

INSERT

DIFFERIN[®] **adapaleno** **0,3%**

Gel tópico.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Gel tópico: bisnagas laminadas contendo 30g e 4g.(amostra grátis)

USO ADULTO (acima de 12 anos de idade).

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

Adapaleno	3 mg
Excipienteq.s.p.....	1 g

Excipiente constituído de carbômer 940, edetato dissódico, metilparabeno, poloxâmer 124, propilenoglicol, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste de pH e água purificada.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

DIFFERIN atua contra as lesões da acne, tais como cravos e espinhas. Seus primeiros resultados costumam aparecer após 4 a 8 semanas de tratamento.

Por que este medicamento foi indicado?

DIFFERIN é indicado para o tratamento tópico da acne vulgar.

Quando não devo usar este medicamento?

Não use DIFFERIN se você tiver alergia a adapaleno ou outros componentes da fórmula ou da embalagem; ou se você tiver eczema ou pele muito irritada (por exemplo, dermatite seborréica).

Venda sob prescrição médica - Atenção - Não use este medicamento sem consultar seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto. Se você ficar grávida, deverá interromper imediatamente o uso do produto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, principalmente durante os três primeiros meses. Se você for uma mulher em idade de ter filhos, somente comece a usar o produto após falar com seu médico sobre um método anticoncepcional eficaz. Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se você estiver amamentando.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária abaixo de 12 anos de idade.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você estiver fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico; pode ser perigoso para sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

O produto é um gel leitoso branco ou quase branco.

Usar o produto uma vez por dia, antes de deitar. Lavar e secar bem a pele. Aplicar uma camada fina de DIFFERIN, evitando os olhos, lábios, mucosas e dobras do nariz. O medicamento não deve ser aplicado em cortes, abrasões, pele eczematosa ou queimada pelo sol.

O tratamento deve ser interrompido se houver reação inflamatória local grave. O tratamento pode ser reiniciado com a melhora da reação, aplicando o produto de forma menos freqüente a princípio, e depois retomando o esquema diário, à medida que a pele se acostuma com o tratamento.

Caso se esqueça de aplicar o produto, o paciente deve retomar a aplicação na noite seguinte, aplicando a quantidade usual de medicamento.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Irritação da pele, com descamação, ressecamento, vermelhidão, ardência e sensação de picada. Em geral estas reações são leves a moderadas e ocorrem no início do tratamento, melhorando após 2 a 4 semanas de uso.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

O uso excessivo não produzirá resultados mais rápidos ou melhores, e pode causar vermelhidão acentuada, descamação ou desconforto cutâneo. Se a pele tornar-se muito irritada, interrompa o uso e procure um médico.

Se ocorrer ingestão acidental do produto, procure assistência médica.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Guarde o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não congele. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características farmacológicas

O adapaleno é um composto tipo retinoide, quimicamente estável. Os estudos de perfil bioquímico e farmacológico demonstraram que o adapaleno é um potente modulador da diferenciação celular, queratinização e processos inflamatórios, que são fatores importantes na patologia da acne vulgar. O

mecanismo de ação consiste na ligação do adapaleno aos receptores nucleares específicos do ácido retinoico, mas difere da tretinoína por não se ligar à proteína receptora citosólica. Embora o modo exato de ação do adapaleno seja desconhecido, ele parece estar relacionado com a normalização da diferenciação das células do epitélio folicular, resultando na diminuição da formação de microcomedões.

Farmacodinâmica

Os estudos em pacientes com acne mostraram evidência clínica de que o adapaleno tópico seja eficaz na redução das lesões acneicas não inflamatórias (comedões abertos e fechados). O adapaleno inibe as respostas quimiotática (direcional) e quimiocinética (aleatória) dos leucócitos polimorfonucleares humanos em modelos de teste *in vitro*; ele também inibe o metabolismo, por lipoxidação, do ácido araquidônico para mediadores da inflamação. Este perfil sugere que o componente inflamatório mediado por células na acne possa ser modificado pelo adapaleno. Estudos em pacientes forneceram evidência clínica de que o adapaleno tópico seja eficaz para reduzir os componentes inflamatórios da acne (pápulas e pústulas).

