alterado para calcipotriol). Todos os pacientes entraram neste estudo de longo prazo em um estado desfavorável da doença. Em 4 semanas, quando todos os pacientes receberam o tratamento com Daivobet pomada a eficácia foi similar em todos os três grupos, porém, após os ciclos seguintes de tratamentos (após 8 semanas), houve um benefício sugerido da eficácia com o uso somente de Daivobet pomada, sem alterar o tratamento para calcipotriol pomada.²

1. Kaufmann R et al: A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(4): 389-393.
2. K. Kragballe et al: Efficacy Results of a 52-Week, Randomised, Double-Blind, Safety Study of a Calcipotriol/ Betamethasone Dipropionate Two-Compound Product (Daivobet) in the Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2006; 213:319–326.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Tal como os outros corticosteróides tópicos, o dipropionato de betametasona tem propriedades antiinflamatórias, antipruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras sem, no entanto curar a patologia subjacente. Através da oclusão o efeito pode ser acentuado devido à penetração aumentada do extrato córneo, o que também aumenta a incidência de eventos adversos. O mecanismo da atividade antiinflamatória dos esteróides tópicos não está esclarecido.

Um estudo de segurança com 634 pacientes com psoríase, investigou o uso de Daivobet pomada uma vez ao dia, em cursos repetidos, usado somente quando necessário, sozinho ou alternado com calcipotriol pomada, por até 52 semanas, comparado com o uso de Daivobet pomada por 4 semanas seguido pelo uso de calcipotriol pomada sozinho por 48 semanas. Reações adversas ao medicamento foram relatadas por 21,7 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada, por 29,6 % no grupo do Daivobet pomada alternado com calcipotriol pomada e por 37,9 % no grupo do calcipotriol pomada. As reações adversas ao medicamento que foram relatadas por mais de 2 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada foram prurido (5,8 %) e psoríase (5,3 %). Eventos adversos de interesse, possivelmente relacionados ao uso de corticoide no longo prazo (como atrofia da pele, foliculite, despigmentação, furúnculo e púrpura) foram relatados por 4,8 % dos pacientes no grupo do Daivobet pomada, por 2,8 % no grupo do Daivobet pomada alternado com calcipotriol pomada e por 2,9 % no grupo do calcipotriol pomada.

A resposta supra-renal ao ACTH foi determinada medindo-se os níveis de cortisol em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e corpo, usando uma combinação de Daivobet gel e Daivobet pomada, na quantidade de até 106 g por semana. Foi observada uma diminuição nos limites da resposta do cortisol 30 minutos após o ACTH, em 5 de 32 pacientes (15,6%) após 4 semanas de tratamento e em 2 de 11 pacientes (18,2%) que continuaram o tratamento até 8 semanas. Em todos os casos os níveis de cortisol estavam normais 60 minutos após a resposta ao ACTH. Não foi observada evidência de alterações no metabolismo do cálcio nestes pacientes. Portanto, com relação à supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), este estudo mostra alguma evidência de que doses muito altas de Daivobet gel e pomada podem ter um efeito fraco no eixo HPA.

Com base nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresenta resultados evidentes depois de duas semanas, mesmo que a psoríase ainda esteja presente neste momento.



Propriedades Farmacocinéticas

Estudos clínicos com pomada radiomarcada indicam que a absorção sistêmica do calcipotriol e da betametasona a partir de Daivobet pomada é inferior a 1% da dose (2,5 g) quando aplicada na pele normal (625 cm²) por 12 horas. A aplicação em placas de psoríase com curativos oclusivos pode aumentar a absorção de corticosteróides tópicos. A absorção pela pele ferida é de aproximadamente 24%.

Após absorção sistêmica, tanto o calcipotriol como o dipropionato de betametasona são rápida e extensivamente metabolizados. A ligação às proteínas plasmáticas é de 64%. A meia-vida de eliminação plasmática após aplicação intravenosa é de 5 a 6 horas. Devido à formação de um depósito na pele, a eliminação após aplicação tópica é da ordem de dias. A betametasona é metabolizada especialmente no fígado, mas também nos rins a ésteres glicuronida e sulfato. A principal via de excreção do calcipotriol é através das fezes (ratos e mini-porcos) e do dipropionato de betametasona é através da urina (ratos e camundongos). Em ratos, estudos de distribuição tecidual com calcipotriol e dipropionato de betametasona radiomarcados, mostraram que respectivamente, rins e fígados apresentaram os níveis mais altos de radioatividade.

