

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ADINOS GEN

desonida + sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Gel creme 0,5 mg + 1 mg/g: bisnagas com 15 g e 30 g.

USO TÓPICO - NÃO INGERIR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada grama de ADINOS GEN gel creme contém:

desonida.....0,500 mg

sulfato de gentamicina (equivalente a 1,000mg de gentamicina)1,695 mg

Excipientes: acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, acriloldimetiltaurato de amônio, ésteres de sorbitol e mono-di-triglicerídeos derivados do óleo de colza, triéster fosfórico de álcool laurílico etoxilado, petróleo líquido, palmitato de isopropila, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno, propilenoglicol, água purificada, ácido cítrico e hidróxido de sódio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ADINOS GEN gel creme é indicado para o tratamento de lesões de dermatite eczematosa aguda ou subaguda nas quais se verifica a perda de camadas superficiais da pele e nas quais haja exsudato ou sinais clínicos e laboratoriais sugestivos de infecção bacteriana.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A desonida, largamente disponível a partir da década de 70, tem sido utilizada inicialmente para o tratamento de dermatite atópica leve a moderada, dermatite seborreica, dermatite de contato e psoríase em adultos e crianças. Em um estudo multicêntrico randomizado de pacientes pediátricos tratados para dermatite atópica, a desonida mostrou segurança comparável e eficácia superior à hidrocortisona a 1%; há achados semelhantes em outro estudo sobre o tratamento de dermatite seborreica do couro cabeludo.

A gentamicina, obtida a partir do *Micromonospora purpurea* e espécies relacionadas, apresenta ação contra uma grande variedade de microorganismos Gram positivos como o *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus alfa hemolítico* e *Streptococcus beta hemolítico* e contra Gram negativos como *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella* e *Escherichia coli*. Devido aos resultados obtidos com a sua utilização por via sistêmica em quadros infecciosos contra estes microorganismos acima descritos optou-se pelo uso tópico em dermatoses.

No estudo clínico multicêntrico comparativo entre ADINOS GEN gel creme e desonida creme no tratamento da dermatite eczematosa aguda ou subaguda, os resultados demonstraram que, apesar de ambos os produtos promoverem redução significativa das medidas dos parâmetros clínicos eritema, prurido e exsudação e do quadro total, em comparação ao tempo inicial, o produto ADINOS GEN gel creme foi estatisticamente superior ($p < 0,05$), ao produto desonida creme, nos tempos experimentais. Além disso, ADINOS GEN em sua forma farmacêutica gel creme demonstrou benefícios adicionais ao tratamento da dermatite eczematosa aguda e subaguda, mesmo quando não há evidências de infecção secundária.

Foi realizado estudo clínico monocêntrico, aberto e comparativo entre desonida gel creme 0,05% e desonida creme 0,05% para o tratamento de dermatite seborreica facial leve e moderada. O produto foi avaliado na pele de 33 voluntários, dos quais 30 completaram o estudo,

com idades entre 18 a 65 anos, durante 15 dias. Nas condições em que o produto foi avaliado e na amostra de voluntários estudada, os dados permitem concluir que ambas as formulações galênicas se comportam de forma semelhante e foram eficazes na redução dos principais sinais e sintomas da doença (eritema, descamação e prurido), com respostas terapêuticas favoráveis já nos primeiros 7 dias de tratamento. Foi observado baixo índice de recidiva do quadro de dermatite seborreica após o período de interrupção do tratamento (uma semana). Em outro estudo monocêntrico, aberto e comparativo entre desonida gel creme 0,05% e desonida creme 0,05% para avaliar a eficácia antiinflamatória através da redução do eritema induzido por fonte emissora de luz ultravioleta, 31 voluntários, com idades entre 18 a 50 anos, completaram o estudo conduzido durante 11 semanas. Após a indução do eritema, os medicamentos foram aplicados na pele dos voluntários por 7 dias e a evolução do tratamento foi clinicamente avaliada em todas as visitas. Este estudo concluiu que ambos os produtos são eficazes na redução do eritema UV induzido e a comparação, na maioria dos tempos experimentais, não foram estatisticamente diferentes.

Para avaliação da segurança do produto ADINOS GEN gel creme fora realizado o estudo clínico monocêntrico aberto e não comparativo, através de estudos preditivos com apósitos para avaliação da fotoirritação e fotossensibilização dérmica. Para este estudo foram selecionados 25 voluntários, os quais tiveram o produto aplicado na pele do dorso e antebraços durante o período de cinco semanas. Após irradiações com UVA foi avaliado o potencial de fotoirritação e fotoalergia sendo que nenhum dos 25 voluntários apresentou reação cutânea significativa no teste da fotoirritação, e na fotossensibilização. Sendo assim, concluiu-se que não foi observado potencial para fotoirritação e para fotossensibilidade.

