

BELPELE[®]

Farmoquímica S/A

GEL

1mg/g

BELPELE®

adapaleno

APRESENTAÇÕES:

Gel – adapaleno 1 mg/g (0,1%) – embalagem contendo bisnaga com 30g.

USO DERMATOLÓGICO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE)****COMPOSIÇÃO:**

Cada grama do gel contém:

adapaleno.....1 mg

Excipientes: carbômer 980, poloxâmer 182, edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1-INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento da acne vulgar.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do adapaleno 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 moderado) 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 antiacne no período do estudo. ⁽¹⁾

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. ⁽¹⁾

Os pacientes foram tratados com o gel de adapaleno 0.1%, a metodologia estatística para a análise dos resultados inclui a análise de covariância, a análise de variância e teste de Cochran-Mantel-Haenszel. ⁽¹⁾

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%.⁽¹⁾

O 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 primeira 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.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Cunliffe WJ, Poncet M, Loesch 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 acnéicas com uma sensibilidade analítica de 0,15 ng.ml⁻¹. Após a administração de [¹⁴C] 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

Gerais

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. Evite o contato com os olhos, boca, dobras do nariz, membranas mucosas e pele lesada. Se o produto entrar em contato com os olhos, lave-os 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 e Lactação

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, Belpele® 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 de farmacologia animal 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 Bepelle® em mulheres lactantes. A fim de evitar exposição do lactente ao medicamento, a aplicação de Bepelle® 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.

Não se espera que Bepelle® afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se conhecem interações com o uso concomitante de Bepelle® e outros medicamentos tópicos. O adapaleno é pouco absorvido através da pele, sendo improvável a interação com medicamentos de uso sistêmico.

Bepelle® 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 Bepelle® for usado à noite.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não congele. Após aberto, Bepelle® é válido por 6 meses.

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.

Após abertos, Bepelle® gel são válidos por 6 meses.

Características físicas e organolépticas:

Gel praticamente branco, pouco consistente, comparável com o padrão. Livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO.

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

Belpele® 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, obtendo-se melhora adicional após 3 meses de tratamento. A segurança cutânea de Belpele® foi demonstrada em estudos de 6 meses de duração.

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

9-REAÇÕES ADVERSAS

Belpele® pode provocar as seguintes reações adversas:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frequência	Reação Adversa
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 na pele, inchaço da pele, queimadura no local da aplicação**, hipopigmentação da pele, hiperpigmentação da pele.
Doenças oculares	Desconhecida*	Irritação das pálpebras, eritema palpebral, prurido palpebral e edema palpebral.
Distúrbios do sistema imunológico	Desconhecida*	Reação anafilática, angioedema.

*Dados de Farmacovigilância pós-comercialização

**A maioria dos casos de “queimadura no local da aplicação” foram queimaduras superficiais, mas foram casos com queimaduras de segundo grau foram relatadas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0390.0128

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-0325

CNPJ: 33.349.473/0003-10



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/01/2022.



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2015	0345895/15-4	1808 – Similar – Notificação da Alteração de Texto de Bula	22/04/2015	0345895/15-4	1808 – Similar – Notificação da Alteração de Texto de Bula	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico.	VPS	1 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 1 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G

10/07/2015	0610353/15-7	10450 - Similar - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2015	-	10450 - Similar - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Atualização na via de administração de acordo com o vocabulário Controlado de Medicamentos, adequando a indicação para “USO DERMATOLÓGICO ”.	VPS	1 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 1 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G
14/02/2023	0149881/23-1	10450 - Similar - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5- Advertências e precauções 7- Cuidados de armazenamento do medicamento 9- Reações adversas	VPS	1 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 1 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G
14/02/2023	0149926/23-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão de texto de bula para adequação à intercambialidade	VP/VPS	1 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 1 MG/G GEL CT



-	-	10450 - Similar - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do texto bula VP e VPS para atender às diretrizes da RDC nº 778/2022; RDC nº 769/2022; RDC nº 770/2022 e IN nº 200/2022. 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7-Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres Legais	VPS	1 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 1 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G
---	---	---	-----	-----	-----	-----	---	-----	---

BELPELE[®]

Farmoquímica S/A

GEL

3 mg/g

BELPELE®

adapaleno

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES:**

Gel – adapaleno 3 mg/g (0,3%) – embalagem contendo bisnaga com 10g e 30g.

