

VITACID ACNE

Theraskin Farmacêutica Ltda.

Gel

fosfato de clindamicina 12mg e tretinoína 0,25mg

Vitacid® Acne

fosfato de clindamicina e tretinoína

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Gel: Bisnaga com 25g

COMPOSIÇÃO:

fosfato de clindamicina.....12 mg

tretinoína.....0,25 mg

Excipientes qsp.....1 g

(laureth-4, butilidroxitolueno, propilenoglicol, metilparabeno, aminometilpropanol, carbomer, álcool etílico, propilparabeno, fragrância, água).

Fosfato de clindamicina 12mg/g, equivalente a 10 mg/g de clindamicina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Vitacid® Acne é um medicamento com uma combinação de antibiótico e retinóide utilizado para o tratamento da pele com acne vulgar leve a moderada, sendo efetivo no tratamento tópico de lesões inflamatórias e não inflamatórias.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a efetividade do uso uma vez ao dia de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% para o tratamento da acne vulgar leve a moderada foi avaliada em estudo monocêntrico, prospectivo de 12 semanas, aberto e não controlado, em pacientes acima de 12 anos de idade.

O objetivo primário do estudo foi verificar a redução do número total de lesões no final do tratamento com relação à avaliação basal.

Os objetivos secundários foram:

- Verificar o percentual de variação do número de lesões inflamatórias ao final de 12 semanas de tratamento com relação à avaliação basal.
- Verificar o percentual de variação do número de lesões não inflamatórias ao final de 12 semanas de tratamento com relação à avaliação basal.
- Verificar a proporção de indivíduos que, ao final do tratamento de 12 semanas, alcançam dois graus de melhora de acordo com a Escala de Avaliação Global do Investigador para acne vulgar.

A definição de intensidade/gravidade da acne seguiu a Escala de Avaliação Global do Investigador para acne vulgar, conforme tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Escala de Avaliação Global do Investigador para *Acne vulgaris*

Grau	Descrição
0	Pele limpa, sem lesões inflamatórias ou não inflamatórias.
1	Quase limpa; raras lesões não inflamatórias, com não mais do que uma pequena lesão inflamatória.
2	Gravidade Leve; superior que o grau 1; algumas lesões não inflamatórias com poucas lesões inflamatórias (somente pápulas/pústulas, sem lesão nodular).
3	Gravidade Moderada; superior que o grau 2; até muitas lesões não inflamatórias, podendo ter algumas lesões inflamatórias, mas não mais do que uma pequena lesão nodular.
4	Grave; superior que o grau 3; até muitas lesões não inflamatórias e inflamatórias, mas não mais do que poucas lesões nodulares.

O número total de sujeitos de pesquisa incluídos no estudo foi 154, formando a população ITT. Dezesete sujeitos de pesquisa (11%) foram excluídos da ITT para formar a população de segurança (ITTs), pois não fizeram, pelo menos, uma aplicação da medicação do estudo ou não realizaram qualquer avaliação clínica pós-basal;

9 sujeitos de pesquisa (6,6%) foram excluídos da população ITTs para formar a população para análise de efetividade (ITTe) por não terem feito uso da medicação do estudo por, pelo menos, 14 dias consecutivos. Os resultados estão apresentados abaixo. Houve uma redução média de 52,1% no número total de lesões (Tabela 2), 53,3% no número de lesões inflamatórias (Tabela 3) e 35,6% no número de lesões não inflamatórias (Tabela 4), ao longo de 12 semanas de tratamento. Dos 128 sujeitos de pesquisa, 11 (8,6%) apresentaram pelo menos dois graus de melhora. Tiveram um grau de melhora 50,8% dos sujeitos de pesquisa (Tabela 5).

