DERIVA® C MICRO

(adapaleno + fosfato de clindamicina)

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Gel dermatológico de liberação prolongada

1 mg/g + 10 mg/g

DERIVA® C MICRO

adapaleno + fosfato de clindamicina

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: adapaleno + fosfato de clindamicina.

APRESENTAÇÕES

Gel dermatológico de liberação prolongada em base aquosa contendo adapaleno 1 mg/g + fosfato de clindamicina 10 mg/g em microesferas, apresentado em bisnagas de 15 g, 30 g e 45 g.

USO TÓPICO
USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada grama do **Deriva® C Micro** contém:
adapaleno (em microesferas) .....1 mg
fosfato de clindamicina*..... 11,91 mg
excipientes** q.s.p..... 1g
*equivalente a 10 mg de clindamicina
**edetato dissódico, carbômer 940, propilenoglicol, metilparabeno, poloxâmer, fenoxietanol, hidróxido de sódio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Deriva® C Micro está indicado no tratamento tópico da acne vulgar leve a moderada, sendo eficaz tanto nas lesões inflamatórias, como nas não inflamatórias. Agindo na proliferação do tecido cutâneo, o adapaleno apresenta ação comedolítica. A clindamicina age reduzindo a população de bactérias relacionadas ao surgimento da acne. Em alguns casos, são necessárias de 8 a 12 semanas de tratamento para que a ação terapêutica completa do produto seja observada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 350 pacientes tratados por 12 semanas, o adapaleno creme a 0,1% mostrou redução significativa do número total de lesões acnéicas ($p < 0,001$), comedões ($p < 0,001$) e lesões inflamatórias ($p < 0,01$), quando comparado ao uso de placebo (Millikan, 2001). Em outro estudo com 12 semanas de tratamento ($n = 259$), a solução de adapaleno a 0,1% foi tão eficaz quanto o gel de tretinoína a 0,025 %, tanto na redução de lesões não inflamatórias (57 % *versus* 54 %), como de lesões inflamatórias (47 % *versus* 50 %). Entretanto, uma redução significativamente maior no número de comedões abertos (75 %; $p < 0,05$) foi observada no grupo adapaleno, mantendo-se similaridade na incidência de eritema, descamação e xerose (Ellis et al, 2001). Em uma revisão de três estudos pivotais controlados, envolvendo mais de 900 pacientes, tanto o gel como a solução de adapaleno a 0,1 % mostraram-se ao menos tão eficazes quanto o gel de tretinoína 0,025 %, embora com superior tolerabilidade e início mais rápido de melhora clínica. Levantamento feito no Micromedex (2005) mostrou menor potencial de irritação do adapaleno, especialmente no tratamento inicial.

Um estudo multicêntrico de oito semanas, comparando o uso de dois sais de clindamicina 1 % e placebo ($n= 358$), mostrou que a clindamicina tópica foi eficaz no tratamento da acne, com redução significativa no número de pústulas (Becker *et al*, 1981).

O uso combinado de clindamicina e adapaleno gel foi mais eficaz do que a clindamicina isolada em pacientes com acne vulgar leve a moderada, em um estudo multicêntrico com 249 pacientes recebendo aplicação tópica de loção de clindamicina a 1 % e adapaleno gel a 0,1 % ou apenas clindamicina 1 %, por 12 semanas. Nas semanas 4, 8 e 12, já se observaram reduções significativas no número total de lesões acnéicas e no número total de lesões não inflamatórias no grupo adapaleno/clindamicina, quando comparado ao grupo só com clindamicina ($p < 0,001$). Uma redução significativa das lesões inflamatórias no grupo adapaleno/clindamicina também foi observada ($p = 0,004$). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, mas com incidência de descamação ($p < 0,05$), xerose ($p < 0,01$) e queimação ($p < 0,05$) significativamente maior no grupo adapaleno/clindamicina; apesar disso, os sintomas foram considerados leves na maioria dos eventos (Wolf et al, 2003).

Em um outro estudo prospectivo e multicêntrico, 108 pacientes com lesões inflamatórias e não inflamatórias foram tratados com a combinação clindamicina 1 %/adapaleno 0,1 %. A redução do número total de lesões acnéicas nas semanas 8 e 12 foi de 60,4 % e 64,7 %, respectivamente; a redução de lesões inflamatórias nestas mesmas semanas foi de, respectivamente, 58,9 % e 71,4 %, enquanto a das lesões não-inflamatórias foi de 60,0 % e 73,0 %. Os eventos adversos mais comuns foram eritema, descamação e prurido (Dhanalakshmi U R et al., 2004).