USO DERMATOLÓGICO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO:**

Cada grama do gel contém:

adapaleno.....3 mg

Excipientes: carbômer 980, poloxâmer 182, edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1. INDICAÇÕES**

Belpele® é indicado para o tratamento tópico da acne vulgar a partir dos 12 anos.

Belpele® também está indicado para o tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo que é consequência de exposição ao sol e se desencadeia, normalmente, a partir dos 30 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos realizados, o adapaleno 0,3% gel mostrou-se clínica e estatisticamente superior ao veículo-gel nos critérios de sucesso e contagem de lesões inflamatórias, não inflamatórias e totais⁽¹⁾. A eficácia do adapaleno é dose-dependente, conforme mostrou o estudo de 12 semanas comparativo com adapaleno gel 0,1%. Ao final do tratamento, 23,3% dos sujeitos tratados com adapaleno gel 0,3% (comparado com 16,9% tratados com adapaleno 0,1% gel e 10,0% tratados com veículo-gel) obtiveram sucesso no tratamento, definido como “cura” ou “quase cura”⁽²⁾. O benefício terapêutico, observado de forma consistente em todos os estudos clínicos de 12 semanas, foi confirmado pelo estudo de longa duração, com redução contínua (>75%) das lesões nos pacientes tratados durante 12 meses⁽³⁾.

Em estudo clínico mono-cego, multicêntrico, randomizado, comparativo da eficácia e segurança de adapaleno gel 0,3% versus tretinoína creme 0,05% para tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo, o adapaleno 0,3% gel mostrou-

se clínica e estatisticamente não inferior e equiparável ao tratamento Gold Standard Tretinoína 0,05% creme . Um total de 128 pacientes foram tratados e avaliados por 6 meses⁽⁴⁾.

Houve redução significativa na extensão do fotoenvelhecimento (p-valor <0,001) ao final do estudo (semana 24) para ambos tratamentos, critério de avaliação de eficácia primária⁽⁴⁾.

Em relação aos critérios de avaliação de eficácia secundária, como avaliação global do fotoenvelhecimento, rugas periorbitais, efélides/melanoses, rugas frontais, avaliação de melhora pelo investigador, avaliação de melhora pelo sujeito, análise morfometria e análise anatomopatológica, os tratamentos não diferiram significativamente entre si⁽⁴⁾. Em conclusão o adapaleno 0,3% foi considerado seguro e eficaz para tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo de leve a moderado⁽⁴⁾.

(1) Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, *et al.* The efficacy and safety of adapalene gel 0,3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0,1% and vehicle. *Cutis*.2005;76:145-51.

(2) Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, *et al.* Adapalene gel 0,3% for the treatment of acne vulgaris: A multicenter randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2):242- 50.

(3) Weiss JS, Thiboutot DM, Hwa J, *et al.* Long-term safety and efficacy study of adapalene 0,3% gel. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(6 Suppl): S24-8

(4) Bagatin E, Gonçalves HS, Sato M, *et al.* Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging. *Eur J Dermatol.* 2018 Jun 1;28(3):343-350.

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

Sumário dos parâmetros farmacocinéticos de adapaleno em pacientes adultos com acne vulgar após a aplicação de adapaleno 0,3% gel

	C _{max}	T _½ (h)	AUC (0-24 h)	Clearance
Dose repetida média	0,553 ± 0,466 ng/mL ^a	13 – 16 ^b	8,94 ± 8,99 ng.h/mL ^c	Dentro de 72 horas