Outro estudo clínico monocêntrico, aberto e não comparativo para avaliação da segurança do produto de uso tópico gel creme através de estudos preditivos com apósitos para avaliação da irritabilidade dérmica primária, irritabilidade dérmica acumulada e sensibilização dérmica, foi realizado durante seis semanas. Os 55 voluntários foram submetidos à colocação de apósitos contendo o produto no dorso para verificação do potencial de irritação e alergia. Após o período do estudo nenhum dos voluntários apresentou reação cutânea significativa. Portanto, os dados permitem concluir que não foi observado potencial para irritação dérmica primária, acumulada ou sensibilização dérmica.

CORNELL, Roger & BAKER, Michael D. Dermal safety comparison of 0,05% desonide cream and 1% hydrocortisone cream. **Current Therapeutic Research**, v. 53, n. 4, p. 356-359, 1993.

JORIZZO, Joseph et al. Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 33, n. 1, p. 74-77, 1995.

TRIPPETTI, M. Sperimentazione clinica di una crema contenente solfato di Gentamicina. **Giornale Italiano di Chemioterapia**, v. 16, n. 1, p. 349-353, 1969.

“Estudo clínico multicêntrico, comparativo entre desonida + gentamicina gel creme e desonida creme no tratamento da dermatite eczematosa aguda ou sub-aguda.” [in house].

“Estudo clínico monocêntrico, aberto e comparativo entre Desonida Gel Creme 0,05% e a Desonida Creme 0,05%, para avaliação da eficácia no tratamento da dermatite seborréica facial leve e moderada.” [in house]

“Estudo clínico monocêntrico, aberto e comparativo entre Desonida Gel Creme 0,05% e a Desonida Creme 0,05%, para avaliar a eficácia antiinflamatória através da redução do eritema induzido por fonte emissora de luz ultravioleta.” [in house]

“Estudo clínico monocêntrico, aberto e não comparativo para avaliação da segurança do produto de uso tópico desonida + gentamicina gel creme através de estudos preditivos com apósitos para avaliação da fotoirritação e fotossensibilização dérmica.” [in house]

“Estudo clínico monocêntrico, aberto e não comparativo para avaliação da segurança do produto de uso tópico desonida + gentamicina gel creme através de estudos preditivos com apósitos para

avaliação da irritabilidade dérmica primária, irritabilidade dérmica acumulada e sensibilização dérmica” [in house]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A desonida é um corticosteroide não fluorado de ação antiinflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora.

O sulfato de gentamicina é um antibacteriano aminoglicosídeo obtido a partir do *Micromonospora purpurea*.

Propriedades farmacodinâmicas

Os corticosteróides difundem-se através das membranas celulares e formam complexos com receptores citoplasmáticos específicos. Estes complexos penetram no núcleo celular, unem-se ao DNA (cromatina) e estimulam a transcrição do RNA mensageiro e a posterior síntese de várias enzimas que, acredita-se, serem as responsáveis pelos efeitos antiinflamatórios dos corticosteróides de ação tópica. Estes efeitos antiinflamatórios incluem a inibição de processos iniciais como edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, movimento de fagócitos para a área inflamada e atividade fagocitária. Processos posteriores como deposição de colágeno e formação de quелоide também são inibidos por corticosteróides. O veículo das formulações que contém corticosteróides tópicos também pode contribuir com o efeito terapêutico, proporcionando uma ação emoliente ou secante, aumentando a absorção transcutânea do corticosteroide.

O sulfato de gentamicina atua como um antibacteriano de ação rápida, em todas as fases do crescimento da bactéria. Apresenta amplo espectro de ação, contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, inclusive com cobertura sobre *Staphylococcus* produtores ou não de penicilinas. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese protéica através da ligação com a subunidade 30S ribossomal impedindo a transdução genética da bactéria.

Propriedades farmacocinéticas

A extensão da absorção percutânea de corticosteróides tópicos é determinada por muitos fatores, incluindo o veículo da forma farmacêutica, integridade da barreira epidérmica, temperatura corpórea, uso prolongado e extensão da área corpórea.

Uma vez absorvidos através da pele, os corticosteróides tópicos apresentam farmacocinética semelhante à dos corticosteróides administrados sistemicamente.

Os corticosteróides ligam-se às proteínas plasmáticas em diferentes graus, são metabolizados no fígado e excretados pelos rins. Alguns corticosteróides e seus metabólitos são excretados pela bile.

Corticosteróides que contém grupos 17-hidroxil substituídos (como a desonida) são resistentes ao metabolismo local na pele. Aplicações repetidas resultam em efeito cumulativo na pele, podendo causar um efeito prolongado, aumento das reações adversas e aumento de absorção sistêmica.

