



**Daivonex<sup>®</sup>**

**(Calcipotriol)**

**LEO PHARMA LTDA**

**pomada**

**50 mcg/g**



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

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Daivonex®**

calcipotriol

## **APRESENTAÇÃO**

Pomada (50mcg/g) em embalagem com uma bisnaga de 30 g.

## **USO TÓPICO**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada 1g da pomada contém 50 mcg de calcipotriol.

Excipientes: edetato dissódico, fosfato di-hidratado de sódio dibásico, racealfatocoferol, petrolato líquido, éter estearílico macrogol, propilenoglicol, água purificada, petrolato branco.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Daivonex® é indicado para o tratamento da psoríase vulgar.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e a tolerância de Daivonex® pomada 50 µg/g e de valerato de betametasona 0,1% pomada foram comparadas em um estudo randomizado envolvendo 345 pacientes com psoríase vulgar, tratados duas vezes ao dia, por 6 semanas. A redução média do PASI foi de 68,8% com o Daivonex® e 61,4% com a betametasona. Ao final do tratamento a pontuação para eritema, espessamento e escamação foi significativamente menor com o Daivonex® do que com a betametasona e 82,1% dos pacientes consideraram que o lado tratado com Daivonex® melhorou muito ou que a psoríase desapareceu, em relação a 69,3% no lado tratado com betametasona. Portanto, o Daivonex® pomada foi considerado superior ao valerato de betametasona pomada na psoríase vulgar.<sup>1</sup>

Um estudo randomizado, duplo-cego, de 6 semanas, envolvendo 409 pacientes, também avaliou a eficácia de Daivonex® pomada comparada à de valerato de betametasona 0,1% pomada quando aplicados duas vezes ao dia para o tratamento de psoríase. A redução no PASI foi estatisticamente significativa em todas as avaliações para ambos os tratamentos, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. Ao final de 6 semanas, a redução média do PASI foi de 5,50 para o Daivonex® e 5,32 para a betametasona.

A avaliação geral dos pacientes da melhora ao final do tratamento mostrou que uma porcentagem, estatisticamente significativa, mais alta de pacientes tratados com Daivonex® (61,2%) apresentou uma melhora notável do que os pacientes tratados com betametasona (50,5%). Daivonex® pomada foi considerado tão eficaz quanto a betametasona pomada em relação ao PASI e superior na avaliação dos pacientes.<sup>2</sup>

A eficácia terapêutica e a segurança de Daivonex® pomada foram avaliadas no longo prazo em um estudo multicêntrico envolvendo 203 pacientes com psoríase crônica em placas. A gravidade da doença teve uma melhora significativa ao final do tratamento com o número de pacientes com psoríase moderada ou grave diminuindo de 92% no basal para 31% após 6 semanas de tratamento e para 22% ao final do tratamento. Os eventos adversos mais comuns foram irritação corporal (20,2%) e facial (4,9%), muito semelhante à incidência observada nos estudos de curto prazo. Concluiu-se que o Daivonex® pode ser utilizado com eficácia no tratamento de longo prazo da psoríase crônica em placas, sem aumento na incidência de eventos adversos.<sup>3</sup>

1. Kragballe K, et al. Double-blind, right/left comparison of Daivonex® and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *The Lancet* 1991; 337: 193-196.

2. Cunliffe W J, et al. Comparative study of Daivonex® (MC 903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatology* 1992; 26: 736-743.
3. Poyner T, et al. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with Daivonex®. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 173-177.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em seres humanos, o suprimento natural de vitamina D depende, principalmente, da exposição aos raios ultravioleta do sol para a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (colecalfiferol) na pele. O Daivonex® é um análogo sintético da vitamina D3.

Estudos clínicos realizados com a pomada radiomarcada apontam que cerca de 6% ( $\pm$  3%, DP) da dose aplicada de Daivonex® são absorvidos sistemicamente, quando a pomada é aplicada topicamente para placas de psoríase ou 5% ( $\pm$  2,6%, DP), quando aplicada na pele normal e, grande parte do princípio ativo absorvido é convertida em metabólitos inativos no prazo de 24 horas da aplicação.

