

AZELAN®
(ácido azelaico)

Creme 200 mg/g
Gel 150 mg/g

LEO Pharma Ltda.

Bula do Profissional de Saúde



• Dermatology
beyond the skin

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Azelan®
ácido azelaico

APRESENTAÇÕES

Creme 200 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 30 g.

Gel 150 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 30 g.

VIA DERMATOLÓGICA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de Azelan® creme contém 200 mg (20%) de ácido azelaico.

Excipientes: éster de polioxietileno de ácido graxo, cutina, octanoato cetarílico, miristato de isopropila, propilenoglicol, glicerol, ácido benzoico e água purificada.

Cada grama de Azelan® gel contém 150 mg (15%) de ácido azelaico.

Excipientes: propilenoglicol, polissorbato 80, lecitina, carbômer 980, triglicerídeos de cadeia média, hidróxido de sódio, edetato dissódico, ácido benzoico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Azelan® creme é indicado no tratamento da acne vulgar.

Azelan® gel é indicado para o tratamento da acne vulgar e da rosácea papulopustulosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica de Azelan® no tratamento da acne baseia-se em sua ação antimicrobiana e na influência direta sobre a hiperqueratose folicular.

Clinicamente, observa-se uma redução significativa da concentração de colonização de *Propionibacterium acnes*, assim como uma significativa diminuição da fração de ácidos graxos livres na superfície lipídica da pele.

A hiperpigmentação pós-inflamatória, decorrente da acne, é um processo da pele que estimula os melanócitos a aumentar a síntese de melanina sob a ação da enzima tirosinase. O ácido azelaico possui uma ação anti-tirosinase direta.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A eficácia terapêutica de Azelan® no tratamento da acne baseia-se em sua ação antimicrobiana e na influência direta sobre a hiperqueratose folicular.

Clinicamente, observa-se uma redução significativa da concentração de colonização de *Propionibacterium acnes*, assim como uma significativa diminuição da fração de ácidos graxos livres na superfície lipídica da pele.

O ácido azelaico, *in vitro* e *in vivo*, inibe a proliferação dos queratinócitos e normaliza o processo de diferenciação epidérmica final anômala, presente na acne. Estudos realizados em orelhas de coelhos demonstraram que o ácido azelaico acelera a lise dos comedões induzidos por tetradecanos.



Embora a fisiopatologia da rosácea não seja completamente compreendida, existe cada vez mais consenso que a inflamação que envolve a elevação de várias moléculas pró-inflamatórias efetivas, tais como a calicreína-5 e catelicidina, bem como espécies de oxigênio reativas (ROS), seja um processo central desta doença.

Demonstrou-se que o ácido azelaico modula a resposta inflamatória nos queratinócitos humanos normais através de:

- a) ativação do PPAR γ (receptor ativado por proliferação da peroxissoma γ);
- b) inibição a transativação do fator nuclear-kB (NF-kB);
- c) inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e
- d) inibição da liberação de ROS a partir de neutrófilos, assim como efeitos diretos sobre o ROS existente.

Além disso, foi demonstrado que o ácido azelaico inibe diretamente a expressão de calicreína-5 e catelicidina em três modelos: *in vitro* (queratinócitos humanos), em pele de murino e na pele facial de pacientes com rosácea. Estas propriedades anti-inflamatórias do ácido azelaico podem desempenhar um papel no tratamento da rosácea. Embora o significado clínico destes resultados, em relação calicreína-5 e catelicidina e seu impacto sobre a fisiopatologia da rosácea, ainda não foi plenamente demonstrado em um grande estudo clínico, os estudos iniciais na pele facial humana parecem confirmar os achados *in vitro* e com murino.

Farmacocinética

O ácido azelaico penetra em todas as camadas da pele humana após a aplicação tópica do medicamento. A penetração é mais rápida na pele danificada do que na pele íntegra. Um total de 3,6% da dose aplicada é absorvido através da pele após uma única aplicação tópica de 1 g de ácido azelaico (5 g de creme).

Estudos clínicos realizados em pacientes com acne indicaram taxas de absorção de ácido azelaico similares para as formas farmacêuticas gel e creme de Azelan®.

Uma parte do ácido azelaico absorvido através da pele é excretada em sua forma inalterada na urina. A porção restante é quebrada por beta-oxidação, originando ácidos dicarboxílicos com cadeias menores (C₇, C₅), os quais também foram encontrados na urina.

No estado de equilíbrio, níveis plasmáticos do ácido azelaico encontrados em pacientes com rosácea, após 8 semanas de tratamento com 2 aplicações diárias de Azelan® gel, ficaram dentro do intervalo observado também em voluntários e em pacientes com acne, submetidos a dietas normais. Isto indica que a extensão da absorção percutânea do ácido azelaico, após 2 aplicações ao dia de Azelan® gel, não altera a concentração sistêmica do ácido azelaico derivado da dieta e de fontes endógenas de uma forma clinicamente significativa.

