

# **ADACNE CLIN**

(adapaleno + fosfato de clindamicina)

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Gel dermatológico

1 mg/g + 10 mg/g

## **ADACNE CLIN**

adapaleno + fosfato de clindamicina

### **LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**

#### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome genérico:** adapaleno + fosfato de clindamicina

#### **APRESENTAÇÕES**

**Adacne Clin** é um gel em base aquosa que contém adapaleno (0,1%) e fosfato de clindamicina (1%), apresentado em bisnagas de 10g, 30g e 45g.

#### **USO TÓPICO**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1 grama de **Adacne Clin** contém:

adapaleno .....	1mg
fosfato de clindamicina* .....	12,27 mg
excipientes ** q.s.p .....	1g

\*incluindo 3% de excesso, equivalente a 10 mg de clindamicina.

\*\*edetato dissódico, carbômer, propilenoglicol, metil-hidroxibenzoato, poloxâmer, fenoxietanol, hidróxido de sódio e água purificada.

#### **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

##### **1. INDICAÇÕES**

**Adacne Clin** é uma combinação tópica de adapaleno, um composto tipo retinóide, e o fosfato de clindamicina, um agente antimicrobiano. Cada grama de **Adacne Clin** contém adapaleno 0,1 % (1 mg) e fosfato de clindamicina 1%, contendo o equivalente a 10 mg de clindamicina por grama de gel.

É indicado no tratamento tópico da acne vulgar leve a moderada, sendo eficaz nas lesões inflamatórias e não inflamatórias da acne. O adapaleno age na proliferação do tecido cutâneo, tendo uma ação comedolítica. A clindamicina age reduzindo a população de bactérias relacionadas com o surgimento da acne. Em alguns casos são necessárias de 8 a 12 semanas de tratamento para que a ação terapêutica completa do produto seja observada.

##### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Adapaleno creme a 0,1 % mostrou redução significativa do número total de lesões acnêicas (p menor que 0,001), comedões (p menor que 0,001) e lesões inflamatórias (p menor que 0,01 %) comparado com placebo após 12 semanas de tratamento em 350 pacientes (Milikan, 2001).

Adapaleno solução a 0,1 % foi tão eficaz quanto gel de tretinoína 0,025 % na redução de lesões não inflamatórias (57 % versus 54 %) e de lesões inflamatórias (47 % versus 50 %) após 12 semanas de tratamento diário em um estudo aleatório, de grupos paralelos com 259 pacientes. Entretanto, uma redução significativamente maior foi observada no grupo de adapaleno, que alcançou uma redução de 75 % ou mais dos comedões abertos (p menor que 0,05). Eritema, descamação e secura foram observados em taxas similares nos 2 grupo (Ellis ET AL, 2001).

Em uma revisão de 3 estudos pivotais controlados envolvendo mais de 900 pacientes, adapaleno gel a 0,1 % e adapaleno soluções a 0,1 % mostraram-se pelo menos tão eficazes quanto o gel de tretinoína 0,025 % com tolerabilidade superior. O início da melhora clínica foi mais rápido com adapaleno tópico do que com tretinoína tópica. O adapaleno tópico mostrou menor potencial de irritação, especialmente no tratamento inicial (Micromedex, 2005).

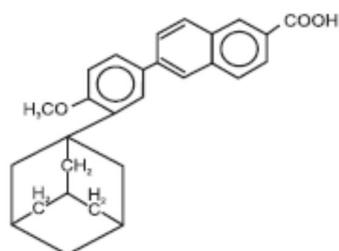
Em um estudo multicêntrico de 8 semanas controlado por placebo, a clindamicina tópica foi eficaz no tratamento da acne. 358 pacientes foram tratados com fosfato de clindamicina 1 %, cloridrato de clindamicina 1 % ou com veículo alcoólico duas vezes ao dia. Os pacientes foram avaliados a cada 2 semanas e após 8 semanas e observou-se redução significativa no número de pústulas (Becker ET AL, 1981).