A vitamina D e seus metabólitos são transportados no sangue, ligados à proteínas plasmáticas específicas. A forma ativa da vitamina, o 1,25 - dihidroxi vitamina D3 (calcitriol) é conhecida por ser metabolizada pelo fígado e excretada na bile. O metabolismo do calcipotriol após a absorção sistêmica é rápido e ocorre através de um caminho semelhante ao do hormônio natural. Os principais metabólitos são muito menos potentes que o composto de origem.

Há evidências de que o 1,25 - dihidroxi vitamina D3 (calcitriol) materno possa entrar na circulação fetal, mas não se sabe se é excretado no leite humano.

#### *Propriedades farmacológicas*

Dados de estudos *in vitro* sugerem que o Daivonex® induz diferenciação e supressão da proliferação de queratinócitos. Este efeito é a base proposta para sua atividade no tratamento da psoríase.

Daivonex® é um potente inibidor da ativação dos linfócitos T humanos induzida pela interleucina-1 (IL-1).

#### *Propriedades farmacocinéticas*

Estudos farmacocinéticos em animais mostraram uma meia-vida muito curta após administração oral, com rápido metabolismo hepático. Estudos *in vitro* com homogenatos de fígado humano sugerem que a rota do metabolismo em humanos é similar à encontrada em ratos, cobaias e coelhos. Os principais metabólitos são farmacologicamente inativos. A absorção transdérmica de Daivonex® corresponde a 1 a 5% da dose administrada.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Daivonex® está contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula. Daivonex® também é contraindicado em pacientes com conhecidos distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à falta de dados, a pomada deve ser usada com precaução em pacientes com insuficiência renal grave ou distúrbios hepáticos graves.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Daivonex® não deve ser usado na face (uma vez que pode causar irritação da pele). Recomenda-se lavar as mãos após a manipulação do produto e evitar o contato inadvertido em outras áreas do corpo, especialmente a face.

O medicamento é indicado somente para uso dermatológico.

Daivonex® contém propilenoglicol, que pode causar irritação cutânea.

Durante o tratamento com Daivonex® é aconselhável limitar ou evitar a exposição excessiva à luz solar natural ou artificial. O uso de calcipotriol tópico com radiação UV somente deve ser feito se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os riscos potenciais.

#### *Gravidez e lactação*

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

#### *Uso em crianças*

A eficácia e a segurança de Daivonex® no tratamento de pacientes pediátricos ainda não está estabelecida.

#### *Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas*

Daivonex® apresenta efeito nulo ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que Daivonex® possa causar *doping*.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há interação entre o Daivonex® e a luz solar ou ultravioleta.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM**

Manter 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.**

Daivonex® apresenta coloração translúcida, branca a branca amarelada

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Daivonex® pomada deve ser aplicado na área afetada, duas vezes ao dia, pela manhã e à noite. Nos casos de terapia de manutenção, a dose pode ser reduzida. A dose semanal não deve exceder 100 g.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

A incidência de reações adversas é pequena, tendo sido registrada irritação local transitória. Há relatos de ocorrência de dermatite facial ou perioral.

### ***Classificação das reações por sistema***

#### ***Pele e tecidos subcutâneos:***

Reação muito comum (> 1/10): irritação da pele.

Reação comum (ocorre > 1/100 e < 1/10): erupção cutânea (incluindo erupções cutâneas descamativas, eritematosas, maculopapulares, pustulares e bolhosas), parestesias, queratose, prurido, eritema, dermatite de contato.

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): agravamento da psoríase, eczema.

Outras reações que podem ocorrer sem frequência estabelecida: alteração transitórias de pigmentação da pele, fotossensibilidade transitória, urticária, angioedema, edema periorbital, edema da face.

#### ***Metabolismo e nutrição:***

Reação muito rara (< 1/10.000): hipercalcemia, hipercalcúria.

#### ***Sistema imunológico:***

Reação muito rara (< 1/10.000): reações alérgicas.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

O uso excessivo de Daivonex® (mais de 100 g por semana) pode causar elevação do cálcio sérico, que rapidamente regride com a descontinuação do tratamento. Em tais casos, o acompanhamento dos níveis séricos de cálcio até o retorno para níveis normais é recomendado.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.8569.0003

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 04571-011 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 06/12/2013.**



V.001-B



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

[illegible]



**Daivonex<sup>®</sup>**

**(Calcipotriol)**

**LEO PHARMA LTDA**

**pomada**

**50 mcg/g**



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

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Daivonex®**

calcipotriol

## **APRESENTAÇÃO**

Pomada (50mcg/g) em embalagem com uma bisnaga de 30 g.

