



• Dermatology
beyond the skin

**Azelan®
(ácido azelaico)**

LEO Pharma Ltda.

Creme dermatológico 200 mg/g

Gel 150 mg/g



Dermatology
beyond the skin

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Azelan®
ácido azelaico

APRESENTAÇÃO

Creme dermatológico 200 mg/g: embalagem com 30 g.
Gel 150 mg/g: embalagem com 15 ou 30 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Azelan® (ácido azelaico) creme é indicado no tratamento da acne vulgar.

Azelan® (ácido azelaico) gel é indicado para o tratamento da acne vulgar e da rosácea papulopustulosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica de Azelan® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) 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 colônização de *Propionibacterium acnes*, assim como uma significativa diminuição da fração de ácidos graxos livres na superfície lipídica da pele.



Dermatology
beyond the skin

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 libertação de ROS a partir de neutrófilos, assim como efeitos diretos sobre o ROS existente.

Além disso, foi demonstrado que o ácido azelaico inibi 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 cathelicidin 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® (ácido azelaico).

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 (ácido azelaico), 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 (ácido azelaico), 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 encontrou-se 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



Dermatology
beyond the skin

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 ligeiras 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.

- Toxicidade Reprodutiva

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

- 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 eo potencial de sensibilização por contacto

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

Contato com os olhos deve ser evitado devido ao efeito irritativo moderado à severo 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 tem propriedades sensibilizantes não foram encontrados no teste de maximização realizado em cobaia (guinea-pig).

- 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® (ácido azelaico) destina-se apenas ao uso externo.

Durante o uso de Azelan® (ácido azelaico) deve-se tomar cuidado para evitar contato com os olhos, boca e outras membranas mucosas e os pacientes devem ser 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® (ácido azelaico).

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

Quando Azelan® (ácido azelaico) 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 variou 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 B - "Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista".

Lactação

Azelan® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Azelan® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) é administrado a mulheres em fase de amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Azelan® (ácido azelaico) sobre a fertilidade humana. Os resultados de estudos com animais não demonstrou 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® (ácido azelaico) não provoca influência na habilidade em dirigir ou operar máquinas.

- Uso em idosos

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



Dermatology
beyond the skin

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® (ácido azelaico) com outras substâncias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 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® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) por vários meses. Há experiência clínica para um período de aplicação contínua de até 1 ano para Azelan® (ácido azelaico) creme.



● Dermatology
beyond the skin

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® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) creme em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

Azelan® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) gel para o tratamento da acne vulgar em crianças com idade abaixo de 12 anos não foi estabelecida.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Azelan® (ácido azelaico) 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 de 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			Seborréia, 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, ulcera no local da aplicação
Distúrbios no sistema imune				Hipersensibilidade a 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® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) creme foi similar entre pacientes pediátricos e adultos.

Azelan® (ácido azelaico) 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 de 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



Dermatology
beyond the skin

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® (ácido azelaico) 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® (ácido azelaico) 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal”.

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”.

“Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica”.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.8569.0012

Farm. Resp.: Patricia Racy Dias - CRF-SP nº 31.855



● Dermatology
beyond the skin

Fabricado 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

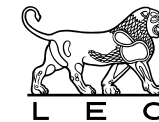
Importado e comercializado por:
LEO Pharma Ltda.
Itapevi, São Paulo
CNPJ 11.424.477/0002-00

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/03/2020.





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

• Dermatology
beyond the skin

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2020	N/A	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 (RE nº 676, de 05/03/2020)	- DIZERES LEGAIS - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS VPS	Creme dermatológico 200 mg/g Gel 150 mg/g