



Azelan®

Bayer S.A.

Creme dermatológico

200 mg/g

Gel

150 mg/g



Science for a Better Life

Azelan® ácido azelaico

APRESENTAÇÕES

Creme dermatológico 200 mg/g: cartucho contendo bisnaga com 30 g de creme.
Gel 150 mg/g: cartucho contendo bisnaga com 15 ou 30 g de gel.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g de Azelan® creme contém 200 mg (20%) de ácido azelaico.
Excipientes: éster de polioxietileno de ácido graxo, cutina, octanoato cetoarílico, propilenoglicol, glicerol, ácido benzoico e água purificada.

Cada g de Azelan® gel contém 150 mg (15%) de ácido azelaico.

Excipientes: propilenoglicol, polissorbato 80, lecitina, carbômer 980, triglicérides de cadeia média, hidróxido de sódio, edetato dissódico, ácido benzoico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Azelan® (ácido azelaico) creme é indicado no tratamento da acne vulgar.

Azelan® (ácido azelaico) gel é indicado para o tratamento da acne vulgar e da rosácea papulopustulosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica de Azelan® (ácido azelaico) no tratamento da acne baseia-se em sua ação antimicrobiana e na influência direta sobre a hiperqueratose folicular.

Clinicamente, observa-se uma redução significativa da concentração de colonização de *Propionibacterium acnes*, assim como uma significante diminuição da fração de ácidos graxos livres na superfície lipídica da pele.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

A eficácia terapêutica de Azelan® (ácido azelaico) no tratamento da acne baseia-se em sua ação antimicrobiana e na influência direta sobre a hiperqueratose folicular.

Clinicamente, observa-se uma redução significativa da concentração de colônização de *Propionibacterium acnes*, assim como uma significante diminuição da fração de ácidos graxos livres na superfície lipídica da pele.



Science for a Better Life

O ácido azelaico, *in vitro* e *in vivo*, inibe a proliferação dos queratinócitos e normaliza o processo de diferenciação epidérmica final anômala, presente na acne. Estudos realizados em orelhas de coelhos demonstraram que o ácido azelaico acelera a lise dos comedões induzidos por tetradecanos.

O mecanismo pelo qual o ácido azelaico interfere nos eventos patogênicos da rosácea é desconhecido. Diversas investigações *in vitro* e *ex vivo* indicam que o ácido azelaico pode exercer um efeito anti-inflamatório através da redução da formação de espécies oxigênio-reativas pró-inflamatórias.

➤ Farmacocinética

O ácido azelaico penetra em todas as camadas da pele humana após a aplicação tópica do medicamento. A penetração é mais rápida na pele danificada do que na pele íntegra. Um total de 3,6% da dose aplicada é absorvido através da pele após uma única aplicação tópica de 1 g de ácido azelaico (5 g de creme).

Estudos clínicos realizados em pacientes com acne indicaram taxas de absorção de ácido azelaico similares para as formas farmacêuticas gel e creme de Azelan® (ácido azelaico).

Uma parte do ácido azelaico absorvido através da pele é excretada em sua forma inalterada na urina. A porção restante é quebrada por beta-oxidação, originando ácidos dicarboxílicos com cadeias menores (C₇, C₅), os quais também foram encontrados na urina.

No estado de equilíbrio, níveis plasmáticos do ácido azelaico encontrados em pacientes com rosácea, após 8 semanas de tratamento com 2 aplicações diárias de Azelan® gel (ácido azelaico), ficaram dentro do intervalo observado também em voluntários e em pacientes com acne, submetidos a dietas normais. Isto indica que a extensão da absorção percutânea do ácido azelaico, após 2 aplicações ao dia de Azelan® gel (ácido azelaico), não altera a concentração sistêmica do ácido azelaico derivado da dieta e de fontes endógenas.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos de tolerância sistêmica, após administração oral e dérmica repetida de ácido azelaico e do creme, não encontrou-se nenhuma evidência de que efeitos adversos são esperados mesmo sob condições extremas, tais como aplicações em extensas áreas e/ou sob oclusão.