^a derivado de 15/16 pacientes

^b derivado de 7/16 pacientes

^c derivado de 14/16 pacientes

Absorção

A absorção do adapaleno através da pele humana é baixa; em ensaios clínicos controlados, não foram encontrados níveis de adapaleno mensuráveis no plasma após aplicação cutânea crônica de adapaleno 0,1% gel (limite de quantificação = 0,25 ng/mL). Em pacientes adultos com acne vulgar, que receberam aplicações diárias de adapaleno 0,3% gel durante 10 dias, a AUC_(0-24h) média no dia 10 foi de 8,94 ng.h/mL (DP: 8,99) e a C_{max} média foi de 0,553 ng/mL (DP: 0,466). A C_{max} variou de < 0,1 a 2 ng/mL e o valor de AUC_(0-24h) máxima obtido foi de 36,1 ng.h/mL. A meia-vida aparente terminal variou de 13 a 16 horas, indicando, portanto, que o estado estável farmacocinético foi atingido antes do Dia 10.

Distribuição

As técnicas clássicas de ligação com proteína do plasma não foram adequadas para o adapaleno, devido às propriedades físico-químicas da molécula. Entretanto, um método alternativo foi adotado para mensurar a partição da droga entre soluções de plasma ou proteína e eritrócitos. Quando o ³H-adapaleno foi incubado com sangue humano integral, 26% se ligou aos eritrócitos e a ligação total do adapaleno no sangue foi de > 99%. O adapaleno se liga primariamente a lipoproteínas e albumina sérica humana.

Metabolismo

Após 24 horas de incubação com hepatócitos humanos, mais de 90% do adapaleno foi metabolizado. Tanto os metabólitos como o adapaleno mostraram possibilidade de conjugação, predominantemente glicuronidação e sulfatação.

Excreção

A excreção parece se dar primariamente pela rota biliar. A maioria da dose administrada de adapaleno gel 0,3% foi excretada em 144 horas pós dose e não foi detectada droga após o sexto dia da aplicação. Sob condições maximizadas, a média total de substância inalterada excretada nas fezes foi de 0,07% ± 0,06% da dose total aplicada (faixa 0,02% a 0,19%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou da embalagem. Pacientes com eczema ou dermatite seborreica.

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.

Pacientes idosos (acima de 65 anos de idade): Não foi estabelecida a segurança e eficácia nestes pacientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Exclusivamente para uso dermatológico. Evite o contato com os olhos, lábios, dobras do nariz, membranas mucosas e pele lesada. Alguns sinais e sintomas cutâneos tais como eritema, ressecamento, descamação, ardência ou prurido, que estão associados à aplicação tópica de retinoides, podem ser esperados com o uso de adapaleno. Estes efeitos relacionados ao tratamento geralmente ocorrem durante as primeiras duas ou quatro semanas de tratamento e usualmente se resolvem à medida que a pele se adapta ao uso continuado do produto.

Dependendo da gravidade destes efeitos colaterais, os pacientes devem ser orientados a usar o medicamento com menor frequência ou a descontinuar temporariamente o uso até a resolução dos sintomas (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Os pacientes devem ser aconselhados a utilizar cosméticos não comedogênicos, devendo ser utilizados produtos de base aquosa somente. Os cosméticos devem ser removidos cuidadosamente antes que a pele seja tratada.

Tal como outros retinoides, a exposição à luz solar excessiva, incluindo lâmpadas solares, deve ser evitada durante o tratamento. Se a exposição não puder ser evitada, é recomendável utilizar filtros solares eficazes e roupas apropriadas para proteger as áreas tratadas. Extremos de temperatura, vento e frio também podem ser irritantes para pacientes sob tratamento com adapaleno. O uso de ceras depilatórias deve ser evitado nas áreas tratadas.

Gravidez e Lactação

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.

Ocorreram relatos raros de defeitos congênitos nos bebês nascidos de mães expostas a retinoides tópicos durante a gravidez. Entretanto, não há estudos prospectivos bem controlados do uso de retinoides tópicos, incluindo o adapaleno, em mulheres grávidas. Um estudo retrospectivo em mães expostas à tretinoína tópica durante o primeiro trimestre de gravidez não demonstrou aumento na incidência de defeitos congênitos.