Assim, apesar de os resultados serem bastante interessantes, diferentes formulações de adapaleno tópico já foram estudadas em busca de otimização de doses, eficácia e segurança. Entre esses estudos, alguns comprovaram que o uso de um sistema único de liberação prolongada de drogas formado por microesferas de polímero sintético (*Microsponges Delivery System* ou MDS) proporcionou aumento da penetração do adapaleno nas unidades pilo-sebáceas da pele. Essas microesferas porosas envolvem inicialmente o adapaleno e, após sua aplicação na pele, liberam-no de forma prolongada e pré-programada. Desta forma, as microesferas funcionam como “reservatórios”, permitindo que a pele absorva pequenas quantidades do adapaleno ao longo do dia, reduzindo muito os riscos de eventos adversos irritativos, como eritema, descamação, xerose, prurido e ardor, os quais são esperados em 10 % a 40 % dos pacientes tratados com adapaleno gel convencional. Desde que existem problemas de tolerabilidade com o adapaleno convencional, a incorporação desta tecnologia em microesferas poderia ser benéfica.

O diâmetro das microesferas pode normalmente variar de 5 a 300 µm. Considerando-se um tamanho médio de 25 µm, cada esfera pode ter até 250.000 poros distribuídos em uma estrutura interna equivalente a mais de 30 cm em comprimento ou a um volume total de cerca de 1 mL/g. Isso permite uma grande capacidade de reserva em cada microesfera, a qual pode suportar mais do que seu próprio peso em princípios ativos.

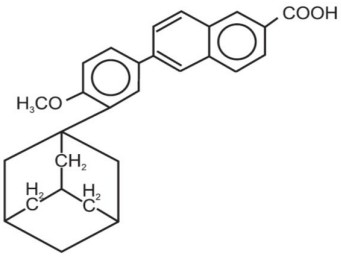
As microesferas de **Deriva® C Micro** penetram seletivamente no folículo piloso, carregando consigo concentrações elevadas de adapaleno, funcionando como verdadeiras esponjas microscópicas. A desestabilização prolongada das microesferas após a aplicação sobre a superfície da pele permite a liberação prolongada do adapaleno. As microesferas presentes em **Deriva® C Micro** contêm micropartículas de 3 a 10 µm de adapaleno, as quais são liberadas por uma variedade de fatores, como atrito e temperatura da pele.

Uma combinação fixa entre o adapaleno em microesferas e a clindamicina poderia igualmente aumentar a penetração da clindamicina através da pele, devido ao poder de enfraquecimento da camada córnea pelos retinóides. Tal comprovação foi feita por um estudo de farmacocinética em humanos, onde voluntários saudáveis receberam uma combinação fixa de adapaleno gel 0,1 % em microesferas e clindamicina radiomarcada ou uma combinação fixa de adapaleno gel 0,1 % convencional e clindamicina radiomarcada.

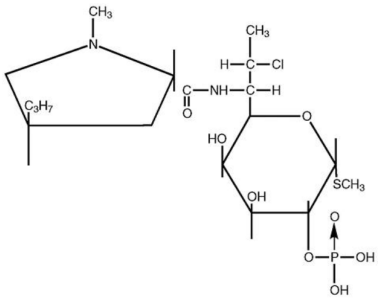
Após 14 dias de aplicação, a combinação com o adapaleno em microesferas permitiu uma penetração ainda maior da clindamicina na pele ($p < 0,05$). Este aumento foi da ordem de 1 % e 137 % para a combinação com adapaleno convencional, e de 33 % e 153 %, para a combinação com adapaleno em microesferas, respectivamente em homens e mulheres.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O adapaleno é um composto análogo aos retinóides, quimicamente estável, derivado do ácido naftóico. Seu nome químico é ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico. O adapaleno é representado pela seguinte fórmula estrutural:



Quimicamente, o fosfato de clindamicina é um éster de um antibiótico semissintético, produzido a partir da lincomicina, através da substituição do 7 (S)-cloro do grupo 7 (R)-hidroxil. Seu nome químico é metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-(1-metiltrans-4-propil-L-2-pirrolidinacarboxamido)-1-tio-L-treo-(alfa)-D-galacto-octopiranoside 2-(diidrogeno fosfato), tendo como fórmula estrutural a representação abaixo:



Farmacodinâmica

Embora o mecanismo de ação exato do adapaleno ainda não seja totalmente conhecido, acredita-se que normalize a diferenciação das células epiteliais foliculares, resultando na diminuição da formação de microcomedões. Todavia, a análise dos perfis bioquímico e farmacológico mostrou que o adapaleno é um modulador da diferenciação celular, queratinização e processos ligados à inflamação, todos eles características importantes da acne vulgar. O adapaleno demonstrou potente atividade em modelos in vivo e in vitro de inflamação, além de um efeito comedolítico in vivo em ratos. A ação do adapaleno na epiderme tem por base sua ligação a receptores do ácido retinóico nos núcleos celulares - e não ao receptor protéico citosólico - desencadeando um processo que, pelo que se conhece até o presente momento, é específico de retinóides como o adapaleno. Exatamente por seu mecanismo de ação específico, o adapaleno não deverá interferir no papel fisiológico dos ácidos retinóicos endógenos, sendo vantajosa sua ação não competitiva sobre as proteínas celulares de ligação ao ácido retinóico. Os retinóides têm diferentes afinidades pelas proteínas de ligação, sendo o perfil de ligação do adapaleno diferente da tretinoína.

O fosfato de clindamicina é inativo *in vitro*; porém, uma rápida hidrólise converte-o à clindamicina, a qual possui atividade antibacteriana. A clindamicina afeta o início do processo de formação da cadeia peptídica, inibindo a síntese protéica bacteriana pela ligação à subunidade ribossômica 50 S. Estudos *in vitro* indicaram que a clindamicina inibiu todas as culturas de *Propionibacterium acnes* na concentração inibitória mínima de 0,4 mcg/mL. Já houve relatos de resistência cruzada entre eritromicina e clindamicina.

Farmacocinética
Apesar de a farmacocinética do adapaleno tópico não ter sido ainda amplamente estudada, seu efeito terapêutico normalmente aparece no intervalo de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. As micropartículas de adapaleno atingem as unidades pilo sebáceas sem se dispersar no estrato córneo e causar irritação, em decorrência de sua liberação a partir das microesferas. A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa. Em estudos clínicos controlados, apenas traços (< 0,25 ng/mL) de substâncias relacionadas foram encontradas no plasma de pacientes com acne, após tratamento tópico crônico com adapaleno. A excreção parece ocorrer principalmente por via biliar.

Estudo aberto de grupos paralelos avaliou pacientes com acne vulgar após administração única diária de aproximadamente 3-12 gramas de clindamicina tópica, durante cinco dias. Os resultados mostraram concentrações plasmáticas inferiores a 5,5 ng/mL. Após aplicações múltiplas de clindamicina, menos de 0,04 % da dose total foi excretada na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Deriva® C Micro é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade ao adapaleno, a outros retinóides, à clindamicina, lincomicina ou a qualquer componente da fórmula. O adapaleno não deve ser aplicado em áreas com ferimentos, eczemas ou queimaduras solares. Não deve ser utilizado concomitantemente com agentes descamantes, limpadores abrasivos, adstringentes ou produtos irritantes (contendo álcool ou fragrâncias).

Não foram observados efeitos teratogênicos com adapaleno em ratos, mesmo em doses até 150 vezes a posologia tópica em humanos; também não houve fetotoxicidade, apenas um aumento supranumerário de costelas em ratos. Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em animais, não há estudos controlados em mulheres grávidas. Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno, embora a clindamicina possa ser detectada no leite materno após administração oral ou intravenosa.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Classe de risco C.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O produto deve ser aplicado somente sobre a pele, não devendo ser utilizado em mucosas, cantos do nariz, boca ou áreas com ferimentos ou previamente lesadas, assim como em queimaduras solares ou eczemas.

O uso tópico da clindamicina pode resultar na absorção do antibiótico através da pele, com raros relatos de diarreia (às vezes com sangue) e colite. Portanto, o uso do produto não é recomendado em pacientes com antecedentes de colite ulcerativa, enterite regional ou histórico de colite relacionada ao uso de antibióticos.

O uso concomitante de outros produtos de uso tópico potencialmente irritantes (sabonetes ou agentes de limpeza medicamentosos ou abrasivos, sabonetes e cosméticos com forte efeito secativo e produtos com alta concentração de álcool, adstringentes, rubofacientes ou agentes cítricos) deve ser feito com cautela.

Deve-se tomar cuidado específico ao se utilizar preparações contendo enxofre, resorcinol ou ácido salicílico em combinação com o adapaleno. Caso essas preparações tenham sido previamente utilizadas, recomenda-se não iniciar o tratamento com o adapaleno até que o efeito dessas preparações sobre a pele tenha cessado.

Devido ao aumento da sensibilidade à luz solar, deve-se reduzir ou evitar a exposição solar. Recomenda-se prudência, uso de roupas adequadas ou filtros solares não comedogênicos quando a exposição à luz solar não puder ser evitada.