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade sistêmica

Em estudos de tolerância sistêmica, após administração oral e dérmica repetida de ácido azelaico e do creme, não se encontrou nenhuma evidência de que efeitos adversos são esperados mesmo sob condições extremas, tais como aplicações em extensas áreas e/ou sob oclusão.

- Embriotoxicidade / Teratogenicidade

Estudos de desenvolvimento embriofetal com a administração oral de ácido azelaico em ratos, coelhos e macacos cinomólogos durante o período de organogênese revelou embriotoxicidade em doses na qual alguma toxicidade materna foi notada. Não foram observados efeitos teratogênicos. O NOAEL (Nível de dose sem observação de efeito adverso) embriofetal foi de 32 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) com base na ASC em ratos, 6,5 vezes a DMRH com base na ASC em coelhos e 19 vezes a DMRH com base na ASC em macacos (veja “gravidez, lactação e fertilidade”).

Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, no qual o ácido azelaico foi administrado por via oral a partir do 15º dia gestacional até o 21º dia pós-parto, foram notadas ligeiros distúrbios no desenvolvimento pós-natal de fetos, em doses orais que resultou em alguma toxicidade materna. O NOAEL foi de 3 vezes o MRHD com base na ASC. Nenhum efeito sobre a maturação sexual dos fetos foi observado neste estudo.



• Dermatology
beyond the skin

- Toxicidade Reprodutiva

Estudos sobre o prejuízo da fertilidade em animais não demonstraram nenhuma evidência para tal risco durante o uso terapêutico de Azelan®.

- Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Estudos *in vivo* e *in vitro* com ácido azelaico não demonstraram nenhuma evidência de efeitos mutagênicos em células germinativas e somáticas.

Estudos carcinogênicos específicos usando ácido azelaico não foram realizados. Tais experimentos não foram considerados necessários porque ácido azelaico ocorre no metabolismo normal dos mamíferos e, no que diz respeito ao potencial carcinogênico, riscos não são previstos em função da natureza química do composto e dos dados disponíveis dos estudos pré-clínicos que indicam a ausência de toxicidade em órgãos alvo, a falta de efeitos proliferativos e a falta de mutagenicidade/genotoxicidade.

- Tolerância local e o potencial de sensibilização por contato

Investigações de experimentação animal realizados em pele de coelhos, para avaliar a tolerância local de Azelan® resultaram em reações leves de intolerância.

Contato com os olhos deve ser evitado devido ao efeito irritativo moderado à grave identificado nos estudos de tolerância local nos olhos de coelhos e macacos.

Azelan® creme não demonstrou nenhum efeito comedogênico em orelha de coelho.

Sinais de que a substância ativa tenha propriedades sensibilizantes não foram encontrados no teste de maximização realizado em cobaia (porquinho da índia).

- Farmacologia de segurança

O ácido azelaico administrado uma vez por via intravenosa não apresentou efeitos sobre o sistema nervoso (teste de Irwin), função cardiovascular, metabolismo intermediário, músculos lisos e na função do fígado e do rim.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Azelan® destina-se apenas ao uso externo.

Durante o uso de Azelan® deve-se tomar cuidado para evitar contato com os olhos, boca e outras membranas mucosas e os pacientes devem ser devidamente instruídos (veja “Dados de segurança pré-clínicos”). No caso de contato acidental com os olhos, boca e outras membranas mucosas, lavar a área afetada com bastante água. Se a irritação do olho persistir, o médico deve ser consultado. Lavar as mãos após cada aplicação de Azelan®.

O ácido benzoico é suavemente irritante à pele, aos olhos e às membranas mucosas. O propilenoglicol pode causar irritação da pele.

Quando Azelan® gel é usado para o tratamento da rosácea papulopustulosa é aconselhável evitar o uso de agentes de limpeza alcoólicos, tinturas e adstringentes, abrasivos e agentes de peeling.

- Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados da administração tópica de ácido azelaico em mulheres grávidas. Estudos em animais indicaram potenciais efeitos à gravidez, desenvolvimento embrio/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, os níveis de dose sem efeitos adversos observados nos animais variaram,



entre os estudos, de 3 a 32 vezes a dose máxima recomendada humana com base na área da superfície corporal em humanos (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

Recomenda-se precaução ao prescrever ácido azelaico a mulheres grávidas.