## **USO TÓPICO**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada 1g da pomada contém 50 mcg de calcipotriol.

Excipientes: edetato dissódico, fosfato di-hidratado de sódio dibásico, racealfatocoferol, petrolato líquido, éter estearílico macrogol, propilenoglicol, água purificada, petrolato branco.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Daivonex® é indicado para o tratamento da psoríase vulgar.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e a tolerância de Daivonex® pomada 50 µg/g e de valerato de betametasona 0,1% pomada foram comparadas em um estudo randomizado envolvendo 345 pacientes com psoríase vulgar, tratados duas vezes ao dia, por 6 semanas. A redução média do PASI foi de 68,8% com o Daivonex® e 61,4% com a betametasona. Ao final do tratamento a pontuação para eritema, espessamento e escamação foi significativamente menor com o Daivonex® do que com a betametasona e 82,1% dos pacientes consideraram que o lado tratado com Daivonex® melhorou muito ou que a psoríase desapareceu, em relação a 69,3% no lado tratado com betametasona. Portanto, o Daivonex® pomada foi considerado superior ao valerato de betametasona pomada na psoríase vulgar.<sup>1</sup>

Um estudo randomizado, duplo-cego, de 6 semanas, envolvendo 409 pacientes, também avaliou a eficácia de Daivonex® pomada comparada à de valerato de betametasona 0,1% pomada quando aplicados duas vezes ao dia para o tratamento de psoríase. A redução no PASI foi estatisticamente significativa em todas as avaliações para ambos os tratamentos, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. Ao final de 6 semanas, a redução média do PASI foi de 5,50 para o Daivonex® e 5,32 para a betametasona.

A avaliação geral dos pacientes da melhora ao final do tratamento mostrou que uma porcentagem, estatisticamente significativa, mais alta de pacientes tratados com Daivonex® (61,2%) apresentou uma melhora notável do que os pacientes tratados com betametasona (50,5%). Daivonex® pomada foi considerado tão eficaz quanto a betametasona pomada em relação ao PASI e superior na avaliação dos pacientes.<sup>2</sup>

A eficácia terapêutica e a segurança de Daivonex® pomada foram avaliadas no longo prazo em um estudo multicêntrico envolvendo 203 pacientes com psoríase crônica em placas. A gravidade da doença teve uma melhora significativa ao final do tratamento com o número de pacientes com psoríase moderada ou grave diminuindo de 92% no basal para 31% após 6 semanas de tratamento e para 22% ao final do tratamento. Os eventos adversos mais comuns foram irritação corporal (20,2%) e facial (4,9%), muito semelhante à incidência observada nos estudos de curto prazo. Concluiu-se que o Daivonex® pode ser utilizado com eficácia no tratamento de longo prazo da psoríase crônica em placas, sem aumento na incidência de eventos adversos.<sup>3</sup>

1. Kragballe K, et al. Double-blind, right/left comparison of Daivonex® and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *The Lancet* 1991; 337: 193-196.



2. Cunliffe W J, et al. Comparative study of Daivonex® (MC 903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatology* 1992; 26: 736-743.
3. Poyner T, et al. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with Daivonex®. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 173-177.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em seres humanos, o suprimento natural de vitamina D depende, principalmente, da exposição aos raios ultravioleta do sol para a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (colecalfiferol) na pele. O Daivonex® é um análogo sintético da vitamina D3.

Estudos clínicos realizados com a pomada radiomarcada apontam que cerca de 6% ( $\pm$  3%, DP) da dose aplicada de Daivonex® são absorvidos sistemicamente, quando a pomada é aplicada topicamente para placas de psoríase ou 5% ( $\pm$  2,6%, DP), quando aplicada na pele normal e, grande parte do princípio ativo absorvido é convertida em metabólitos inativos no prazo de 24 horas da aplicação.