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

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos com corticosteróides em animais mostraram toxicidade na reprodução (fenda do palato, má formação do esqueleto). Em estudos de toxicidade na reprodução, com a administração oral de corticosteróides a ratos, foi detectada gestação prolongada e trabalho de parto difícil e prolongado. Além disso, foram observadas redução na sobrevivência da prole, redução no peso corporal e no ganho de peso corporal. Não houve prejuízo da fertilidade. A relevância para seres humanos é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade dérmica com calcipotriol em camundongos não revelou risco especial para humanos.

Estudos de fotocarcinogenicidade em camundongos sugerem que o calcipotriol pode potencializar o efeito da radiação UV de induzir tumores cutâneos.

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ou alergia conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

Daivobet pomada é contra-indicado em pacientes com psoríase eritrodérmica, exfoliativa ou pustulosa.

Devido ao calcipotriol, Daivobet pomada é contra-indicado em pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à presença do corticosteróide, Daivobet pomada é contra-indicado nas seguintes condições: lesões cutâneas de origem viral (como herpes ou varicela), infecções cutâneas fúngicas ou bacterianas, infecções parasitárias, manifestações cutâneas relacionadas à tuberculose ou sífilis, dermatite perioral, pele atrófica, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgar, acne rosácea, rosácea, úlceras, feridas, prurido perianal e genital.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sistema endócrino

Daivobet pomada contém um esteróide potente e, portanto, deve-se evitar o tratamento concomitante com outros esteróides. As reações adversas relacionadas com o tratamento corticosteróide sistêmico, tais como supressão adrenocortical ou impacto no controle metabólico do diabetes mellitus, também podem ocorrer durante o tratamento tópico devido à absorção sistêmica. Deve-se evitar a aplicação com bandagens oclusivas uma vez que isto aumenta a absorção sistêmica de corticosteróides (ver item 9. Reações Adversas).



Em um estudo em pacientes com psoríase extensa no couro cabeludo e no corpo, usando uma combinação de altas doses de Daivobet gel (aplicação no couro cabeludo) e altas doses de Daivobet pomada (aplicação corporal), 5 de 32 pacientes apresentaram uma diminuição nos limites da resposta do cortisol ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) após 4 semanas de tratamento (ver item 3.Características Farmacológicas - *Propriedades Farmacodinâmicas*).

Metabolismo do cálcio

Devido ao calcipotriol pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. Contudo, o cálcio sérico se normaliza rapidamente com a interrupção do tratamento. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações quanto à utilização do calcipotriol são seguidas. O tratamento de mais de 30% da superfície corporal deve ser evitado (ver item 8.Posologia e Modo de Usar).

Local da aplicação

A pele do rosto e dos genitais são muito sensíveis aos corticosteróides. Daivobet pomada não deve ser usado nestas áreas. Foram observadas reações adversas incomuns (como irritação dos olhos ou irritação da pele do rosto) quando o medicamento foi acidentalmente aplicado na área do rosto, nos olhos ou conjuntiva. O paciente deve ser instruído sobre o correto uso do produto de forma a evitar a aplicação ou transferência acidental para o rosto, boca e olhos. Deve-se lavar as mãos após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas.

Infecções concomitantes da pele

Se as lesões forem secundariamente infectadas, devem ser tratadas com tratamento antibiótico. Contudo, se a infecção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido.

Descontinuação do tratamento

Quando a psoríase é tratada com corticosteróides tópicos pode existir o risco de psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebote quando o tratamento é interrompido. Assim, o paciente deve continuar sob supervisão médica no período pós-tratamento.

Tratamento de longo prazo

No tratamento de longo prazo com corticosteróides existe um risco aumentado de reações adversas locais e sistêmicas. O tratamento deve ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteróides (ver item 9.Reações Adversas).

Outros usos

Não há experiência com o uso de Daivobet pomada na psoríase gutata.

Tratamento concomitante e exposição ao UV

Não há experiência com o uso de Daivobet pomada no couro cabeludo. Daivobet pomada para lesões psoriásicas corporais foi usado concomitantemente ao Daivobet gel para lesões psoriásicas do couro cabeludo, mas não há experiência de uso concomitante de Daivobet com outros produtos antipsoriásicos aplicados no mesmo local de tratamento, administrados por via sistêmica ou com fototerapia.

Durante o tratamento com Daivobet pomada os médicos devem recomendar aos pacientes que limitem ou evitem exposição excessiva à luz natural ou artificial. O calcipotriol tópico somente deve ser usado com radiação UV se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os possíveis riscos (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*).

Gravidez e lactação

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre a utilização de Daivobet pomada em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais com glicocorticóides demonstraram toxicidade reprodutiva (ver item 3.Características Farmacológicas – *Dados de Segurança Pré-clínica*), mas uma série de estudos epidemiológicos não revelaram anomalias congênitas entre os nascidos de mulheres tratadas com corticosteróides durante a gravidez. O risco potencial para seres humanos é desconhecido. Assim, durante a gravidez, Daivobet pomada somente deve ser usado quando os benefícios potenciais superam os possíveis riscos.