Tabela 2 - Estimativa da variação percentual do número total de lesões (%)

Intervalo Confiança 95 %			
<i>n</i>	<i>média</i>	Lim. inferior	Lim. superior
128	52,1	44,2	59,9

Tabela 3 - Estimativa da variação percentual do número de lesões inflamatórias

Intervalo Confiança 95 %			
<i>n</i>	<i>média</i>	Lim. inferior	Lim. superior
125	53,3	40,9	65,6

*Considerando sujeitos de pesquisa com número de lesões inflamatórias no basal maior que zero

Tabela 4 - Estimativa da variação percentual do número de lesões não inflamatórias

Intervalo Confiança 95 %			
<i>n</i>	<i>média</i>	Lim. inferior	Lim. superior
117*	35,6	21,9	49,3

*Considerando sujeitos de pesquisa com número de lesões não inflamatórias no basal maior que zero

Tabela 5 - Variação do grau de melhora da *Acne vulgaris* ao final do tratamento em relação ao basal.

<i>Varição do grau</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
-1	3	2,3
0	49	38,3
1	65	50,8
2	10	7,8
3	1	0,8
Total	128	100,0

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Clindamicina é um antibiótico lincosamina semissintético que suprime a síntese de proteínas por ligação à subunidade ribossômica 50S de bactérias sensíveis e previne o alongamento das cadeias peptídicas, interferindo com a transferência do peptídeo. A clindamicina demonstrou ter uma atividade *in vitro* contra o *Propionibacterium acnes*, um organismo que tem sido associado com a acne vulgar.

Existem evidências que a associação de clindamicina e tretinoína presentes em Vitacid® *Acne* é efetiva contra cepas de *Propionibacterium acnes* resistentes à clindamicina.

Foi documentada a resistência do *Propionibacterium acnes* à clindamicina que é frequentemente associada com a resistência à eritromicina.

Embora seja desconhecido o modo exato de ação da tretinoína, evidências atuais sugerem que a tretinoína tópica diminua a coesão das células epiteliais foliculares com a diminuição da formação do microcomedão. Além disso, a tretinoína estimula a atividade mitótica e o aumento da renovação das células epiteliais foliculares causando a extrusão de comedões.

CONTRAINDICAÇÕES

Vitacid® *Acne* é contraindicado em pacientes com enterite regional, colite ulcerativa ou história de colite associada a antibióticos. Vitacid® *Acne* é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há evidências que comprovem a segurança do uso de tretinoína tópica na gravidez. Estudos experimentais em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados ao desenvolvimento do embrião ou feto durante o curso da gestação e no desenvolvimento pré e pós-natal. Medidas efetivas devem ser tomadas a fim de se evitar a gravidez antes, durante e logo após o término do tratamento. O uso indevido de Vitacid® *Acne* durante estes períodos pode provocar sérias consequências ao feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informe ao médico se estiver amamentando. Vitacid® *Acne* pode passar para o leite materno e prejudicar o bebê.

Atenção: Não use este medicamento sem consultar seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez

Categoria C de Gravidez. Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas tratadas com Vitacid® *Acne*. Vitacid® *Acne* deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. Um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% foi testado quanto à toxicidade materna e de desenvolvimento em coelhos brancos da Nova Zelândia, com doses tópicas de 60, 180 e 600 mg/kg/dia. Um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% a 600 mg/kg/dia (aproximadamente 12 vezes a dose clínica recomendada, assumindo 100% de absorção e com base na comparação da superfície corporal) foi considerado como nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para a toxicidade materna e de desenvolvimento, após a administração dérmica de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% por duas semanas antes da inseminação artificial e continuando até o dia 18 da gestação, inclusive. Para fins de comparação da exposição animal à exposição humana, a dose clínica recomendada é definida com 1g de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% aplicado diariamente em uma pessoa de 60 kg.

