

# **DALAP**

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Gel dermatológico

1 mg/g

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

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

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**DALAP**  
adapaleno

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

Gel dermatológico, contendo 1 mg de adapaleno por g de produto, em embalagens contendo 30 g.

**USO DERMATOLÓGICO**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada g do Gel contém:

adapaleno.....1 mg

Excipientes: carbômer, propilenoglicol, metilparabeno, poloxâmer, edetato dissódico di-hidratado, fenoxietanol, hidróxido de sódio e água purificada.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento da acne vulgar.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia do produto foi analisada em cinco estudos, todos eles multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, de grupos paralelos; onde os pacientes incluídos no estudo (homens e mulheres com diagnóstico de acne vulgar facial de grau leve a moderada) foram tratados com gel de adapaleno a 0,1% uma vez ao dia (no período da noite) durante 12 semanas. Os pacientes foram orientados a utilizar uma porção do tamanho de uma ervilha do medicamento após a lavagem do rosto, e era obrigatório a não utilização de outro tratamento anti-acne no período do estudo.

As variáveis primárias de eficácia analisadas foram a contagem total de lesões, assim como a contagem de lesões inflamatórias e não inflamatórias. Os sinais de tolerabilidade local analisados foram eritema, espessura e ressecamento da pele; enquanto os sintomas locais analisados foram queimação e prurido. Esses dois últimos sintomas também foram classificados como sendo persistentes ou que ocorrem imediatamente após a aplicação. Duas escalas de pontuação global foram determinadas para avaliar a tolerabilidade local, utilizando os valores médios de sinais locais e sintomas.

Os pacientes foram tratados com o gel de adapaleno 0.1%, a metodologia estatística para a análise dos resultados incluiu a análise de covariância, análise de variância e teste de Cochran-Mantel-Haenszel. Todos os testes estatísticos foram compilados, com o nível de probabilidade de 0,05 usado para estabelecer a significância estatística e intervalos de confiança de 95%.

Adapaleno demonstrou eficácia em termos de redução na contagem total de lesões. E uma rápida eficácia, como evidenciado por uma redução significativa de lesões inflamatórias e total na 1ª semana. O adapaleno também demonstrou consideravelmente maior tolerabilidade local em todos os períodos de avaliação. Os resultados sugerem que o gel de adapaleno a 0,1% representa um avanço farmacológico para o tratamento da acne vulgar.

**Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M.** A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):48-56.

**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**

A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa: em ensaios clínicos, não foram encontrados níveis mensuráveis de adapaleno no plasma após aplicação cutânea crônica em áreas extensas de peles acneicas com uma sensibilidade analítica de 0,15 ng.ml<sup>-1</sup>. Após a administração de [<sup>14</sup>C] adapaleno em ratos (IV, IP, oral e cutânea), coelhos (IV, oral e cutânea) e cães (IV e oral), a radioatividade foi distribuída em vários tecidos, sendo os mais altos níveis encontrados no fígado, baço, glândulas adrenais e ovários. O metabolismo da droga em animais tem sido identificado como sendo principalmente pela O-desmetilação, hidroxilação e conjugação; e a excreção ocorre principalmente pela via biliar.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O produto não deve ser usado em caso de alergia aos componentes da fórmula.

**Categoria de risco do fármaco na gravidez: categoria C.**

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

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Se uma reação de sensibilidade ou irritação severa ocorrer, o uso da medicação deve ser descontinuado. Se o grau de irritação local permanecer, o paciente deverá ser orientado a usar o medicamento com menor frequência, interromper o uso temporariamente até a redução dos sintomas ou interromper o uso por completo. A aplicação diária poderá ser retomada, se for considerado que o paciente é capaz de tolerar o tratamento.

**Exclusivamente para uso externo.** Evitar o contato com os olhos, boca, dobras do nariz ou das mucosas. Se o produto entrar no olho, lave imediatamente com água morna.

O produto não deve ser aplicado em qualquer lesão (cortes e arranhões), queimaduras ou eczemas da pele, nem deve ser usado em pacientes com acne severa envolvendo áreas extensas do corpo.

A exposição à luz solar e irradiação UV artificial, incluindo lâmpadas de bronzamento deve ser minimizada durante a utilização do adapaleno. O uso de protetores solares e roupas protetoras sobre as áreas tratadas é recomendado quando a exposição não puder ser evitada.

#### **Gravidez:**

**Categoria de risco do fármaco na gravidez: categoria C.**

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

Os estudos em animais por via oral têm mostrado toxicidade reprodutiva em exposição sistêmica. A experiência clínica com adapaleno tópico aplicado localmente durante a gravidez é limitada, mas os poucos dados disponíveis não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez ou a saúde do feto exposto no início da gravidez.

Devido à limitação dos dados disponíveis e pela possibilidade de uma baixa absorção cutânea do adapaleno, não deve ser utilizado durante a gravidez e em caso de gravidez inesperada, o tratamento deve ser interrompido.

#### **Lactação:**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício.**

Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno. Os estudos em animais 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 Dalap em mulheres lactantes. A fim de evitar exposição do lactente ao medicamento, a aplicação de Dalap na região mamária deve ser evitada durante a lactação.

**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 adapaleno e outros medicamentos de uso tópico. O adapaleno é pouco absorvido através da pele, sendo pouco provável a interação com medicamentos de uso sistêmico.

Dalap 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 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 Dalap for usado à noite.

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

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

Dalap apresenta-se na forma de um gel homogêneo branco a levemente amarelado, viscoso e 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**

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

Dalap deve ser aplicado nas áreas afetadas pela acne uma vez por dia, antes de deitar.

Os primeiros sinais de melhora aparecem geralmente após 4 a 8 semanas de tratamento, verificando-se maior melhora após 3 meses de tratamento. A segurança cutânea de adapaleno foi demonstrada em estudos de 06 meses de duração.

O paciente poderá utilizar cosméticos durante o tratamento, desde que não sejam comedogênicos ou adstringentes.

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Dalap pode provocar as seguintes reações adversas:

<b>Sistema Corporal (MedDRA)</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
Afeções da pele e tecido subcutâneo	Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pele seca, irritação da pele, sensação de queimação na pele, eritema.
	Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Dermatite de contato, desconforto da pele, queimadura solar, prurido, esfoliação da pele, acne.
	Desconhecida*	Dermatite alérgica (dermatite alérgica de contato), dor da pele, inchaço da pele.

Doenças oculares	Desconhecida*	Irritação das pálpebras, eritema palpebral, prurido palpebral e edema palpebral.
------------------	---------------	--

\* Dados de Farmacovigilância pós-comercialização

**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**

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. 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.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1213.0358

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Guarulhos - SP

Registrado por:

**Biosintética Farmacêutica Ltda.**

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**Histórico de Alterações da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
11/08/2014	0652908/14-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/08/2014	0652908/14-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/08/2014	INCLUSÃO INICIAL DOS TEXTOS DE BULA NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA	VP / VPS	1 MG/G GEL DERM CT BG POLIET OPC X 30 G
31/07/2015	0676416/15-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2015	0676416/15-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2015	CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	1 MG/G GEL DERM CT BG POLIET OPC X 30 G
17/04/2017	0635930/17-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	17/04/2017	0635930/17-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	17/04/2017	ADEQUAÇÃO DO MEDICAMENTO À RDC 58/14, COM A INCLUSÃO DA FRASE DA INTERCAMBIALIDADE.	VP / VPS	1 MG/G GEL DERM CT BG POLIET OPC X 30 G
19/04/2017	0662657/17-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2017	0662657/17-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2017	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE	VP / VPS	1 MG/G GEL DERM CT BG POLIET OPC X 30 G

							<p>MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? DIZERES LEGAIS/ COMPOSIÇÃO  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO  9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS</p>		
21/08/2017		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/08/2017		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/08/2017	<p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?  9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? / 4. CONTRAINDICAÇÕES  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP / VPS	1 MG/G GEL DERM CT BG POLIET OPC X 30 G