

MODELO DE BULA

DIFFERIN[®] **ADAPALENO** **0,1%**

Gel Tópico & Creme

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Gel tópico: bisnagas plásticas contendo 10g e 30 g

Creme: bisnagas de alumínio contendo 30 g

USO ADULTO (acima de 12 anos de idade)

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

Adapaleno	1 mg
Excipienteq.s.p.....	1 g

DIFFERIN Gel Tópico

Excipiente constituído de carbômer 940, propilenoglicol, poloxâmer, edetato dissódico, metilparabeno, fenoxietanol, hidróxido de sódio e água purificada.

DIFFERIN Creme

Excipiente constituído de carbômer 934P, macrogol, glicerol, esqualano, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, metil glucose sesquistearato, fenoxietanol, ciclometicona, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

DIFFERIN é indicado para o tratamento tópico da acne.

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente não excedendo 25°C. Evite o congelamento.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação e está gravado na embalagem. Não use medicamentos com prazo de validade vencido.

Venda sob prescrição médica - Atenção - Não use este medicamento sem consultar seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto. Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. O produto não deve ser usado durante a gravidez, principalmente durante os três primeiros meses. Informe ao médico se estiver amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Evite o contato do produto com os olhos, lábios, ângulos do nariz e mucosas. Em caso de contato, com os olhos enxaguar imediatamente com água morna. O produto não deve ser aplicado na pele lesada (cortes e abrasões), queimada pelo sol ou eczematosa, e não deve ser utilizado por pacientes com acne grave envolvendo áreas extensas da pele.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO USE REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Propriedades Farmacodinâmicas

O adapaleno é um composto tipo retinóide, que demonstrou possuir propriedades antiinflamatórias em modelos de inflamação *in vivo* e *in vitro*. O adapaleno é essencialmente estável ao oxigênio e à luz e é quimicamente não reativo. Tal como a tretinoína, liga-se aos receptores nucleares específicos do ácido retinóico, mas difere da tretinoína por não se ligar às proteínas de ligação citossólicas.

O adapaleno aplicado na pele de camundongo rhino é comedolítico e também atua nos processos de queratinização e diferenciação anormais da epiderme, dois mecanismos presentes na patogênese do acne vulgar. O modo de ação do adapaleno parece estar relacionado com a normalização da diferenciação das células do epitélio folicular, resultando em diminuição da formação de microcomedões.

O adapaleno é superior aos retinóides de referência em testes antiinflamatórios padrão, tanto *in vivo* como *in vitro*. Ele inibe as respostas quimiotática e quimiocinética dos leucócitos polimorfonucleares humanos e também o metabolismo por lipoxidação do ácido araquidônico para mediadores pró-inflamatórios. Este perfil sugere que o componente inflamatório mediado por células no acne possa ser modificado pelo adapaleno. Estudos em pacientes forneceram evidência clínica que o adapaleno por via cutânea é eficaz para reduzir os componentes inflamatórios do acne (pápulas e pústulas).

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa; em ensaios clínicos não foram encontrados níveis de adapaleno mensuráveis no plasma após aplicação cutânea crônica em áreas extensas de pele acnéica, com sensibilidade analítica de $0,15 \text{ ng.mL}^{-1}$. Após a administração de adapaleno-[C14] em ratos (IV, IP, oral e cutânea), coelhos (IV, oral e cutânea) e cães (IV e oral) a radioatividade distribuiu-se em diversos tecidos, com níveis mais altos no fígado, baço, adrenal e ovários. O metabolismo no animal parece se dar principalmente por O-desmetilação, hidroxilação e conjugação, e a excreção primariamente por via biliar.

Dados de Segurança pré-clínica

Em estudos animais, o adapaleno foi bem tolerado após aplicação cutânea em coelhos por períodos de até 6 meses, e de até 2 anos em camundongos. Os sintomas mais importantes de toxicidade encontrados em todas as espécies animais, por via oral, foram relacionados à síndrome de hipervitaminose A, incluindo desintegração dos ossos, fosfatase alcalina elevada e discreta anemia. Doses orais elevadas de adapaleno não produziram efeitos adversos neurológicos, cardiovasculares ou

respiratórios em animais. O adapaleno não é mutagênico. Estudos realizados desde o nascimento até a morte natural foram completados em camundongos, com doses cutâneas de 0,6; 2,0 e 6,0 mg/kg/dia, e em ratos com doses orais de 0,15; 0,5 e 1,5 mg/kg/dia. O único achado expressivo foi um aumento estatisticamente significativo de feocromocitomas benignos da medula adrenal nos ratos machos que receberam adapaleno a 1,5 mg/kg/dia. Estas alterações provavelmente não apresentam nenhuma relevância para o uso cutâneo do adapaleno.

INDICAÇÕES

DIFFERIN destina-se ao tratamento cutâneo do acne vulgar da face, tórax ou das costas, onde predominem comedões, pápulas e pústulas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

O uso do produto deve ser interrompido se ocorrer reação de sensibilidade ou irritação severa. Se o grau de irritação local o justificar, o paciente deve ser orientado a usar o medicamento com menor frequência ou a descontinuar o uso temporária ou definitivamente.