O adapaleno administrado oralmente em doses ≥ 25 mg/kg/dia (38 vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH], com base nas comparações em mg/m^2 em ratos, ou 65 vezes a DMRH em coelhos) mostrou-se teratogênico. Não foram notados efeitos teratogênicos em ratos com doses orais de até 5,0

mg/kg/dia de adapaleno (7,6 vezes a DMRH). Estudos de teratologia cutânea em ratos e coelhos em doses de 0,6 (0,03%), 2,0 (0,1%) e 6,0 (0,3%) mg/kg/dia (17 vezes a DMRH em ratos ou 32 vezes a DMRH para coelhos) não demonstrou teratogenicidade. A 2 mg/kg/dia (0,1% de adapaleno gel) não foram observados eventos adversos em coelhos e apenas um aumento marginal na incidência de costelas lombares adicionais em ratos. Entretanto, a 6 mg/kg/dia (adapaleno gel 0,3%) em adição ao efeito relatado de aumento no número de costelas fetais em ratos e coelhos, ocorreram também anormalidades do esqueleto em ambas as espécies. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação

Não se sabe se o adapaleno é excretado no leite materno. Os estudos de farmacologia animal 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 adapaleno em mulheres lactantes.

Pacientes idosos (acima de 65 anos de idade)

Não foi estabelecida a segurança e eficácia nestes pacientes.

Pacientes pediátricos (abaixo de 12 anos de idade)

Não foi estabelecida a segurança e eficácia nestes pacientes.

Não se espera que Belpelle® afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se conhecem interações com o uso concomitante de Belpelle® e outros medicamentos tópicos. O adapaleno é pouco absorvido através da pele, sendo improvável a interação com medicamentos de uso sistêmico.

Belpelle® 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 medicamentos para tratamentos antiacne cutâneos tais como eritromicina, clindamicina fosfato 1% ou peróxido de benzoíla (até 10%) e/ou 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 Belpelle® for usado à noite.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Belpelle® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não congele. Após aberto, Belpelle® é válido por 6 meses.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Gel praticamente branco, pouco consistente, comparável com o padrão. Livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO DERMATOLÓGICO.

Para ambas indicações, deve-se lavar e secar bem a pele. Aplicar uma camada fina de Bepelle®, evitando os olhos, lábios, mucosas e dobras do nariz. O medicamento não deve ser aplicado em cortes, abrasões, pele eczematosa ou queimada pelo sol.

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

O tratamento deve ser interrompido se houver reação inflamatória local grave. O tratamento pode ser reiniciado com a melhora da reação, aplicando o produto de forma menos frequente a princípio, e depois retomando o esquema diário, 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 com o decorrer do tratamento. A segurança cutânea de adapaleno foi demonstrada em estudos de 12 meses de duração.

Caso se esqueça de aplicar o produto, o paciente deve retomar a aplicação na noite seguinte, aplicando a quantidade usual de medicamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas tipicamente associadas ao uso de Bepelle® incluem reações leves a moderadas no local de aplicação, ocorrendo entre 1% a 10% dos pacientes, tal como irritação da pele caracterizada por descamação, ressecamento, eritema, ardência e sensação de queimação. A maior concentração de adapaleno leva a uma incidência levemente maior de eventos adversos. Estas reações em geral ocorrem no início do tratamento e geralmente melhoram após 2 a 4 semanas de uso.

E são reações incomuns acarretando entre 0,1% a 1% dos pacientes: dermatite de contato, desconforto na pele, prurido, esfoliação da pele e acne.

E reações, tais como, edema da pele, dor, inchaço no local da aplicação, irritação, prurido e inchaço nas pálpebras são efeitos ainda sem um claro estabelecimento de sua frequência, de modo que, caso o paciente apresente estas últimas reações, entre em contato com o SAC da empresa.

A taxa de eventos adversos obtida nos estudos pode não se refletir na prática clínica.