A betametasona é excretada no leite materno, mas o risco de uma reação adversa na criança parece ser improvável com o uso de doses terapêuticas. Não existem dados sobre a excreção do calcipotriol no leite materno. Devem ser tomadas precauções quando se prescrever Daivobet pomada a mulheres que estão amamentando. A paciente deve ser instruída a não usar Daivobet pomada nas mamas quando estiver amamentando.

Fertilidade

Estudos em ratos com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona não demonstraram prejuízo na fertilidade de homens ou mulheres.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Daivobet pomada não tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

A segurança e eficácia de Daivobet pomada em pacientes com insuficiência renal ou doenças hepáticas graves não foram avaliadas.

A segurança e eficácia de Daivobet pomada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Até o momento não há informações de que Daivobet pomada possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa, assim, Daivobet pomada não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não são conhecidas interações deste medicamento com exames laboratoriais e não laboratoriais, nem com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 12 meses.

Daivobet pomada apresenta coloração quase branca a amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Daivobet pomada deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia. O período recomendado de tratamento é de 4 semanas.

Após este período, se for necessário continuar ou reiniciar o tratamento, deve-se fazê-lo após avaliação médica e sob supervisão médica regular.

Ao usar produtos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deve exceder 15g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal (ver item 5. Advertências e Precauções).

Modo de usar



Daivobet pomada deve ser aplicado na área afetada. Daivobet pomada não deve ser aplicado diretamente no rosto ou nos olhos. As mãos devem ser lavadas após o uso do produto. Para alcançar melhor resultado não se recomenda tomar banho imediatamente após a aplicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa de estudos clínicos com Daivobet pomada incluiu até o momento mais de 2.500 pacientes e mostrou que aproximadamente 10% dos pacientes podem apresentar uma reação adversa não grave. As reações são, em geral, leves e relacionadas a diferentes reações dermatológicas, como rash, prurido e sensação de queimadura. Psoríase pustulosa foi raramente relatada. Foi relatado efeito rebote após o final do tratamento, mas a frequência é desconhecida.

Com base nos dados dos estudos clínicos e uso pós-comercialização, as seguintes reações adversas são listadas para Daivobet pomada.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar as frequências de reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classificação das reações por sistema

Alterações da pele e tecidos subcutâneos:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): prurido, rash, sensação de queimadura da pele.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): exacerbação da psoríase, dor ou irritação da pele, foliculite, dermatite, eritema, alterações da pigmentação no local da aplicação.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): psoríase pustulosa.

Alterações gerais e condições no local de aplicação:

Frequência desconhecida: efeito rebote (ver item 5. Advertências e Precauções).

As seguintes reações adversas são consideradas relacionadas à classe farmacológica do calcipotriol e da betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

As reações adversas relatadas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, rash, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e reações de hipersensibilidade, incluindo casos muito raros de angioedema e edema facial. Efeitos sistêmicos após a utilização tópica podem aparecer, embora muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria (ver item 5. Advertências e Precauções).

Betametasona (sob a forma de dipropionato)

Podem ocorrer reações locais após o uso tópico especialmente durante uso prolongado, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, despigmentação e mília colóide. No tratamento da psoríase pode haver o risco de psoríase pustulosa generalizada.

Reações sistêmicas devido ao uso tópico de corticosteróides são raras em adultos, porém podem ser graves. Podem ocorrer, especialmente após tratamento prolongado, supressão da glândula supra-renal, catarata, infecções, impacto no controle metabólico do diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular. Reações sistêmicas ocorrem com mais frequência quando o produto é aplicado com oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes áreas ou durante o uso prolongado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE



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

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

Em caso de toxicidade crônica o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido de forma gradual.

Foi relatado que devido ao uso incorreto do produto, um paciente com psoríase eritrodérmica extensa, tratado com 240 g de Daivobet pomada por semana (correspondente a uma dose diária de 34 g), por 5 meses, desenvolveu síndrome de Cushing e psoríase pustulosa após parar o tratamento abruptamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.8569.0004

Farm. Resp.: Renata C. Conserva – CRF-SP 29.036

Fabricado por:

LEO Laboratories Limited, Dublin, Irlanda

Registrado, importado e distribuído por:

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis C. Berrini, 1645, Cj. 71 CEP 04.571-011 São Paulo-SP

CNPJ 11.424.477/0001-10

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição médica. Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/05/2012.

® = marca registrada de LEO Pharma A/S



V.001-A

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Versão atual	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	24/10/2013	24/10/2013	Alteração de Responsável Técnico
0873271/13-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2013	16/10/2013	NA

NA – Não aplicável