Estudos sobre o prejuízo da fertilidade em animais não demonstraram nenhuma evidência para tal risco durante o uso terapêutico de Azelan® (ácido azelaico). Estudos de embriotoxicidade e teratogenicidade, assim como estudo peri/pós natal em animais também não demonstraram nenhuma evidência para tal risco.

Estudos *in vivo* e *in vitro* com ácido azelaico não demonstraram nenhuma evidência de efeitos mutagênicos em células germinativas e somáticas.

Estudos carcinogênicos específicos usando ácido azelaico não foram realizados. Tais experimentos não foram considerados necessários porque ácido azelaico ocorre no metabolismo normal dos mamíferos e, no que diz respeito ao potencial carcinogênico, riscos não são previstos em função da natureza química do composto e dos dados disponíveis dos estudos pré-clínicos que indicam a ausência de toxicidade em órgãos alvo, a falta de efeitos proliferativos e a falta de mutagenicidade/genotoxicidade.

Investigações de experimentação animal realizados em pele de coelhos, para avaliar a tolerância local de Azelan® (ácido azelaico) resultaram em reações leves de intolerância.

Contato com os olhos deve ser evitado devido ao efeito irritativo moderado à severo identificado nos estudos de tolerância local nos olhos de coelhos e macacos.



Science for a Better Life

Azelan® creme não demonstrou nenhum efeito comedogênico em orelha de coelho.

Sinais de que a substância ativa tem propriedades sensibilizantes não foram encontrados no teste de maximização realizado em cobaia (guinea-pig).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Azelan® (ácido azelaico) destina-se apenas ao uso externo.

Durante o uso de Azelan® (ácido azelaico) deve-se tomar cuidado para evitar contato com os olhos, boca e outras membranas mucosas e os pacientes devem ser instruídos (veja "Dados de segurança pré-clínicos"). No caso de contato acidental com os olhos, boca e outras membranas mucosas, lavar a área afetada com bastante água. Se a irritação do olho persistir, o médico deve ser consultado. Lavar as mãos após cada aplicação de Azelan® (ácido azelaico).

O ácido benzóico é suavemente irritante à pele, aos olhos e às membranas mucosas. O propilenoglicol pode causar irritação da pele.

Quando Azelan® (ácido azelaico) gel é usado para o tratamento da rosácea papulopustulosa é aconselhável evitar o uso de agentes de limpeza alcoólicos, tinturas e adstringentes, abrasivos e agentes de peeling.

➤ **Gravidez e lactação**

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados da administração tópica de ácido azelaico em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos à gravidez, desenvolvimento embrional/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (veja "Dados de segurança pré-clínicos").

Recomenda-se precaução ao prescrever ácido azelaico a mulheres grávidas.

Categoria B - "Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista".

Lactação

Azelan® (ácido azelaico) creme:

Não se sabe se o ácido azelaico é excretado no leite humano *in vivo*. No entanto, um experimento *in vitro* do equilíbrio de diálise demonstrou que a passagem do fármaco para o leite materno pode ocorrer. Mas não se espera que a distribuição de ácido azelaico no leite materno provoque uma mudança significativa dos níveis basais de ácido azelaico no leite uma vez que o ácido azelaico não é concentrado no leite e menos de 4% da aplicação tópica de ácido azelaico é absorvida sistematicamente, não aumentando a exposição endógena de ácido azelaico acima dos níveis fisiológicos. No entanto, deve-se ter cuidado quando Azelan® (ácido azelaico) é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Azelan® (ácido azelaico) gel:

Não se sabe se o ácido azelaico é excretado no leite humano *in vivo*. No entanto, um experimento *in vitro* do equilíbrio de diálise demonstrou que a passagem do fármaco para o leite materno pode ocorrer. Mas não se espera que a distribuição de ácido azelaico no leite materno provoque uma



Science for a Better Life

mudança significativa dos níveis basais de ácido azelaico no leite uma vez que o ácido azelaico não é concentrado no leite e a absorção sistêmica de uma aplicação tópica de ácido azelaico não aumenta a exposição endógena de ácido azelaico acima dos níveis fisiológicos. No entanto, deve-se ter cuidado quando Azelan® (ácido azelaico) é administrado a mulheres em fase de amamentação.