Em um estudo multicêntrico Fase III, com controle de placebo e droga ativa, os sinais e sintomas de irritação cutânea local foram monitorados em 258 pacientes adultos com acne que usaram adapaleno 0,3% durante 12 semanas. Dos pacientes que apresentaram irritação cutânea (eritema, descamação, ressecamento e / ou ardência/ sensação de picada), a maioria dos casos foi de gravidade leve a moderada e ocorreram na primeira semana de tratamento, decrescendo em seguida.

Em um estudo de segurança aberto, com 1 ano de duração, envolvendo 551 pacientes com acne vulgar utilizando adapaleno, o padrão de eventos adversos foi similar ao do estudo controlado de 12 semanas. O percentual de pacientes que apresentou irritação cutânea, com os mesmos sinais e sintomas, maior que na linha basal, foi mais alto após uma semana de tratamento, decrescendo em seguida de forma contínua durante o período de 1 ano de tratamento.

Eventos adversos relacionados ao tratamento dos estudos aberto e controlado com veículo e droga ativa

	Belpele® 0,3% gel (adapaleno) n = 1087 (%)
Número total de pacientes com eventos adversos relacionados*	267 (24,6%)
Pele e anexos	263 (24,2%)
Pele seca	117 (10,8%)
Eritema	27 (2,5%)
Desconforto cutâneo	70 (6,4%)
Descamação	28 (2,6%)
Prurido	18 (1,7%)
Queimadura solar	21 (1,9%)
Dermatite irritativa	59 (5,4%)
Irritação da pele	0 (0%)

* = possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados.

Os seguintes eventos adversos menos comuns (< 1%) foram designados como possível, provável ou definitivamente relacionados ao tratamento:

- **Pele e anexos:** eczema, dermatite de contato, edema da pele, dermatite, acne, piora da doença tratada, urticária, descoloração da pele, seborreia, herpes simplex, rash vesicular, edema de pálpebras, ardência e sensação de picada;
- **Corpo com um todo:** dor, edema facial;
- **Sentidos especiais:** dor nos olhos, queratoconjuntivite;

- **Alterações hematológicas e química clínica:** não foram notados valores anormais nos estudos controlados ou no estudo de segurança de longa duração;
- **Reações adversas à droga posteriores à comercialização:** os seguintes eventos adversos isolados dos seguintes eventos adversos sérios inesperados foram atribuídos como provável ou possivelmente relacionados ao tratamento com formulações de adapaleno tópico: papiledema, hepatite / colestase, convulsões, distúrbios fetais.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O produto destina-se exclusivamente para uso dermatológico 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 para adapaleno 0,1% gel. 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0390.0128

Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300, Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/05/2022.

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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/12/2013	1073208/13-0	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula -RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	• Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico (adequação à RDC 47/2009); • Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico.	VP/VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 3 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G
22/04/2015	0345895/15-4	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	• Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico.	VP/VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 3 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G

10/07/2015	0610353/15-7	10450 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Atualização na via de administração de acordo com o vocabulário Controlado de Medicamentos, adequando a indicação para “USO DERMATOLÓGICO”.	VP/VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G 3 MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G
26/04/2018	0331481/18-2	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	02/08/2016	2146005/16-1	1627 - SIMILAR - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	10/10/2016	• Inclusão da apresentação 3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G; • Atualização dos dizeres legais.	VP/VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
28/02/2019	0191019/19-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Para que este medicamento é indicado? • Como funciona este medicamento? • Como devo usar este medicamento? • Dizeres legais	VP e VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G

28/03/2020	0928434/20-6	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Adequação a intercambialidade; • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? • O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento? • Advertências e precauções	VP e VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
02/04/2020	0995311/20-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	• Inclusão da frase de intercambialidade.	VP e VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
26/11/2020	4174020/20-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Reações adversas	VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
30/03/2021	1218871/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Reações Adversas	VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G

-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação do texto bula VP e VPS para atender às diretrizes da RDC nº 768/2022; RDC nº 769/2022; RDC nº 770/2022 e IN nº 200/2022. 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres Legais	VP e VPS	3 MG/G GEL CT BG AL X 10 G 3 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
---	---	---	---	---	---	---	--	----------	---