O uso combinado de clindamicina loção e adapaleno gel foi mais eficaz do que a clindamicina isolada em pacientes com acne vulgar. Neste estudo multicêntrico aleatório, 249 pacientes com acne vulgar leve a moderada receberam loção de clindamicina 1% duas vezes ao dia e adapaleno gel a 0,1% ou apenas clindamicina 1% mais o veículo do gel aplicados topicalmente por 12 semanas. Desde o início, nas semanas 4, 8 e 12 observaram-se reduções significativas no número total de lesões acneicas e no número total de lesões não inflamatórias no grupo adapaleno/clindamicina quando comparado ao grupo de clindamicina/veículo ( $p$  menor ou igual a 0,001, todos os valores). Uma redução significativa das lesões inflamatórias foi observada no grupo adapaleno/clindamicina versus o grupo clindamicina/veículo desde o início até 12 semanas ( $p=0,004$ ). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, entretanto, a incidência de descamação ( $p$  menor que 0,05), secura ( $p$  menor que 0,01) e queimação ( $p$  menor que 0,05) foi significativamente maior no grupo adapaleno/clindamicina. Os sintomas foram considerados leves na maioria dos eventos (Wolf ET AL, 2003).

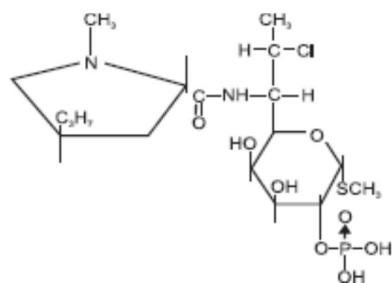
Em um outro estudo prospectivo multicêntrico, 108 pacientes com lesões de acne inflamatória e não inflamatória foram avaliados quanto à eficácia e segurança do gel de clindamicina 1% e adapaleno 0,1 %. Eles apresentaram redução do número total de lesões acnética nas semanas 8 e 12 de 60,4 % e 64,7 %, respectivamente. A redução de lesões inflamatória nas semanas 8 e 12 foi de 58,9 % e 71,4 %, respectivamente. A redução total de lesões não-inflamatórias nas semanas de 8 e 12 foi de 60,0 % e 73,0 %. Efeitos adversos como eritema, descamação e prurido foram os mais comuns. Os resultados deste estudo mostraram que o gel de clindamicina 1% e adapaleno 1% é bem tolerado e eficaz no tratamento da acne vulgar (Dhanalakshmi U R et AL., 2004).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O nome químico do adapaleno é ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico. O adapaleno é representado pela seguinte fórmula estrutural:



Quimicamente, o fosfato de clindamicina é um éster de um antibiótico semi-sintético produzido a partir de um antibiótico quimicamente relacionado, a lincomicina, através da substituição do 7 (S)-cloro do grupo 1 R-hidroxil, tendo como fórmula estrutural a apresentação abaixo:



O nome químico do fosfato de clindamicina é metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-(1-metiltras-4-propil-L-2-pirrolidinacboxamido)-1-tio-L-treó-(alfa)-D-galacto-octopiranoside-2-(diidrogeno fosfato).

### **Farmacodinâmica**

O adapaleno é um composto do tipo retinóide, quimicamente estável. Estudos bioquímicos e farmacológicos demonstraram que o adapaleno é um modulador da diferenciação celular, queratinização e de processos inflamatórios, todos representando fatores importantes na patologia da *Acne vulgaris*.

O mecanismo de ação do adapaleno está relacionado à sua ligação aos receptores específicos ácido-nucléico-retinóide e não ao receptor protéico citosólico. Embora o mecanismo de ação exato do adapaleno seja desconhecido, acredita-se que o tratamento tópico com adapaleno normaliza a diferenciação das células epiteliais foliculares, resultando na diminuição da formação de microcomedões.

Ainda que o fosfato de clindamicina seja inativo *in vitro*, uma rápida hidrólise *in vitro* converte este composto à clindamicina que possui atividade antibacteriana.

A clindamicina inibe a síntese de proteína bacteriana em nível ribossômico pela ligação à subunidade 50S do ribossomo e afetando a iniciação do processo da cadeia peptídica. Estudos *in vitro* indicaram que a clindamicina inibiu todas as culturas de *Propionibacterium acnes* na concentração inibitória mínima (MIC) de 0,4µg/ml.

Resistência cruzada tem sido demonstrada entre eritromicina e clindamicina.

### **Farmacocinética**

A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa. Apenas traços (<0,25ng/ml) de substâncias relacionadas foram encontradas no plasma de pacientes com acne seguindo o tratamento tópico crônico de adapaleno em estudos clínicos controlados.

A excreção parece se dar principalmente por via biliar.