➤ **Efeitos na habilidade em dirigir ou operar máquinas**
Azelan® (ácido azelaico) não provoca influência na habilidade em dirigir ou operar máquinas.

➤ **Uso em idosos**
Não foram realizadas investigações especiais em indivíduos idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, nenhuma interação medicamentosa é conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Azelan® creme é de 36 meses a partir da data de sua fabricação. Após aberto, válido por 6 meses.

O prazo de validade de Azelan® gel é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: *vide embalagem*”.

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

➤ **Características organolépticas**
Azelan® creme apresenta-se como um creme branco e opaco.
Azelan® gel apresenta-se como um gel branco a branco-amarelado opaco.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento”.

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso externo

A aplicação de Azelan® (ácido azelaico) só deve ser feita após cuidadosa limpeza da pele com água corrente ou, caso necessário, com um agente de limpeza suave. Secar a pele antes de aplicar o medicamento.

É importante utilizar Azelan® (ácido azelaico) regularmente durante todo o período de tratamento.

A duração do tratamento depende do grau de intensidade do distúrbio da pele, podendo variar de paciente para paciente. Em geral, uma melhora distinta torna-se aparente após aproximadamente 4 semanas de tratamento. Entretanto, para obtenção de melhores resultados, é necessário utilizar Azelan® (ácido azelaico) por vários meses. Há experiência clínica para um período de aplicação continua de até 1 ano para Azelan® (ácido azelaico) creme.

Nos casos de reações cutâneas intensas (veja “Reações adversas”), deve-se diminuir a quantidade do medicamento utilizada por aplicação ou reduzir a frequência do uso para uma vez ao dia, até que a



Science for a Better Life

irritação desapareça. Se necessário, o tratamento poderá ser temporariamente interrompido por alguns dias.

➤ **Azelan® (ácido azelaico) creme**

Tratamento da acne vulgar: deve ser aplicado 2 vezes ao dia (de manhã e à noite) sobre as regiões afetadas, friccionando cuidadosamente (aproximadamente 2,5 cm de creme é suficiente para tratar toda a região facial).

A segurança e eficácia de Azelan® (ácido azelaico) creme em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

➤ **Azelan® (ácido azelaico) gel**

Tratamento da acne vulgar e rosácea papulopustulosa: deve ser aplicado 2 vezes ao dia (de manhã e à noite) sobre as regiões afetadas, friccionando cuidadosamente (aproximadamente 2,5 cm de gel = 0,5 g é suficiente para tratar toda a região facial).

A segurança e eficácia de Azelan® (ácido azelaico) gel para o tratamento da acne vulgar em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

A segurança e eficácia de Azelan® (ácido azelaico) gel para o tratamento da rosácea papulopustulosa em pacientes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ **Azelan® (ácido azelaico) creme**

Em estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram queimação no local da aplicação, prurido no local da aplicação e eritema no local da aplicação.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos, e apresentadas na tabela abaixo, estão definidas de acordo com a convenção de frequência de MedDRA.

Muito comum (≥1/10),

Comum (≥1/100 a <1/10),

Incomum (≥1/1,000 a <1/100),

Rara (≥1/10,000 a <1/1,000),

Muito rara (<1/10,000),

Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis)

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Seborréia, acne, despigmentação da pele	Queilite
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Queimação no local da aplicação, prurido no local da aplicação, eritema no local da aplicação	Esfoliação no local da aplicação, dor no local da aplicação, ressecamento no local da aplicação, descoloração no local da aplicação, irritação no local da aplicação	Parestesia no local da aplicação, dermatite no local da aplicação, desconforto no local da aplicação, edema no local da aplicação	Vesículas no local da aplicação, eczema no local da aplicação, calor no local da aplicação, ulcera no local da aplicação
Distúrbios no sistema imune				Hipersensibilidade a substância ativa



Science for a Better Life

Geralmente, a irritação local da pele regrediu ao longo do tratamento.