Clindamicina

Foram realizados estudos de teratologia (Segmento II) utilizando clindamicina em ratos, por via oral (até 600 mg/kg/dia) e em camundongos (até 100 mg/kg/dia) (583 e 49 vezes a quantidade de clindamicina na dose clínica recomendada com base na comparação da superfície corporal, respectivamente) ou com doses subcutâneas de clindamicina de até 180 mg/kg/dia (175 e 88 vezes a quantidade de clindamicina na dose clínica recomendada com base na comparação da superfície corporal, respectivamente) e eles não revelaram nenhuma evidência de teratogenicidade.

Tretinoína

Em estudos orais com tretinoína de Segmento III em ratos, foi observada uma diminuição da sobrevivência de recém-nascidos e um retardo de crescimento com doses superiores a 2 mg/kg/dia (~ 78 vezes a dose clínica recomendada, assumindo 100% de absorção e com base na comparação da superfície corporal). Com a utilização generalizada de qualquer medicamento, um pequeno número de defeitos de nascença relatados, associados temporalmente com a administração do medicamento, seria esperado apenas pelo acaso. Trinta casos de malformação congênita, associados temporalmente, foram relatados durante duas décadas de uso clínico com outra formulação tópica de tretinoína. Embora não tenha sido estabelecido nenhum padrão definido de teratogenicidade e nenhuma associação causal a partir destes casos, 5 dos relatórios descrevem na categoria de raro defeito de nascimento a holoprosencefalia (defeitos associados com o desenvolvimento incompleto da linha média do prosencéfalo). A significância destes relatos espontâneos em termos de risco para o feto é desconhecida.

A tretinoína dérmica tem sido demonstrada fetotóxica em coelhos, quando administrada em doses de 40 vezes a dose clínica humana recomendada, baseado em uma comparação da área da superfície corporal. A tretinoína oral tem sido demonstrada fetotóxica em ratos, quando administrada em doses de 78 vezes a dose clínica recomendada, baseado em uma comparação da área da superfície corporal.

Amamentação

Não se sabe se a clindamicina é excretada no leite materno após o uso do Vitacid® *Acne*. No entanto, a administração oral e parenteral da clindamicina tem sido relatada como aparecendo no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes, deve ser feita uma decisão de descontinuar a amamentação ou a medicação, levando-se em consideração a importância da medicação para a mãe. Não se sabe se a tretinoína é excretada no leite materno. Pelo fato de que muitas medicações são excretadas no leite materno, deve ser tomado cuidado quando o uso de Vitacid® *Acne* for administrado em mulheres em amamentação.

Uso Pediátrico

Estudos de segurança e eficácia do Vitacid® *Acne* em pacientes pediátricos com menos de 12 anos não foi estabelecido.

Os estudos clínicos de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% incluíram pacientes de 12–17 anos de idade.

Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles responderiam de forma diferente dos pacientes mais novos.

Colite

A absorção sistêmica da clindamicina foi demonstrada após o uso tópico deste produto. Foram relatadas diarreia, diarreia com sangue e colite (incluindo colite pseudomembranosa) com o uso tópico da clindamicina. Quando ocorrer diarreia significativa, Vitacid® *Acne* deve ser descontinuado.

Exposição Solar

A exposição à luz solar, incluindo lâmpadas de bronzamento, deve ser evitada durante o uso de Vitacid® *Acne* e pacientes com queimaduras solares devem ser aconselhados a não usarem o produto até que esteja completamente recuperado, devido à suscetibilidade à luz solar como resultado do uso da tretinoína. Pacientes que podem ser obrigados a ter uma considerável exposição solar, devido à sua ocupação e aqueles com sensibilidade inerente ao sol, devem ter um cuidado especial. O uso diário de protetores solares e vestuário de proteção (por exemplo, boné) são recomendados. Climas extremos, tais como o vento ou frio, também podem ser irritantes para os pacientes sob tratamento com Vitacid® *Acne*.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicação Tópica Concomitante

Medicação tópica concomitante, sabonetes medicamentosos ou abrasivos, produtos de limpeza, sabonetes e cosméticos que apresentam forte efeito secante e produtos com uma alta concentração de álcool ou adstringentes devem ser utilizados com cautela. Quando utilizados com Vitacid® *Acne*, pode haver um aumento da irritação da pele.