Farmacocinética

Sumário dos parâmetros farmacocinéticos de adapaleno em pacientes adultos com acne vulgar após a aplicação de adapaleno 0,3% gel

	C_{max}	T_{1/2} (h)	AUC₀₋₂₄	Clearance
Dose repetida média	0,553 ± 0,466 ng/mL ^a	13 – 16 ^b	8,94 ± 8,99 ng*h/mL ^c	Dentro de 72 horas

^a derivado de 15/16 pacientes

^b derivado de 7/16 pacientes

^c derivado de 14/16 pacientes

Absorção

A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa; em ensaios clínicos controlados, não foram encontrados níveis de adapaleno mensuráveis no plasma após aplicação cutânea crônica de adapaleno 0,1% gel (limite de quantificação = 0,25 ng/mL). Em pacientes adultos com acne vulgar, que receberam aplicações diárias de adapaleno 0,3% gel durante 10 dias, a AUC_(0-24h) média no dia 10 foi de 8,94 ng*h/mL (DP: 8,99) e a C_{max} média foi de 0,553 ng/mL (DP: 0,466). A C_{max} variou de < 0,1 a 2 ng/mL e o valor de AUC_(0-24h) máxima obtido foi de 36,1 ng*h/mL. A meia-vida aparente terminal variou de 13 a 16 horas, indicando, portanto, que o estado estável farmacocinético foi atingido antes do Dia 10.

Distribuição

As técnicas clássicas de ligação com proteína do plasma não foram adequadas para o adapaleno, devido às propriedades físico-químicas da molécula. Entretanto, um método alternativo foi adotado para mensurar a partição da droga entre soluções de plasma ou proteína e eritrócitos. Quando o ³H-adapaleno foi incubado com sangue humano integral, 26% se ligou aos eritrócitos e a ligação total do adapaleno no sangue foi de > 99%. O adapaleno se liga primariamente a lipoproteínas e albumina sérica humana.

Metabolismo

Após 24 horas de incubação com hepatócitos humanos, mais de 90% do adapaleno foi metabolizado. Tanto os metabólitos como o adapaleno mostraram possibilidade de conjugação, predominantemente glicuronidação e sulfatação.

Excreção

A excreção parece se dar primariamente pela rota biliar. A maioria da dose administrada de adapaleno gel 0,3% foi excretada em 144 horas pós dose e não foi detectada droga após o sexto dia da aplicação. Sob condições maximizadas, a média total de substância inalterada excretada nas fezes foi de 0,07% ± 0,06% da dose total aplicada (faixa 0,02% a 0,19%).

Resultados de eficácia

Em estudos clínicos realizados, o adapaleno 0,3% gel mostrou-se clínica e estatisticamente superior ao veículo-gel nos critérios de sucesso ⁽¹⁾ e contagem de lesões inflamatórias, não inflamatórias e totais ⁽²⁾. A eficácia do adapaleno é dose-dependente, conforme mostrou o estudo de 12 semanas comparativo com adapaleno gel 0,1% ⁽³⁾. Ao final do tratamento, 20,5% dos sujeitos tratados com adapaleno gel 0,3% (comparado com 15,7% tratados com adapaleno 0,1% gel e 9,0% tratados com veículo-gel) obtiveram sucesso no tratamento, definido como “cura” ou “quase cura”. O benefício terapêutico, observado de forma consistente em todos os estudos clínicos de 12 semanas, foi confirmado pelo estudo de longa duração, com redução contínua (>75%) das lesões nos pacientes tratados durante 12 meses. ⁽⁴⁾.

- (1) RD.06.SRE.18081 - Vehicle and active controlled safety and efficacy study in subjects with acne vulgaris – EUA e Canadá (comparativo com adapaleno 0,1% e veículo)
- (2) RD.06.SRE.18060 – Vehicle and active controlled safety and efficacy study in subjects with acne vulgaris - EUA (comparativo com adapaleno 0,1% e veículo)
- (3) RD.03.SRE.2673 – Active controlled safety and efficacy study in subjects with acne vulgaris – Europa (comparativo com adapaleno 0,1%)
- (4) RD.03.SRE.18082 – Long-term safety study in subjects with acne vulgaris - EUA (estudo aberto).

INDICAÇÕES

Tratamento da acne vulgar.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou da embalagem. Pacientes com eczema ou dermatite seborreica.

MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO.

Lavar e secar bem a pele. Aplicar uma camada fina de DIFFERIN, evitando os olhos, lábios, mucosas e dobras do nariz. O medicamento não deve ser aplicado em cortes, abrasões, pele eczematosa ou queimada pelo sol.

POSOLOGIA

DIFFERIN deve ser aplicado nas áreas afetadas pelo acne uma vez por dia, antes de deitar.

O tratamento deve ser interrompido se houver reação inflamatória local grave. O tratamento pode ser reiniciado com a melhora da reação, aplicando o produto de forma menos frequente a princípio, e depois retomando o esquema diário, de acordo com a tolerabilidade do paciente ao tratamento.