Estudo de identificação e análise dos produtos de degradação da desonida evidenciou a presença de produtos de degradação quando submetida a condições específicas de temperatura e de longa duração. Sua biodisponibilidade está relacionada ao uso ou não de curativos oclusivos, concomitante à aplicação tópica e isso pode levar a um aumento da absorção percutânea. Existe uma grande variação na absorção dos corticosteróides tópicos relacionado aos indivíduos bem como ao número de sítios anatômicos, sendo que se observa que no antebraço existe uma absorção em torno de 1%; no couro cabeludo de 4%; na testa de 7% e no saco escrotal de 36%. Uma grande penetração da substância ocorre na virilha, axila e face. Não há correlação entre a quantidade aplicada e o grau de penetração da pele.

Apresenta eliminação e metabolização hepática, com mecanismo de primeira passagem e excreção principalmente renal além de uma pequena porcentagem por via biliar.

Devido aos resultados obtidos com a utilização do sulfato de gentamicina por via sistêmica em quadros infecciosos contra uma grande variedade de microorganismos Gram-positivos, optou-se pelo uso tópico em dermatoses. Contudo está relacionado a alterações da função renal e cócleo vestibular devido às suas características de toxicidade relacionada a estes órgãos e a sua excreção predominantemente renal.

A gentamicina é um composto básico, solúvel em água. As soluções que a contém são estáveis mesmo sob aquecimento moderado e pHs variados. A meia-vida sérica da gentamicina varia de

1,5 a 4 horas. Em adultos com função renal normal, sua meia-vida média é de 2 horas; em pacientes geriátricos, cerca de 4 horas. Apesar de apenas serem absorvidos 5% do aplicado na pele e mucosas, o volume de distribuição é de 0,25 L/Kg em adultos e 0,34L/Kg em crianças. Após aplicação tópica a 0,1%, até cerca de 2% da droga pode ser encontrada na urina dentro de um período de 72 horas. Quando aplicado em grandes áreas desepitelizadas, como em grandes queimaduras, ocorre maior absorção sistêmica, atingindo até 1 micrograma por mL de droga em nível sérico e excreção renal de 2 - 5 %. A absorção através da pele pode atingir até 5%, entretanto não foi constatada toxicidade sistêmica por esta via.

Uma pequena parcela de gentamicina absorvida através da pele (0 - 30%) encontra-se ligada a proteínas e a distribuição por outros sítios é variada. Nos ossos a absorção é limitada pelo suprimento vascular ósseo; na árvore brônquica chega a 14% do C_{max} sanguíneo; no líquido cérebro-espinhal é limitada; no olho é muito pequena, chegando a ser indetectável no humor vítreo; e de 4 - 9% do nível sérico são encontrados na lágrima; na placenta é moderado, sendo encontrado no sangue de cordão 40% da concentração atingida no sangue materno; na saliva a distribuição é variável; no líquido sinovial encontra-se aproximadamente 50% da concentração sérica da gentamicina; no tecido urogenital há boa distribuição.

Não há dados disponíveis em relação à biotransformação da gentamicina. A excreção renal é em torno de 70 - 100%, com clearance de 99,9 a 136,2 mL/min/1,73m. A excreção biliar é mínima e variável.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não foi estabelecida segurança e eficácia em crianças menores de três meses de idade. Este medicamento é contraindicado a pessoas com antecedentes de hipersensibilidade à desonida, em lesões tuberculosas, sifilíticas e virais (como herpes, vacínia ou varicela). Não deve ser utilizado nos olhos ou nas áreas próximas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interrupção do Tratamento: se houver desenvolvimento de irritação local, o uso de ADINOS GEN gel creme deve ser gradualmente descontinuado e a terapia apropriada deverá ser instituída. Na presença de infecção, um agente adequado antimicótico ou antibacteriano deverá ser usado. Se não houver resposta favorável, ADINOS GEN gel creme deverá ser descontinuado até que a infecção tenha sido controlada apropriadamente. Caso áreas extensas forem tratadas haverá uma absorção sistêmica aumentada do corticosteroide e deverão ser tomadas precauções adequadas, particularmente em crianças.

Interferência com o diagnóstico: a função adrenal avaliada mediante a estimulação de corticotrofina (ACTH) ou por medida de cortisol no plasma e a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal podem diminuir se ocorrer uma absorção significativa de corticosteroide, especialmente em crianças. As concentrações de glicose no sangue e na urina podem aumentar devido à atividade hiperglicêmica intrínseca dos corticosteroides.

Problemas médicos: a relação risco-benefício deve ser avaliada no caso de tratamento prolongado em pacientes com diabetes mellitus ou com tuberculose.