Eritromicina

Vitacid® *Acne* não deve ser utilizado em combinação com produtos contendo eritromicina devido ao seu componente clindamicina. Estudos *in vitro* demonstraram o antagonismo entre estes dois antimicrobianos. O significado clínico deste antagonismo *in vitro* é desconhecido.

Agentes Bloqueadores Neuromusculares

A clindamicina demonstrou ter propriedades de bloqueio neuromuscular que podem aumentar a ação de outros agentes bloqueadores neuromusculares. Portanto, Vitacid® *Acne* deve ser usado com precaução em pacientes que recebem estes agentes.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Proteger da luz, do calor e da umidade.

Vitacid® *Acne* tem 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Vitacid® *Acne* é um gel amarelo e homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Na hora de dormir, colocar uma quantidade do tamanho de uma ervilha de Vitacid® Acne na ponta de um dedo e aplicar em pontos do queixo, bochechas, nariz e testa, e em seguida, espalhar suavemente sobre o rosto inteiro. Vitacid® Acne não deve ser aplicado nos olhos, boca, narinas e membranas mucosas.

REAÇÕES ADVERSAS

Pelo fato de que estudos clínicos são conduzidos sob condições prescritas, as taxas de reações adversas observadas podem não refletir as taxas observadas na prática. Entretanto, as informações sobre reações adversas de estudos clínicos fornecem uma base para identificar as reações adversas que parecem estar relacionadas ao uso da medicação.

Os dados de segurança apresentados nas tabelas 6, 7 e 8 refletem a exposição de um gel contendo clindamicina 1% e tretinoína 0,025% em pacientes com acne vulgar. Os pacientes tinham idade acima de 12 anos e foram tratados diariamente, uma vez ao dia, por 12 semanas.

As reações adversas relatadas foram em sua totalidade restritas ao local de aplicação do produto.

Ocorreram com maior incidência nas primeiras semanas de tratamento, sendo menos frequentes após este período, conforme a tabela 6.

Tabela 6 - Número de sujeitos de pesquisa com pelo menos um episódio relatado, por quantidade de semanas de tratamento, de eventos adversos relacionado com o uso de produto

Eventos Adversos	Semanas de uso							
	2		4		8		12	
	n (N= 133)	%	n (N= 124)	%	n (N= 127)	%	n (N= 127)	%
Descamação da pele	103	77,4	27	21,8	26	20,5	9	7,1
Eritema	80	60,2	16	12,9	12	9,4	5	3,9
Prurido	24	18,0	5	4,0	3	2,4	-	-
Edema	11	8,3	-	-	1	0,8	1	0,8
Pele seca	7	5,3	1	0,8	-	-	-	-
Ulceração da pele	5	3,8	1	0,8	1	0,8	-	-
Irritação da pele	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-
Manchas	-	-	-	-	1	0,8	-	-
Sensibilidade da pele	-	-	-	-	1	0,8	-	-
Escurecimento da pele	-	-	1	0,8	-	-	-	-
Fissura da pele	1	0,8	-	-	-	-	-	-
Ardência no local de aplicação	105	78,9	23	18,5	26	20,5	8	6,3
Edema palpebral	1	0,8	-	-	-	-	-	-

As reações adversas reportadas estão relacionadas na tabela abaixo em ordem decrescente de frequência

Tabela 7 - Frequência de Reações Adversas

<i>Eventos Adversos</i>	<i>%</i>	<i>Frequência</i>
Ardência no local de aplicação	78,9%	Reação muito comum
Descamação da pele	74,4%	Reação muito comum
Eritema	60,2%	Reação muito comum
Prurido	18,0%	Reação muito comum
Edema	8,3%	Reação comum
Pele seca	5,3%	Reação comum
Ulceração da pele	3,8%	Reação comum
Irritação da pele	0,8%	Reação incomum
Manchas	0,8%	Reação incomum
Sensibilidade da pele	0,8%	Reação incomum
Escurecimento da pele	0,8%	Reação incomum
Fissura da pele	0,8%	Reação incomum
Edema palpebral	0,8%	Reação incomum

Na tabela abaixo estão expressos o total de eventos adversos relacionados com o produto no estudo e a porcentagem de cada evento ao número total.