Os primeiros sinais de melhora aparecem geralmente após 4 a 8 semanas de tratamento, obtendo-se melhora adicional com o decorrer do tratamento. A segurança cutânea de Differin 0,3% foi demonstrada em estudos de 12 meses de duração.

Caso se esqueça de aplicar o produto, o paciente deve retomar a aplicação na noite seguinte, aplicando a quantidade usual de medicamento.

ADVERTÊNCIAS

Gerais:

Exclusivamente para uso externo. Evite o contato com os olhos, lábios, dobras do nariz, membranas mucosas e pele lesada. Alguns sinais e sintomas cutâneos tais como eritema, ressecamento, descamação, ardência ou prurido, que estão associados à aplicação tópica de retinoides, podem ser esperados com o uso de DIFFERIN. Estes efeitos relacionados ao tratamento geralmente ocorrem durante as primeiras duas ou quatro semanas de tratamento e usualmente se resolvem à medida que a pele se adapta ao uso continuado do produto.

Dependendo da gravidade destes efeitos colaterais, os pacientes devem ser orientados a usar o medicamento com menor frequência ou a descontinuar temporariamente o uso até a resolução dos sintomas (v. Modo de Usar e Posologia).

Os pacientes devem ser aconselhados a utilizar cosméticos não comedogênicos, devendo ser utilizados produtos de base aquosa somente. Os cosméticos devem ser removidos cuidadosamente antes que a pele seja tratada.

Tal como outros retinoides, a exposição à luz solar excessiva, incluindo lâmpadas solares, deve ser evitada durante o tratamento. Se a exposição não puder ser evitada, é recomendável utilizar filtros solares eficazes e roupas apropriadas para proteger as áreas tratadas. Extremos de temperatura, vento e frio também podem ser irritantes para pacientes sob tratamento com adapaleno. O uso de ceras depilatórias deve ser evitado nas áreas tratadas.

Gravidez e Lactação

O adapaleno tópico não deve ser usado durante a gravidez. Em mulheres com potencial para engravidar, o produto somente deve ser prescrito após aconselhamento de medidas contraceptivas.

Ocorreram relatos raros de defeitos congênitos nos bebês nascidos de mães expostas a retinoides tópicos durante a gravidez. Entretanto, não há estudos prospectivos bem controlados do uso de retinoides tópicos, incluindo o adapaleno, em mulheres grávidas. Um estudo retrospectivo em mães expostas à tretinoína tópica durante o primeiro trimestre de gravidez não demonstrou aumento na incidência de defeitos congênitos.

O adapaleno administrado oralmente em doses ≥ 25 mg/kg/dia (38 vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH], com base nas comparações em mg/m² em ratos, ou 65 vezes a DMRH em coelhos) mostrou-se teratogênico. Não foram notados efeitos teratogênicos em ratos com doses orais de até 5,0 mg/kg/dia de adapaleno (7,6 vezes a DMRH). Estudos de teratologia cutânea em ratos e coelhos em doses de 0,6 (0,03%), 2,0 (0,1%) e 6,0 (0,3%) mg/kg/dia (17 vezes a DMRH em ratos ou 32 vezes a DMRH para coelhos) não demonstrou teratogenicidade. A 2 mg/kg/dia (0,1% de adapaleno gel) não foram observados eventos adversos em coelhos e apenas um aumento marginal na incidência de costelas lombares adicionais em ratos. Entretanto, a 6 mg/kg/dia (adapaleno gel 0,3%) em adição ao efeito relatado de aumento no número de costelas fetais em ratos e coelhos, ocorreram também anormalidades do esqueleto em ambas as espécies. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação: não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno. Os estudos de farmacologia animal indicam que o adapaleno é excretado no leite em níveis mais baixos do que os níveis plasmáticos. Visto que muitas drogas são excretadas no leite materno, deve-se ter cautela no uso de DIFFERIN em mulheres lactantes.

Pacientes idosos (acima de 65 anos de idade): não foi estabelecida a segurança e eficácia nestes pacientes.

Pacientes pediátricos (abaixo de 12 anos de idade): não foi estabelecida a segurança e eficácia nestes pacientes.

Interações Medicamentosas

Não se conhecem interações com o uso concomitante de DIFFERIN e outros medicamentos tópicos. O adapaleno é pouco absorvido através da pele, sendo improvável a interação com medicamentos de uso sistêmico.

DIFFERIN tem leve potencial para irritação local e portanto é possível que o uso concomitante de limpadores abrasivos, produtos irritantes ou com efeito ressecante possam produzir efeitos irritantes adicionais. Deve-se ter especial cautela com o uso de produtos contendo enxofre, resorcinol ou ácido salicílico em combinação com adapaleno tópico, sendo recomendável não iniciar o tratamento com adapaleno enquanto a pele ainda estiver afetada por estas substâncias.