Durante as primeiras semanas da terapia, pode haver uma exarcebação da acne. Isso se deve à ação da medicação em lesões não visíveis previamente e não deve ser considerado um motivo para descontinuar o tratamento.

O produto deve ser prescrito com cautela a pacientes alérgicos. Caso reações de hipersensibilidade ou irritação ocorrerem, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Não há recomendações e advertências especiais quanto ao uso de **Deriva® C Micro** por pacientes idosos. Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de **Deriva® C Micro** em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como a absorção percutânea de adapaleno é insignificante, é improvável a interação medicamentosa com drogas administradas por via sistêmica. O uso concomitante de outros produtos de uso tópico potencialmente irritantes (sabonetes ou agentes de limpeza medicamentosos ou abrasivos, sabonetes e cosméticos com forte efeito secativo e produtos com alta concentração de álcool, adstringentes, rubofacientes ou agentes cítricos) deve ser feito com cautela. Deve-se tomar cuidado específico ao se utilizar preparações contendo enxofre, resorcinol ou ácido salicílico em combinação com o adapaleno. Caso essas preparações tenham sido previamente utilizadas, recomenda-se não iniciar o tratamento com o adapaleno até que o efeito dessas preparações sobre a pele tenha cessado. A clindamicina possui propriedades bloqueadoras neuromusculares que podem aumentar a ação de outros agentes bloqueadores. Desta forma, **Deriva® C Micro** deve ser usado com cautela em pacientes sendo tratados com tais agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e umidade.

Mantidas as condições de armazenamento, este produto possui o prazo de 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Deriva® C Micro é apresentado na forma de gel homogêneo, amarelo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Aplicar uma fina camada do gel sobre a área afetada, uma vez ao dia, preferencialmente à noite, em quantidade suficiente para cobrir todo o local. A área de aplicação deve estar limpa e seca. Caso se esqueça de uma aplicação, utilizar o medicamento assim que possível, mas não aplicar o medicamento duas vezes no mesmo dia. Os resultados terapêuticos podem ser observados dentro de 8 a 12 semanas de tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Deriva® C Micro gel foi desenvolvido especialmente com o objetivo de reduzir a incidência de eventos adversos descritos principalmente com o uso do adapaleno convencional. Algumas reações adversas comuns observadas com este último são eritema, edema, ressecamento, irritação, descamação, prurido, ardor, queimaduras solares, formação de bolhas e recorrência da acne, todas elas reversíveis após a descontinuação do tratamento em estudos clínicos. Tais reações costumam ocorrer durante o primeiro mês de tratamento e diminuir de frequência e intensidade após o segundo mês. As reações acima tiveram sua incidência reduzida com o uso de adapaleno gel em forma de microesferas. Todavia, em caso de reações adversas intensas, o tratamento deverá ter sua frequência reduzida ou até mesmo ser interrompido. O uso tópico da clindamicina pode resultar na absorção do antibiótico através da pele, com raros relatos de diarreia (às vezes com sangue) e colite.

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

Não há relatos de superdoses durante o uso de **Deriva® C Micro** em seres humanos. Este produto é indicado somente para uso externo. Se o medicamento for aplicado em quantidades excessivas, não haverá aceleramento ou melhora do resultado terapêutico, podendo ocorrer vermelhidão, descamação ou desconforto local. Neste caso, recomenda-se tratamento sintomático e contato imediato com seu médico. A toxicidade oral aguda do adapaleno em camundongos e ratos surgiu acima de 10 mL/Kg. A ingestão crônica do adapaleno poderá ocasionar os mesmos eventos adversos associados à ingestão oral excessiva de Vitamina A, enquanto que a clindamicina pode ser absorvida e produzir efeitos sistêmicos.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.1013.0266
Farmacêutico Responsável: Valéria Medeiros Miqueloti
CRF/SP nº 51.263

Fabricado por: Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Nasik, Índia.

Importado e distribuído por: Glenmark Farmacêutica Ltda.
Rua Frei Liberato de Gries, 548 - São Paulo - SP
C.N.P.J. 44.363.661/0001-57

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões**	**Apresentações relacionadas**
xx/xx/2014	Versão Atual	Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula	xx/xx/2014	Versão Atual	Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula	xx/xx/2014	Inclusão inicial de Texto de Bula. Adequação a RDC 47/2009.	VP e VPS	1 MG/G + 10 MG/G GEL DERM LIB PROL CT BG AL REV X 15 G 1 MG/G + 10 MG/G GEL DERM LIB PROL CT BG AL REV X 30 G 1 MG/G + 10 MG/G GEL DERM LIB PROL CT BG AL REV X 45 G