Rash foi raramente relatada na vigilância pós-comercialização.

O agravamento da asma em pacientes tratados com ácido azeláico foi raramente relatada durante a vigilância pós-comercialização (a frequência não é conhecida).

Em estudos clínicos envolvendo adolescentes com idade entre 12 e 18 anos (454/1336; 34%) a tolerância local de Azelan® (ácido azelaico) creme foi similar entre pacientes pediátricos e adultos.

➤ Azelan® (ácido azelaico) gel

Somente reações adversas cutâneas relacionadas ao tratamento foram relatadas em estudos clínicos.

Na grande maioria dos casos, os sintomas foram leves ou moderados; a frequência dos sintomas irritativos diminuiu gradualmente ao longo do tratamento.

Em estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram prurido no local da aplicação, queimação no local da aplicação e dor no local da aplicação.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos, e apresentadas na tabela abaixo, estão definidas de acordo com a convenção de frequência de MedDRA.

Muito comum ($\geq 1/10$),

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muito rara ($< 1/10.000$),

Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis)

Acne

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Dermatite de contato
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Prurido no local da aplicação, queimação no local da aplicação, dor no local da aplicação	Resssecamento no local da aplicação, <i>rash</i> no local da aplicação, parestesia no local da aplicação	Eritema no local da aplicação, esfoliação no local da aplicação, calor no local da aplicação, descoloração no local da aplicação

Rosácea

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Acne, dermatite de contato
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Queimação no local da aplicação, dor no local da aplicação, prurido no local da aplicação	Parestesia no local da aplicação, ressecamento no local da aplicação, <i>rash</i> no	desconforto no local da aplicação, eritema no local da aplicação, urticária no local da



Science for a Better Life

		local da aplicação, edema no local da aplicação	aplicação
--	--	--	------------------

Hipersensibilidade foi raramente relatada na vigilância pós-comercialização.

O agravamento da asma em pacientes tratados com ácido azeláico foi raramente relatada durante a vigilância pós-comercialização (a frequência não é conhecida).

Em 4 estudos clínicos de fase II e II/III envolvendo adolescentes com idade entre 12 e 17 anos (120/383; 31%), a incidência geral de reações adversas para Azelan® (ácido azelaico) gel foi similar entre os grupos de pacientes com idade entre 12 e 17 anos (40%), com idade maior que 18 anos (37%) e para a população geral de pacientes (38%). Esta similaridade também se aplica ao grupo com idade entre 12 e 20 anos (40%).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal”.

10. SUPERDOSE

Resultados de estudos de toxicidade aguda não indicaram que qualquer risco de intoxicação aguda seja esperado após uma única aplicação tópica de uma superdose (aplicação em área extensa sob condições favoráveis de absorção) ou mesmo após ingestão oral inadvertida.

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

“Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica”.

MS – 1.7056.0089

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16.532

Fabricado por:

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Segrate - Itália

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 - São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010
sac@bayer.com



VE0314



Science for a Better Life

Anexo B
Histórico de alteração para a bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2014	0329064 146	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Gel 150 mg/g: cartucho contendo bisnaga com 15 ou 30 g de gel. Creme dermatológico 200 mg/g: cartucho contendo bisnaga com 30 g de creme
13/10/2014	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula – RDC	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Creme dermatológico 200 mg/g: cartucho



Science for a Better Life

		bula – RDC 60/12			60/12				contendo bisnaga com 30 g de creme
--	--	---------------------	--	--	-------	--	--	--	--