Tratamentos antiacne cutâneos tais como eritromicina, clindamicina fosfato 1% ou peróxido de benzoíla (até 10%) podem ser usados de manhã quando DIFFERIN for usado à noite.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas tipicamente associadas ao uso de DIFFERIN incluem reações leves a moderadas no local de aplicação, tal como irritação da pele caracterizada por descamação, ressecamento, eritema, ardência e sensação de picada. A maior concentração de adapaleno leva a uma incidência levemente maior de eventos adversos. Estas reações em geral ocorrem no início do tratamento e geralmente melhoram após 2 a 4 semanas de uso.

A taxa de eventos adversos obtida nos estudos pode não se refletir na prática clínica.

Em um estudo multicêntrico Fase III, com controle de placebo e droga ativa, os sinais e sintomas de irritação cutânea local foram monitorados em 258 pacientes adultos com acne que usaram adapaleno 0,3% durante 12 semanas. Dos pacientes que apresentaram irritação cutânea (eritema, descamação, ressecamento e / ou ardência/ sensação de picada), a maioria dos casos foi de gravidade leve a moderada e ocorreram na primeira semana de tratamento, decrescendo em seguida.

Em um estudo de segurança aberto, com 1 ano de duração, envolvendo 551 pacientes com acne vulgar utilizando DIFFERIN 0,3%, o padrão de eventos adversos foi similar ao do estudo controlado de 12 semanas. O percentual de pacientes que apresentou irritação cutânea, com os mesmos sinais e sintomas, maior que na linha basal, foi mais alto após uma semana de tratamento, decrescendo em seguida de forma contínua durante o período de 1 ano de tratamento.

Eventos adversos relacionados ao tratamento dos estudos aberto e controlado com veículo e droga ativa

	DIFFERIN 0,3% gel (adapaleno) n = 1087 (%)
Número total de pacientes com eventos adversos relacionados *	267 (24,6%)
Pele e anexos	263 (24,2%)
Pele seca	117 (10,8%)
Eritema	27 (2,5%)
Desconforto cutâneo	70 (6,4%)
Descamação	28 (2,6%)
Prurido	18 (1,7%)
Queimadura solar	21 (1,9%)
Dermatite irritativa	59 (5,4%)
Irritação da pele	0 (0%)

* = possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados.

Os seguintes eventos adversos menos comuns (< 1%) foram designados como possível, provável ou definitivamente relacionados ao tratamento:

Pele e anexos: eczema, dermatite de contato, edema da pele, dermatite, acne, piora da doença tratada, urticária, descoloração da pele, seborreia, herpes simplex, rash vesicular, edema de pálpebras, ardência e sensação de picada.

Corpo com um todo: dor, edema facial.

Sentidos especiais: dor nos olhos, queratoconjuntivite

Alterações hematológicas e química clínica: não foram notados valores anormais nos estudos controlados ou no estudo de segurança de longa duração.

Reações adversas à droga posteriores à comercialização: os seguintes eventos adversos isolados (1 relato para cada um) dos seguintes eventos adversos sérios inesperados foram atribuídos como provável ou possivelmente relacionados ao tratamento com formulações de adapaleno tópico: papiledema, hepatite / colestase, convulsões, distúrbios fetais.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Superdose

O produto destina-se exclusivamente para uso cutâneo e não deve ser ingerido. A aplicação excessiva não produz resultados terapêuticos mais rápidos ou melhores, e pode causar vermelhidão acentuada, descamação ou desconforto cutâneo.

A dose oral aguda requerida para produzir efeitos tóxicos em camundongos e ratos é maior do que 10 mg/kg para adapaleno 0,1% gel. Entretanto, em caso de ingestão acidental, a menos que a quantidade ingerida seja pequena, deve-se considerar um método apropriado para esvaziamento gástrico.

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C-30°C). Evite o congelamento.

Lote, fabricação e validade: vide cartucho

Venda sob prescrição médica

30g - MS-1.2916.0025.007-7

4g - MS-1.2916.0025.008-5

Farm. Resp.: Celso Mendes Alves – CRF-SP nº 23.479

Fabricado por:
Galderma Production Canada Inc.
19400 Route Transcanadienne
Baie D'Urfé, QC, Canada

Importado e distribuído por
GALDERMA BRASIL LTDA.
Rodovia SP-101 km 9
Condomínio Tech Town
13186-904 – Hortolândia – SP
CNPJ 00.317.372/0004-99

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Rev00