A vitamina D e seus metabólitos são transportados no sangue, ligados à proteínas plasmáticas específicas. A forma ativa da vitamina, o 1,25 - dihidroxi vitamina D3 (calcitriol) é conhecida por ser metabolizada pelo fígado e excretada na bile. O metabolismo do calcipotriol após a absorção sistêmica é rápido e ocorre através de um caminho semelhante ao do hormônio natural. Os principais metabólitos são muito menos potentes que o composto de origem.

Há evidências de que o 1,25 - dihidroxi vitamina D3 (calcitriol) materno possa entrar na circulação fetal, mas não se sabe se é excretado no leite humano.

#### *Propriedades farmacológicas*

Dados de estudos *in vitro* sugerem que o Daivonex® induz diferenciação e supressão da proliferação de queratinócitos. Este efeito é a base proposta para sua atividade no tratamento da psoríase.

Daivonex® é um potente inibidor da ativação dos linfócitos T humanos induzida pela interleucina-1 (IL-1).

#### *Propriedades farmacocinéticas*

Estudos farmacocinéticos em animais mostraram uma meia-vida muito curta após administração oral, com rápido metabolismo hepático. Estudos *in vitro* com homogenatos de fígado humano sugerem que a rota do metabolismo em humanos é similar à encontrada em ratos, cobaias e coelhos. Os principais metabólitos são farmacologicamente inativos. A absorção transdérmica de Daivonex® corresponde a 1 a 5% da dose administrada.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Daivonex® está contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula. Daivonex® também é contraindicado em pacientes com conhecidos distúrbios do metabolismo do cálcio.

Devido à falta de dados, a pomada deve ser usada com precaução em pacientes com insuficiência renal grave ou distúrbios hepáticos graves.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Daivonex® não deve ser usado na face (uma vez que pode causar irritação da pele). Recomenda-se lavar as mãos após a manipulação do produto e evitar o contato inadvertido em outras áreas do corpo, especialmente a face.

O medicamento é indicado somente para uso dermatológico.

Daivonex® contém propilenoglicol, que pode causar irritação cutânea.

Durante o tratamento com Daivonex® é aconselhável limitar ou evitar a exposição excessiva à luz solar natural ou artificial. O uso de calcipotriol tópico com radiação UV somente deve ser feito se o médico e o paciente considerarem que os benefícios potenciais superam os riscos potenciais.

#### *Gravidez e lactação*

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

#### *Uso em crianças*

A eficácia e a segurança de Daivonex® no tratamento de pacientes pediátricos ainda não está estabelecida.

#### *Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas*

Daivonex® apresenta efeito nulo ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que Daivonex® possa causar *doping*.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há interação entre o Daivonex® e a luz solar ou ultravioleta.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM**

Manter 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.**

Daivonex® apresenta coloração translúcida, branca a branca amarelada

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Daivonex® pomada deve ser aplicado na área afetada, duas vezes ao dia, pela manhã e à noite. Nos casos de terapia de manutenção, a dose pode ser reduzida. A dose semanal não deve exceder 100 g.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

A incidência de reações adversas é pequena, tendo sido registrada irritação local transitória. Há relatos de ocorrência de dermatite facial ou perioral.

### ***Classificação das reações por sistema***

#### ***Pele e tecidos subcutâneos:***

Reação muito comum (> 1/10): irritação da pele.

Reação comum (ocorre > 1/100 e < 1/10): erupção cutânea (incluindo erupções cutâneas descamativas, eritematosas, maculopapulares, pustulares e bolhosas), parestesias, queratose, prurido, eritema, dermatite de contato.

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): agravamento da psoríase, eczema.

Outras reações que podem ocorrer sem frequência estabelecida: alteração transitórias de pigmentação da pele, fotossensibilidade transitória, urticária, angioedema, edema periorbital, edema da face.

#### ***Metabolismo e nutrição:***

Reação muito rara (< 1/10.000): hipercalcemia, hipercalcúria.

#### ***Sistema imunológico:***

Reação muito rara (< 1/10.000): reações alérgicas.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

O uso excessivo de Daivonex® (mais de 100 g por semana) pode causar elevação do cálcio sérico, que rapidamente regride com a descontinuação do tratamento. Em tais casos, o acompanhamento dos níveis séricos de cálcio até o retorno para níveis normais é recomendado.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.8569.0003

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 04571-011 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 31/10/2011.**



V.001-A



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

[illegible]