

BELPELE[®]

Farmoquímica S/A

GEL

3 mg/g

BELPELE®

adapaleno

APRESENTAÇÕES:

Gel – adapaleno 3 mg/g (0,3%) – embalagem contendo bisnaga com 30g.

VIA TÓPICA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO:**

Cada grama do gel contém:

adapaleno.....3 mg

Excipientes: carbômer 980, poloxâmer 182, edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1-INDICAÇÕES**

Tratamento da acne vulgar.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos realizados, o adapaleno 0,3% gel mostrou-se clinica e estatisticamente superior ao veículo-gel nos critérios de sucesso e contagem de lesões inflamatórias, não inflamatórias e totais⁽¹⁾. A eficácia do adapaleno é dose-dependente, conforme mostrou o estudo de 12 semanas comparativo com adapaleno gel 0,1%. Ao final do tratamento, 23,3% dos sujeitos tratados com adapaleno gel 0,3% (comparado com 16,9% tratados com adapaleno 0,1% gel e 10,0% tratados com veículo-gel) obtiveram sucesso no tratamento, definido como “cura” ou “quase cura”⁽²⁾. 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⁽³⁾.

⁽¹⁾ Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, *et al.* The efficacy and safety of adapalene gel 0,3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0,1% and vehicle. *Cutis*.2005;76:145-51.

⁽²⁾ Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, *et al.* Adapalene gel 0,3% for the treatment of acne vulgaris: A multicenter randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2):242- 50.

⁽³⁾ Weiss JS, Thiboutot DM, Hwa J, *et al.* Long-term safety and efficacy study of adapalene 0,3% gel. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(6 Suppl): S24-8

3- 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)	AUC (0-24 h)	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 $0,07\% \pm 0,06\%$ da dose total aplicada (faixa 0,02% a 0,19%).

4-CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos de idade.

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

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 Belpel[®]. 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 (ver “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

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/m^2 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 Belpele[®] 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.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Belpele® 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 medicamentos para tratamentos antiacne cutâneos tais como eritromicina, clindamicina fosfato 1% ou peróxido de benzoíla (até 10%) e/ou 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 Belpele® for usado à noite.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Belpele® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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 físicas e organolépticas:

Gel praticamente branco, pouco consistente, comparável com o padrão. Livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO.

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

Belpele® deve ser aplicado nas áreas afetadas pela 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 Bepelle® 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.

9-REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas tipicamente associadas ao uso de Bepelle® incluem reações leves a moderadas no local de aplicação, ocorrendo entre 1% a 10% dos pacientes, tal como irritação da pele caracterizada por descamação, ressecamento, eritema, ardência e sensação de queimação. 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.

E são reações incomuns acarretando entre 0,1% a 1% dos pacientes: dermatite de contato, desconforto na pele, prurido, esfoliação da pele e acne.

E reações, tais como, edema da pele, dor, inchaço no local da aplicação, irritação, prurido e inchaço nas pálpebras são efeitos ainda sem um claro estabelecimento de sua frequência, de modo que, caso o paciente apresente estas últimas reações, entre em contato com o SAC da empresa.

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 Bepelle®, 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

	adapaleno 0,3% gel 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%)
Ocuidadura 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 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 produto é um medicamento que possui nova concentração 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 www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10-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.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0128

Farm. Resp:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

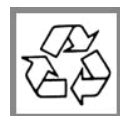
FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	20/12/2013	Não se aplica	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico (adequação à RDC 47/2009). Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico.