Dermazelaic®
(ácido azelaíco)

Germed Farmacêutica Ltda.

Gel

150mg/g

Dermazelaic®
ácido azelaico

APRESENTAÇÕES
Gel 150 mg/g: cartucho contendo bisnaga com 10 g, 15 g, 20 g ou 30 g de gel.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada g de Dermazelaic® 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 DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Dermazelaic® gel é indicado para o tratamento da acne vulgar e da rosácea papulopustulosa.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA
A eficácia terapêutica de Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (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.

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.

Embora a fisiopatologia da rosácea não seja completamente compreendida, existe cada vez mais consenso que a inflamação que envolve a elevação de várias moléculas pró-inflamatórias efetivas, tais como a calicreína-5 e catelicidina, bem como espécies de oxigénio reativas (ROS), seja um processo central desta doença. Demonstrou-se que o ácido azelaico modula a resposta inflamatória nos queratinócitos humanos normais através de:
a) ativação do PPAR $_{y}$ (receptor ativado por proliferação da peroxissoma $_{y}$);
b) inibição a transativação do fator nuclear-kB (NF-kB);
c) inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e
d) inibição da libertação de ROS a partir de neutrófilos, assim como efeitos diretos sobre o ROS existente.
Além disso, foi demonstrado que o ácido azelaico inibi diretamente a expressão de calicreína-5 e catelicidina em três modelos: in vitro (queratinócitos humanos), em pele de murino e na pele facial de pacientes com rosácea. Estas propriedades anti-inflamatórias do ácido azelaico podem desempenhar um papel no tratamento da rosácea. Embora o significado clínico destes resultados, em relação calicreína-5 e cathelicidin e seu impacto sobre a fisiopatologia da rosácea, ainda não foi plenamente demonstrado em um grande estudo clínico, os estudos iniciais na pele facial humana parecem confirmar os achados in vitro e com murino.

Farmacocinética
Estudos clínicos realizados em pacientes com acne indicaram taxas de absorção de ácido azelaico similares para a forma farmacêutica gel de Dermazelaic® (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 Dermazelaic® 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 Dermazelaic® gel (ácido azelaico), não altera a concentração sistêmica do ácido azelaico derivado da dieta e de fontes endógenas uma forma clinicamente significativa.

Dados de segurança pré-clínicos
Embriotoxicidade / Teratogenicidade
Estudos de desenvolvimento embriofetal com a administração oral de ácido azelaico em ratos, coelhos e macacos cinomólogos durante o período de organogênese revelou embriotoxicidade em doses na qual alguma toxicidade materna foi notada. Não foram observados efeitos teratogênicos. O NOAEL (Nível de dose sem observação de efeito adverso) embriofetal foi de 32 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) com base na ASC em ratos, 6,5 vezes a DMRH com base na ASC em coelhos e 19 vezes a DMRH com base na ASC em macacos **(veja "gravidez, lactação e fertilidade")**.

Toxicidade Reprodutiva
Estudos sobre o prejuízo da fertilidade em animais não demonstraram nenhuma evidência para tal risco durante o uso terapêutico de Dermazelaic® (ácido azelaico).

Genotoxicidade e Carcinogenicidade
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.

Tolerância local e o potencial de sensibilização por contacto
Investigações de experimentação animal realizados em pele de coelhos, para avaliar a tolerância local de Dermazelaic® (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.

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

Farmacologia de segurança
O ácido azelaico administrado uma vez por via intravenosa não apresentou efeitos sobre o sistema nervoso (teste de Irwin), função cardiovascular, metabolismo intermediário, músculos lisos e na função do fígado e do rim.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Dermazelaic® (ácido azelaico) destina-se apenas ao uso externo.

Durante o uso de Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (ácido azelaico).

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

Quando Dermazelaic® (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, lactação e fertilidade
Gravidez
Não existem estudos adequados e bem controlados da administração tópica de ácido azelaico em mulheres grávidas. Estudos em animais indicaram potenciais efeitos à gravidez, desenvolvimento embrio/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, os níveis de dose sem efeitos adversos observados nos animais variou entre os estudos de 3 a 32 vezes a dose máxima recomendada humana com base na área da superfície corporal em humanos.(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
Dermazelaic® (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 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 Dermazelaic® (ácido azelaico) é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Feritilidade
Não existe dados sobre o efeito de Dermazelaic® (ácido azelaico) sobre a fertilidade humana. Os resultados de estudos com animais não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas (veja "Dados de segurança pré-clínicos").

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

Uso em idosos
Os estudos clínicos realizados com Dermazelaic® (ácido azelaico) não estabelecem segurança e eficácia para o tratamento específicos na população de pacientes com idade acima de 65 anos.

Baseado na farmacologia clínica do ácido azelaico, não há razão para assumir um risco particular para pacientes mais velhos, mas uma maior sensibilidade de alguns idosos individualmente não pode ser descartada.

Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal
Não há estudos direcionados em pacientes com insuficiência hepática e renal.
Considerando o perfil farmacocinético estabelecido e a absorção percutânea limitada do ácido azelaico após aplicação tópica, nenhum acúmulo do ácido azelaico é previsto em pacientes com insuficiência hepática e renal, administrado topicamente com uma formulação em gel de 15%.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não há nenhum estudo de interação medicamentosa de Dermazelaic® (ácido azelaico) com outras substâncias.

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 Dermazelaic® 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
Dermazelaic® 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 Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (ácido azelaico) por vários meses.
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 irritação desapareça. Se necessário, o tratamento poderá ser temporariamente interrompido por alguns dias.

Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (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 Dermazelaic® (ácido azelaico) gel para o tratamento da rosácea apulopustulosa em pacientes com idade abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Dermazelaic® (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 (≥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)

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	Ressecamento no local da aplicação, *rash* 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, *rash* no local da aplicação, edema no local da aplicação	desconforto no local da aplicação, eritema no local da aplicação, urticaria no local da aplicação

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização com o uso de Dermazelaic® (ácido azelaico) gel (frequência desconhecida):

- Hipersensibilidade que pode se manifestar por uma ou mais das seguintes reações adversas: angioedema, inchaço dos olhos, inchaço da face e falta de ar (dispneia);
- Irritação da pele;
- Coceira (urticária);
- Agravamento da asma

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 Dermazelaic® (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".

III - DIZERES LEGAIS
Reg. MS: nº 1.0583.0678
Farm.Resp.: Dra. Maria Geisa P. de Lima e Silva
CRF - SP nº 8.082

Registrado por: Germed Farmacêutica Ltda.
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay.
Hortolândia-SP / CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
Indústria brasileira

Fabricado por: EMS S/A.
Hortolândia - SP.

SAC– 0800-191914
www.germedpharma.com.br

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

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**
11/07/2014	0553423/14-2	(10457) – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1º Submissão	VP / VPS	150 MG/G GEL CT BG AL X 10G 150 MG/G GEL CT BG AL X 15G 150 MG/G GEL CT BG AL X 20G 150 MG/G GEL CT BG AL X 30G

20/04/2016	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? (VP) 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? (VP) 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (VP) 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (VPS) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (VPS) 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (VPS) 9. REAÇÕES ADVERSAS (VPS)	VP / VPS	150 MG/G GEL CT BG AL X 10G 150 MG/G GEL CT BG AL X 15G 150 MG/G GEL CT BG AL X 20G 150 MG/G GEL CT BG AL X 30G