<i>Eventos Adversos</i>	<i>n</i>	<i>% N = 589</i>
Ardência no local de aplicação	204	34,6
Descamação da pele	188	31,9
Eritema	128	21,7
Prurido	33	5,6
Edema	3	2,2
Pele seca	8	1,4
Ulceração da pele	7	1,2
Irritação da pele	3	0,5
Manchas	1	0,2
Sensibilidade da pele	1	0,2
Escurecimento da pele	1	0,2
Fissura da pele	1	0,2
Edema palpebral	1	0,2

Dos 589 eventos adversos relatados, 69,8% tiveram intensidade leve, 26,1% tiveram intensidade moderada e 4,1% tiveram intensidade grave. Nenhum sujeito de pesquisa necessitou de intervenção medicamentosa.

As avaliações de segurança e de tolerabilidade foram conduzidas em cada visita do estudo clínico para a avaliação de eritema local, descamação local, prurido local, ardor local, e edema local. Lesões de pele, verificadas através da ocorrência de crostas, fissuras e ulcerações foram muito pouco frequentes.

A cada visita do estudo, reações adversas no local de aplicação foram contabilizadas e analisadas durante o período de 12 semanas. Foi reportada a presença de irritação cutânea manifestada por meio de eritema, descamação, ardor, prurido e edema em 60,9%, 78,2%, 78,2%, 18,0% e 8,3%, respectivamente, com seu pico máximo em 02 semanas de tratamento. Após 04 semanas de tratamento essas porcentagens já haviam diminuído para 12,9%, 23,4%, 21,0%, 4% e 0,8%.

Escarra, escama, escoriação e fistula não ocorreram durante o estudo. Foram relatados um episódio de crosta discreta, um episódio de fissura leve, cinco episódios de ulceração, sendo três de intensidade leve, um de intensidade moderada e um de intensidade grave.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em

www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não são conhecidos casos de superdosagem em humanos com o uso de Vitacid® *Acne*. Numa eventual superdosagem, recomenda-se tratamento sintomático.

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

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

Atenção: Não use este medicamento sem consultar seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto.

Farmacêutica Responsável:

Dra. Rosa Maria Scavarelli CRF - SP nº 6.015
MS 1.0191.0303.001-4

THERASKIN FARMACÊUTICA LTDA.

Marginal Direita da Via Anchieta Km 13,5
São Bernardo do Campo - SP
CEP.: 09696-005
CNPJ 61.517.397/0001-88
Indústria Brasileira

COT (Centro de Orientação Theraskin) 0800 0196660

cot@theraskin.com.br

www.theraskin.com.br

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação / petição	Data da aprovação da petição	Itens Alterados
0355818/12-5	Alteração de Texto de Bula	26/04/2012	----	Alteração da classe da clindamicina de: macrolídeos para: lincosamina.
0021341/13-1	Notificação de Texto de Bula conforme previsto na RDC nº 60/2012	07/01/2013	07/01/2013	Transformação da petição de Alteração de Texto de Bula em Notificação em atendimento a RDC 60/2012 (nesta petição foi enviado o texto referente a alteração da classe da clindamicina e alteração de layout conforme novo padrão visual da empresa.
0284040/13- 5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/4/2013	15/4/2013	Com relação a versão acima, houve somente alteração de layout que inicialmente foi enviado a arte final mas, conforme orientações do Guia disponibilizado em 25/04/2013, enviamos o texto em arquivo .doc convertido em .pdf.