Em um estudo aberto, com grupos paralelos de 24 pacientes com *Acne vulgaris* recebendo administração tópica uma vez ao dia com de aproximadamente 3-12 gramas/dia de clindamicina por 5 dias resultaram em concentrações plasmáticas de clindamicina inferiores a 5,5 g/ml. Após aplicações múltiplas de clindamicina, menos de 0,04% da dose total foi excretada na urina.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Adacne Clin** é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à clindamicina, lincomicina ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicado durante a gravidez e lactação.

Em pessoas sensíveis, pode causar irritação local como eritema, inchaço, prurido, queimação ou formigamento e descamação no local de aplicação. Caso o grau de irritação seja persistente, recomenda-se interrupção do tratamento e, se necessário, procurar o médico.

Devido ao aumento da sensibilidade à luz solar, deve-se reduzir ou evitar a exposição solar. Recomenda-se prudência, uso de roupas adequadas ou produtos para a proteção solar (filtros solares) quando a exposição à luz solar não puder ser evitada. Devem-se evitar áreas como olhos, pálpebras, cantos do nariz, boca, mucosas, a fim de minimizar o potencial de irritação cutânea. O medicamento não deve ser aplicado em áreas com cortes, eczema ou queimadura solar.

O produto não deve ser utilizado concomitantemente com agentes descamantes, limpadores abrasivos, adstringentes ou produtos irritantes (contendo álcool ou fragrância). Não foram observados efeitos teratogênicos com adapaleno em ratos, mesmo em doses de 0,6; 2 e 6,0 mg/kg/dia, ou seja, até 150 vezes a posologia do uso tópico em humanos, sem fetotoxicidade, apenas com um aumento supranumerário de costelas em ratos. Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em animais, não há estudos controlados em mulheres grávidas. Como o adapaleno é um retinóide, é considerado de categoria C na classificação do FDA. O adapaleno não deve ser utilizado em mulheres grávidas e o seu uso deve ser suspenso em caso de constatação ou suspeita de gravidez.

Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno, portanto não deve ser utilizado por mulheres lactantes.

Em um estudo aleatório duplo-cego controlado por placebo, pacientes (n=168) receberam clindamicina creme vaginal a 2% ou placebo diariamente por 7 dias nas semanas 26 e 32 de gestação. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos (23% *versus* 18%, respectivamente).

A clindamicina é considerada classe B pelo FDA, mas ainda não existem estudos controlados em mulheres grávidas, devendo ser suspenso o seu uso na gravidez.

A clindamicina pode ser detectada no leito materno após administração oral ou IV. Apesar de não existirem relatos de eventos adversos em crianças amamentadas enquanto as mães recebiam clindamicina, não se recomenda o seu uso durante a lactação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e lactantes.**

**Categoria de Risco na gravidez: C (adapaleno)**

**Categoria de Risco na gravidez: B (fosfato de clindamicina)**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Adacne Clin** não deve ser utilizado por indivíduos com histórico de hipersensibilidade ao adapaleno e/ou clindamicina ou a qualquer outro componente da formulação. Esta formulação deve ser prescrita com cautela a pacientes alérgicos.

Pacientes com queimaduras solares ou eczema devem ser advertidos a não usar o produto até estarem completamente recuperados.

O uso de formulações tópicas contendo clindamicina pode resultar na absorção do antibiótico pela superfície da pele. Caso de diarreia, diarreia sanguinolenta e colite (incluindo colite pseudomembranosa) foram relatados raramente com o uso de clindamicina tópica. O uso do produto não é recomendado em pacientes com antecedentes de colite ulcerativa, enterite regional ou histórico de colite relacionada ao uso de antibiótico.

Se uma reação de sensibilidade ou de irritação química ocorrer, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

Exposição à luz solar, inclusive lâmpadas ultravioletas, deve ser minimizada durante o uso de **Adacne Clin**. Recomenda-se o uso de protetores solares e vestimentas protetoras sobre as áreas afetadas quando a exposição não puder ser evitada. Evitar contato com os olhos, lábios, cantos das narinas e mucosas em geral. O produto não deve ser aplicado sobre cortes, lesões, pele eczematosa ou queimadura pelo sol. Certos sinais e sintomas cutâneos como eritema, ressecamento, descamação, queimação ou prurido podem ser observados durante o uso do medicamento. Dependendo da severidade dos eventos adversos, os pacientes devem ser instruídos a reduzir a freqüência das aplicações ou descontinuar o uso do produto. Não foram observados os efeitos teratogênicos com adapaleno em ratos, mesmo com doses de 0,6; 2,0 e 6,0 mg/kg/dia, ou seja, até 150 vezes a posologia do uso tópicos em humanos, sem fetotoxicidade, apenas com um aumento supranumerário de costelas em ratos. Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em animais, não há estudos controlados em mulheres grávidas. Como o adapaleno é um retinóide, é considerado de categoria C na classificação do FDA, não devendo ser utilizado em mulheres grávidas e o seu uso deve ser suspenso em caso de constatação ou suspeita de gravidez.

Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno, portanto não deve ser utilizado em mulheres lactantes.

Em um estudo aleatório duplo-cego controlado por placebo, pacientes (n=168) receberam clindamicina creme vaginal a 2 % ou placebo diariamente por 7 dias nas semanas 26 e 32 de gestação. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos (23 % versus 18 %, respectivamente). A clindamicina é considerada classe B pelo FDA, mas ainda não existem estudos controlados em mulheres grávidas, devendo ser suspenso o seu uso na gravidez.

A clindamicina pode ser detectada no leite materno após administração oral ou IV. Apesar de não existirem relatos de eventos adversos em crianças amamentadas enquanto as mães recebiam clindamicina, não se recomenda o seu uso durante a lactação.

Não há recomendações e advertências especiais quanto ao uso de **Adacne Clin** por idosos.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Como o adapaleno em uso tópico tem o potencial de produzir irritação local em alguns pacientes, o uso concomitante de outros produtos tópicos potencialmente irritantes (medicamentos ou sabonetes adstringentes/abrasivos, sabonetes e cosméticos com forte efeito secativo, produtos em altas concentrações de álcool e adstringentes) devem ser usados com cautela. Precaução particular deve ser tomada durante o uso concomitante de formulações contendo enxofre, resorcinol ou ácido salicílico. Se alguma destas formulações estiver sendo usada, é recomendável não iniciar o tratamento com **Adacne Clin** até que os efeitos de tal formulação sobre a pele tenham cessado. A clindamicina possui propriedades bloqueadoras neuromusculares que podem aumentar a ação de outros agentes bloqueadores neuromusculares como a Succinilcolina, D-Tubocurarina, Pancurônio, Pipecurônio e Vecurônio. Desta forma, **Adacne Clin** deve ser usado com cautela em pacientes sendo tratados por tais agentes.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Não deve ser congelado.

**Adacne Clin** possui prazo de validade de 24 meses, contados 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.**

**Adacne Clin** é um gel branco e homogêneo.

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

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

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

### **Posologia**

Aplicar uma fina camada do gel uma vez ao dia sobre a área afetada. Usar quantidade suficiente para cobrir toda a área. Em geral, o produto é aplicado à noite.

O produto deve ser aplicado apenas na pele, não devendo ser utilizado em mucosas, cantos do nariz, boca ou áreas com cortes ou previamente lesadas, como em queimaduras solares ou eczemas.

Caso esqueça uma aplicação, utiliza o medicamento assim que possível e, se o horário desta for próximo da aplicação seguinte, pule a próxima dose. Não aplique duas vezes no mesmo dia.

Durante as primeiras semanas de tratamento, uma aparente exacerbação da acne pode ocorrer. Tal fato se deve à ação do medicamento sobre as lesões até então não visíveis e não devem ser consideradas como motivo para descontinuar o tratamento. Resultados terapêuticos podem ser observados entre oito e doze semanas de tratamento.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Algumas reações adversas podem ocorrer durante o tratamento com o seguinte grau de incidência:

- Reações muito comuns (> 1/10): eritema, descamação, irritação da pele, ressecamento, prurido e queimação.

- Reação comum (> 1/10 e £1/10): inchaço, formação de bolhas e recorrência da acne.

Estas reações adversas se devem principalmente ao componente adapaleno; elas correm normalmente durante o primeiro mês de tratamento e diminuem de freqüência e severidade após o segundo mês.

Todas estas reações adversas são reversíveis após a descontinuidade do tratamento. Em caso de reações adversas intensas, interrompa o tratamento e procure o seu médico.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao 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**

Não há relatos de superdoses durante o uso de **Adacne Clin** em seres humanos. **Adacne Clin** é indicado somente para uso externo. Se o medicamento for aplicado em quantidades excessivas, não haverá aceleração ou melhora do resultado terapêutico, mas vermelhidão, descamação ou desconforto marcantes podem ocorrer.