A gentamicina é sabidamente nefrotóxica, principalmente em pacientes com função renal comprometida e no uso prolongado; e ototóxica, tanto em nível vestibular quanto auditivo. O sistema vestibular se apresenta como o órgão mais sensível, e 80% dos casos de otointoxicação ocorrem em pacientes com alteração da função renal. Na literatura encontra-se apenas um relato de caso de reação adversa caracterizada por zumbido em paciente fazendo uso tópico de creme de gentamicina a 0,1% quatro vezes ao dia por dois dias, com reversão do sintoma depois da parada da utilização da medicação por dois dias. Dessa maneira, apesar de rara a ocorrência de reações adversas em uso tópico dessa medicação, orienta-se uso mais criterioso em pacientes de risco para nefrotoxicidade e ototoxicidade.

A utilização da gentamicina topicamente pode propiciar o crescimento de organismos não susceptíveis, incluindo fungos, como a colonização por *Cândida* na área tratada que pode ocorrer em até 58% das pacientes.

USO EM IDOSOS

As pessoas idosas não apresentaram efeitos adversos diferentes dos problemas relatados em adultos jovens.

USO EM CRIANÇAS

Devido à maior relação superfície da pele/peso corpóreo, crianças podem demonstrar maior suscetibilidade à supressão do eixo HHA e Síndrome de Cushing induzidas por corticosteroides tópicos do que os pacientes adultos. Foram relatados casos de supressão adrenal e retardamento do crescimento em crianças, produzidos pela absorção sistêmica de corticosteroides tópicos. Deve-se ter especial cuidado quando são tratadas áreas extensas ou utilizados curativos oclusivos.

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

A segurança do uso de ADINOS GEN em mulheres grávidas ainda não foi completamente estabelecida. Assim, o produto deve ser usado durante a gravidez unicamente quando os benefícios presumidos justifiquem o risco potencial ao feto. Este produto não deve ser usado em pacientes grávidas em grandes quantidades ou por períodos prolongados. Devido a não se saber se a administração tópica de corticosteróides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno, deve-se decidir por descontinuar a lactação ou interromper o tratamento, levando em conta a importância do tratamento para a mãe.

Apesar de pouco absorvida pela pele/mucosas, a gentamicina pode ser encontrada no leite materno, mas é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo pouco provável ter efeitos na criança.

NÃO REUTILIZAR ESTE MEDICAMENTO SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

ATENÇÃO: O uso de ADINOS GEN em lesões abertas, em áreas extensas, em áreas onde a absorção é maior (áreas de dobras e face) e em crianças deve ser monitorado devido à maior toxicidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de interações clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ADINOS GEN é um gel creme, homogêneo, branco com odor característico.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ADINOS GEN gel creme destina-se exclusivamente para uso externo.

Este produto não é recomendado para uso oftálmico.

Aplicar uma quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada, duas vezes ao dia, pela manhã e à noite. Em dermatites eczematosas crônicas, pode ser necessário o uso de oclusivos após a aplicação do produto. Informe-se com o seu médico como fazer e qual o tempo necessário para manter a área coberta.

Crianças podem necessitar de doses menores, podendo ser aplicado uma vez ao dia ou de acordo com a orientação médica.

O uso de corticosteroides em grandes áreas por tempo prolongado pode levar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em insuficiência suprarrenal secundária. Em casos de hipercortisolismo, recomenda-se retirar o corticoide gradualmente, sendo seus sintomas reversíveis.

O uso prolongado de gentamicina tópica pode levar ao crescimento de fungos e bactérias resistentes, sendo recomendado tratamento específico caso ocorra alguma destas infecções.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas a seguir estão descritas nas literaturas, porém, sem menção da frequência em que as mesmas ocorrem.

São elas: ardência, prurido, irritação, ressecamento, foliculite, hipertricose, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite perioral, dermatite de contato. Outros efeitos adversos que podem ocorrer são: dilatação das paredes dos vasos sanguíneos nas áreas de aplicação tornando-se mais visíveis e a pele rosada (teleangiectasia) e aumento da susceptibilidade às infecções secundárias por fungos. Os efeitos colaterais mais frequentes com o uso de curativos oclusivos incluem: maceração cutânea, infecção secundária, atrofia cutânea e miliária. O tratamento com a gentamicina pode produzir irritação transitória (eritema e prurido) que em geral não requer descontinuação do tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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 <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O uso prolongado e excessivo de corticosteroides tópicos pode suprimir a função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, resultando em insuficiência suprarrenal secundária. Uma superdose isolada de gentamicina não produz sintomas. O uso prolongado excessivo de gentamicina tópica pode levar a crescimento de lesões por fungos ou bactérias resistentes. Indica-se tratamento sintomático adequado. Sintomas de hipercortisolismo agudo são geralmente reversíveis. Caso necessário, tratar o desequilíbrio eletrolítico. Em casos de toxicidade crônica, recomenda-se a retirada gradativa do corticosteroide. Recomenda-se tratamento antifúngico ou antibacteriano adequado em caso de crescimento de microorganismos resistentes

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0407

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/05/2014.