DIFFERIN não deve entrar em contato com os olhos, lábios, ângulos do nariz e mucosas. Em caso de contato com os olhos, lavar imediatamente com água morna. O produto não deve ser aplicado na pele lesada (cortes e abrasões), queimada pelo sol ou eczematosa, e não deve ser usado em pacientes com acne grave, envolvendo extensas áreas da pele.

No caso de tratamento anterior com outras preparações locais esfoliantes, recomenda-se esperar o completo restabelecimento da pele antes de iniciar o tratamento com DIFFERIN.

A exposição ao sol ou a lâmpadas ultravioleta deve ser minimizada durante o tratamento com o adapaleno. Os pacientes que se expõem muito ao sol ou aqueles que apresentam muita sensibilidade, devem ter cautela no uso do produto. Evite a exposição solar, na medida do possível, utilizando chapéu e filtro solar não comedogênico, a critério do seu médico. Pode ser recomendável o ajuste do ritmo de aplicação.

Em caso de exposição eventual ao sol, por exemplo uma viagem à praia, não utilize o produto na véspera, no próprio dia de exposição e no dia seguinte. Se ocorrer queimadura de sol, espere a recuperação da pele antes de reiniciar o tratamento com DIFFERIN.

Interações Medicamentosas

Não se conhecem interações com o uso concomitante de DIFFERIN e outros medicamentos cutâneos. Entretanto, outros retinóides ou drogas com modo de ação similar não devem ser usados concomitantemente com o adapaleno. Consulte o seu médico.

O adapaleno é pouco absorvido através da pele, sendo improvável a interação com medicamentos de uso sistêmico.

DIFFERIN tem leve potencial para irritação local e portanto é possível que o uso concomitante de agentes descamantes, limpadores abrasivos, adstringentes ou produtos irritantes (contendo álcool ou fragrância) possam produzir efeitos irritantes adicionais.

Tratamentos antiacne cutâneos tais como eritromicina (até 4%), clindamicina fosfato (até 1% como base) ou gel aquoso de peróxido de benzoíla (até 10%) podem ser usados de manhã quando DIFFERIN for usado à noite, uma vez que não ocorre degradação mútua ou irritação cumulativa.

Gravidez e Lactação

Devido ao risco de teratogenicidade mostrado nos estudos em animais e como não existem informações disponíveis sobre o seu uso em mulheres grávidas, o adapaleno, assim como todas as novas drogas, não deve ser usado durante a gravidez, devendo ser interrompido o uso em caso de constatação ou suspeita de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Como já esperado para um composto de estrutura retinóide, o adapaleno por via oral produz efeitos teratogênicos em ratos e coelhos (doses ≥ 25 mg/kg). Por via cutânea, utilizando doses de até 200 vezes a dose terapêutica, e produzindo níveis plasmáticos circulantes no mínimo 35 a 120 vezes mais altos do que aqueles demonstrados durante o uso terapêutico, o adapaleno somente aumentou a incidência de costelas adicionais em ratos e coelhos, sem aumentar a incidência de malformações maiores.

Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno. Recomenda-se evitar o uso em mulheres lactantes. Caso seja prescrito, o produto não deve ser utilizado no tórax, para evitar contato com a criança.

EFEITOS COLATERAIS

Pode ocorrer irritação, sensação de ardência e calor no local de aplicação. A irritação da pele é reversível quando o tratamento tem a frequência reduzida ou é descontinuado.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIFFERIN deve ser aplicado nas áreas afetadas pelo acne uma vez por dia, antes de deitar. Lavar e secar bem a pele. Aplicar uma camada fina de DIFFERIN, evitando os olhos, lábios, mucosas e ângulos do nariz (v. item Precauções).

Nos casos em que for necessário reduzir a frequência de aplicação ou mesmo cessar temporariamente o tratamento, pode-se depois retornar ao esquema proposto, 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 no decorrer de 3 meses de tratamento. A segurança cutânea de Differin foi demonstrada em estudos de 6 meses de duração.

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

DIFFERIN gel & creme / modelo de bula

A segurança e eficácia do uso em crianças menores de 12 anos de idade não foram avaliadas.

Pacientes idosos: a critério médico

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 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.

Lote, fabricação e validade: vide cartucho

Venda sob prescrição médica

DIFFERIN gel: MS- 1.2916.0025.004-2 (10g)

DIFFERIN gel: MS- 1.2916.0025.001-8 (30g)

DIFFERIN creme: MS-1.2916.0025.002-6 (30g)

Farm. Resp.: Celso Mendes Alves – CRF-SP nº 23.479

Fabricado por
LABORATOIRES GALDERMA
Zone Industrielle de Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
França

Importado e distribuído por
GALDERMA BRASIL LTDA.
Rodovia SP-101 Km 9
Condomínio Tech Town
13186-904 – Hortolândia – SP
CNPJ 00.317.372/0004-99

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Rev02