A toxicidade oral aguda do adapaleno em camundongos e ratos é acima de 10 ml/Kg. A ingestão crônica da droga pode ocasionar os mesmos eventos adversos associados à ingestão oral excessiva de vitamina A. A clindamicina pode ser absorvida e produzir efeitos sistêmicos.

Em caso de uso excessivo, devem-se tomar cuidados como: interromper o tratamento e entrar imediatamente em contato com seu médico. Recomenda-se lavar, com água abundante, as partes do corpo nas quais o medicamento foi aplicado em excesso até a obtenção do socorro médico.

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

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Milikan LE: Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne. Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15(suppl 3):19-22.
- Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ et al: A comparison of Cleocin T solution, Cleocin T gel, and placebo in the treatment of *acne vulgaris*. Cutis 1988; 42:245-247.
- Becker LE, Bergsheser PR & Whiting DA: Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. Arch Dermatol 1981; 117:487.
- Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ et al: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of *acne vulgaris* with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, Dhanalakshmi U R et al. Evaluation of efficacy, safety and tolerability of adapalene 0,1%/clindamycin 1% gel in patients of *acne vulgaris* – The first combination study. Indian Medical Gazette 2007; 119-123.
- MICROMEDEX – DRUGDEX: adapalene (última revisão 03/2004), clindamycin (última revisão 03/2005).
- Sloan PA, Rasul M. Prolongation rapacuronium neuromuscular blockade by clindamycin and magnesium. Anesth Analg, 2002, Jan;94(1):123-124.
- Becker LD, Miller RD. Clindamycin enhances a nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology, 1976, Jul;45(1):84-87.
- Ahdal O, Bevan DR. Clindamycin-induced neuromuscular blockade. Can J Anaesth, 1995, Jul;42(7):614-617.
- Becker LD, Miller RD. Clindamycin enhances a nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology, 1976, Jul;45(1):84-87.
- Sloan PA, Rasul M. Prolongation rapacuronium neuromuscular blockade by clindamycin and magnesium. Anesth Analg, 2002, Jan;94(1):123-124.
- Richard PF; Ronald DM. Prolongation of a Pancuronium-induced Neuromuscular Blockade by Clindamycin. Anesthesiology, 1974, Oct;41(4):407-408.
- Becker LD, Miller RD. Clindamycin enhances a nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology, 1976, Jul;45(1):84-87.
- Gouw NE, Cruel JF, Vandermeersch E, Mulier JP, Vvan Egmond J, Van Aken H. Interaction of antibiotics on pipecuronium-induced neuromuscular blockade. J Clin Anesth, 1993, May-Jun;5(3):212-215.
- Sloan PA, Rasul M. Prolongation rapacuronium neuromuscular blockade by clindamycin and magnesium. Anesth Analg, 2002, Jan;94(1):123-124.
- Jedeikin R, Dolgunski E, Kaplan R, Hoffman S. Prolongation of neuromuscular blocking effect of vecuronium by antibiotics. Anaesthesia. 1987 Aug; 42(8):858-860.

- Dhanalakshmi UR. Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of topical Deriva-C Gel (fixed dose combination of Adapalene (0,1%) Clindamycin (1%) and clindamycin 1% gel in the treatment of *acne vulgaris* – a post marketing study.
- Chowkekar S. Comparison of efficacy, safety and tolerability of Adapalene (0,1%) Clindamycin (1%) gel with Clindamycin (1%) gel in indian patients with facial *acne vulgaris*.

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS 1.1013.0249

Farmacêutica Responsável: Valéria Medeiros Miquelot

CRF/SP nº 51.236

**Fabricado por:** Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Nasik, Índia.

**Importado por:** Glenmark Farmacêutica Ltda.

Rua Frei Liberato de Gries, 548

Jardim Arpoador - São Paulo - SP

C.N.P.J. 44.363.661/0001-57



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).**



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
xx/xx/2014	Versão Atual	Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula	xx/xx/2014	Versão Atual	Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula	xx/xx/2014	Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	1,0 MG/G + 10 MG/G GEL DERM CT BG AL REV PLAS X 10 G 1,0 MG/G + 10 MG/G GEL DERM CT BG AL REV PLAS X 30 G 1,0 MG/G + 10 MG/G GEL DERM CT BG AL REV PLAS X 45 G