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

Lactação

Azelan® creme:

Não se sabe se o ácido azelaico é excretado no leite humano *in vivo*. No entanto, um experimento *in vitro* do equilíbrio de diálise demonstrou que a passagem do fármaco para o leite materno pode ocorrer. Mas não se espera que a distribuição de ácido azelaico no leite materno provoque uma mudança significativa dos níveis basais de ácido azelaico no leite uma vez que o ácido azelaico não é concentrado no leite e menos de 4% da aplicação tópica de ácido azelaico é absorvida sistemicamente, não aumentando a exposição endógena de ácido azelaico acima dos níveis fisiológicos. No entanto, deve-se ter cuidado quando Azelan® é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Azelan® gel:

Não se sabe se o ácido azelaico é excretado no leite humano *in vivo*. No entanto, um experimento *in vitro* do equilíbrio de diálise demonstrou que a passagem do fármaco para o leite materno pode ocorrer. Mas não se espera que a distribuição de ácido azelaico no leite materno provoque uma mudança significativa dos níveis basais de ácido azelaico no leite uma vez que o ácido azelaico não é concentrado no leite e a absorção sistêmica de uma aplicação tópica de ácido azelaico não aumenta a exposição endógena de ácido azelaico acima dos níveis fisiológicos. No entanto, deve-se ter cuidado quando Azelan® é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Azelan® sobre a fertilidade humana. Os resultados de estudos com animais não demonstraram nenhum efeito sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Efeitos na habilidade em dirigir ou operar máquinas

Azelan® não provoca influência na habilidade em dirigir ou operar máquinas.

- Uso em idosos

Os estudos clínicos realizados com Azelan® não estabeleceram segurança e eficácia para o tratamento específicos na população de pacientes com idade acima de 65 anos.

Baseado na farmacologia clínica do ácido azelaico, não há razão para assumir um risco particular para pacientes mais velhos, mas uma maior sensibilidade de alguns idosos individualmente não pode ser descartada.

- Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal

Não há estudos direcionados em pacientes com insuficiência hepática e renal.

Considerando o perfil farmacocinético estabelecido e a absorção percutânea limitada do ácido azelaico após aplicação tópica, nenhum acúmulo do ácido azelaico é previsto em pacientes com insuficiência hepática e renal, administrado topicamente com uma formulação em gel de 15%.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há nenhum estudo de interação medicamentosa de Azelan® com outras substâncias.



● Dermatology
beyond the skin

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

O prazo de validade de Azelan® creme é de 36 meses a partir da data de sua fabricação. **Após aberto, válido por 6 meses.**

O prazo de validade de Azelan® gel é de 36 meses a partir da data de sua 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.

Características organolépticas

Azelan® creme apresenta-se como um creme branco e opaco.

Azelan® gel apresenta-se como um gel branco a branco-amarelado 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

Uso externo.

A aplicação de Azelan® só deve ser feita após cuidadosa limpeza da pele com água corrente ou, caso necessário, com um agente de limpeza suave. Secar a pele antes de aplicar o medicamento.

É importante utilizar Azelan® regularmente durante todo o período de tratamento.

A duração do tratamento depende do grau de intensidade do distúrbio da pele, podendo variar de paciente para paciente. Em geral, uma melhora distinta torna-se aparente após aproximadamente 4 semanas de tratamento. Entretanto, para obtenção de melhores resultados, é necessário utilizar Azelan® por vários meses. Há experiência clínica para um período de aplicação contínua de até 1 ano para Azelan® creme.

Nos casos de reações cutâneas intensas (veja “Reações adversas”), deve-se diminuir a quantidade do medicamento utilizada por aplicação ou reduzir a frequência do uso para uma vez ao dia, até que a irritação desapareça. Se necessário, o tratamento poderá ser temporariamente interrompido por alguns dias.

Azelan® creme

Tratamento da acne vulgar: deve ser aplicado 2 vezes ao dia (de manhã e à noite) sobre as regiões afetadas, friccionando cuidadosamente (aproximadamente 2,5 cm de creme é suficiente para tratar toda a região facial).

A segurança e eficácia de Azelan® creme em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

Azelan® gel

Tratamento da acne vulgar e rosácea papulopustulosa: deve ser aplicado 2 vezes ao dia (de manhã e à noite) sobre as regiões afetadas, friccionando cuidadosamente (aproximadamente 2,5 cm de gel = 0,5 g é suficiente para tratar toda a região facial).

A segurança e eficácia de Azelan® gel para o tratamento da acne vulgar em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

A segurança e eficácia de Azelan® gel para o tratamento da rosácea papulopustulosa em pacientes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS



Azelan® creme

Em estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram queimação no local da aplicação, prurido no local da aplicação e eritema no local da aplicação.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos, e apresentadas na tabela abaixo, estão definidas de acordo com a convenção de frequência do MedDRA.

Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Seborreia, acne, despigmentação da pele	Queilite
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Queimação no local da aplicação, prurido no local da aplicação, eritema no local da aplicação	Esfoliação no local da aplicação, dor no local da aplicação, ressecamento no local da aplicação, descoloração no local da aplicação, irritação no local da aplicação	Parestesia no local da aplicação, dermatite no local da aplicação, desconforto no local da aplicação, edema no local da aplicação	Vesículas no local da aplicação, eczema no local da aplicação, calor no local da aplicação, úlcera no local da aplicação
Distúrbios no sistema imune				Hipersensibilidade à substância ativa

Geralmente, a irritação local da pele regride ao longo do tratamento.

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização com o uso de Azelan® creme (frequência desconhecida):

- Angioedema, dermatite de contato, inchaço dos olhos, inchaço da face (que pode ocorrer com hipersensibilidade);
- *Rash*;
- Urticária;
- Agravamento da asma.

Em estudos clínicos envolvendo adolescentes com idade entre 12 e 18 anos (454/1336; 34%) a tolerância local de Azelan® creme foi similar entre pacientes pediátricos e adultos.

Azelan® gel

Somente reações adversas cutâneas relacionadas ao tratamento foram relatadas em estudos clínicos.

Na grande maioria dos casos, os sintomas foram leves ou moderados; a frequência dos sintomas irritativos diminuiu gradualmente ao longo do tratamento.

Em estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram prurido no local da aplicação, queimação no local da aplicação e dor no local da aplicação.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos, e apresentadas na tabela abaixo, estão definidas de acordo com a convenção de frequência do MedDRA.

Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).



- Acne

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Rara
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Dermatite de contato
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Prurido no local da aplicação, queimação no local da aplicação, dor no local da aplicação	Ressecamento no local da aplicação, <i>rash</i> no local da aplicação, parestesia no local da aplicação	Eritema no local da aplicação, esfoliação no local da aplicação, calor no local da aplicação, descoloração no local da aplicação

- Rosácea

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Rara
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Acne, dermatite de contato
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Queimação no local da aplicação, dor no local da aplicação, prurido no local da aplicação	Parestesia no local da aplicação, ressecamento no local da aplicação, <i>rash</i> no local da aplicação, edema no local da aplicação	Desconforto no local da aplicação, eritema no local da aplicação, urticária no local da aplicação

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização com o uso de Azelan® gel (frequência desconhecida):

- Hipersensibilidade que pode se manifestar por uma ou mais das seguintes reações adversas: angioedema, inchaço dos olhos, inchaço da face e falta de ar (dispneia);
- Irritação da pele;
- Coceira (urticária);
- Agravamento da asma

Em 4 estudos clínicos de fase II e II/III envolvendo adolescentes com idade entre 12 e 17 anos (120/383; 31%), a incidência geral de reações adversas para Azelan® gel foi similar entre os grupos de pacientes com idade entre 12 e 17 anos (40%), com idade maior que 18 anos (37%) e para a população geral de pacientes (38%). Esta similaridade também se aplica ao grupo com idade entre 12 e 20 anos (40%).

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

10. SUPERDOSE

Resultados de estudos de toxicidade aguda não indicaram que qualquer risco de intoxicação aguda seja esperado após uma única aplicação tópica de uma superdose (aplicação em área extensa sob condições favoráveis de absorção) ou mesmo após ingestão oral inadvertida.

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



• Dermatology
beyond the skin

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8569.0012

Produzido por:

LEO Pharma Manufacturing Italy S.r.l.
Segrate, Itália

Registrado por:

LEO Pharma Ltda.
Av. Eng. Luis Carlos Berrini, 1645, Cj. 71
CEP 04571-011 - São Paulo - SP
CNPJ 11.424.477/0001-10

Importado por:

LEO Pharma Ltda.
Itapevi, São Paulo
CNPJ 11.424.477/0002-00

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/03/2024.

Azelan® é uma marca registrada da LEO Pharma A/S.



Azelan_VPS03_creme e gel CCDS v1.0

AZELAN® (ácido azelaico) HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA							 Dermatology beyond the skin		
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
27/03/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2024	- Identificação - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP03	Creme 200 mg/g
							- Composição - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP03	Gel 150 mg/g
							- Identificação - Composição 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Dizeres legais	VPS03	Creme 200 mg/g Gel 150 mg/g
19/04/2021	1493868/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2021	1493868/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2021	- Composição - Alterações editoriais ao longo de todo texto	VP02	Creme 200 mg/g
							- Apresentação - Alterações editoriais ao longo de todo texto	VP02	Gel 150 mg/g
							- Composição - Apresentação - 9. Reações adversas - Alterações editoriais ao longo de todo texto	VPS02	Creme 200 mg/g Gel 150 mg/g
30/06/2020	2097868/20-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2019	3409624/19-8	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	09/03/2020	- Dizeres legais	VP01	Creme 200 mg/g
								VP01	Gel 150 mg/g
			15/07/2019	0618191/19-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	06/04/2020	- Dizeres legais - Resultados de eficácia	VPS01	Creme 200 mg/g Gel 150 mg/g