República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9317-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-82419059-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-82419059-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRI-LUMA / TRETINOINA - FLUOCINOLONA ACETONIDA – HIDROQUINONA, Forma farmacéutica y concentración: CREMA / TRETINOINA 0,05 g - FLUOCINOLONA ACETONIDA 0,01 g – HIDROQUINONA 4 g; aprobada por Certificado Nº 50371.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRI-LUMA / TRETINOINA - FLUOCINOLONA ACETONIDA – HIDROQUINONA, Forma farmacéutica y concentración: CREMA / TRETINOINA 0,05 g - FLUOCINOLONA ACETONIDA 0,01 g – HIDROQUINONA 4 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-89969285-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-89969190-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 50371, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-82419059-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.15 12:09:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.15 12:09:22 -03:00

INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

TRI-LUMA
FLUOCINOLONA ACETONIDA, HIDROQUINONA, TRETINOÍNA

Crema - Uso tópico

Industria Estadounidense | Venta bajo receta

FORMULA:
Cada 100 g contiene:
Fluocinolona acetonida 0.01 g, Hidroquinona 4.0 g, Tretinoína 0.05 g

Excipientes: Butilhidroxitolueno 0.04 g, Alcohol cetílico 4 g, Acido cítrico 0.05 g, Glicerina 4 g, Silicato de magnesio y aluminio 3 g , Metil gluceth-10 5 g , Metilparabeno 0.18 g , Estearato de Glicerilo y Estearato de PEG-100 3.50 g, Propilparabeno 0.02 g , Metabisulfito de sodio 0.20 g , Acido esteárico 3 g , Alcohol estearílico 4 g , Agua purificada 68.95 g .

CODIGO ATC: D 07 X B

ACCION TERAPEUTICA:
TRI-LUMA Crema, es una combinación de fluocinolona acetonido (corticoide), hidroquinona (inhibidor de la síntesis de melanina) y tretinoina (retinoide).
No obstante, se desconoce el mecanismo de acción de los ingredientes activos de TRI-LUMA Crema en el tratamiento del melasma.

INDICACIONES:
TRI-LUMA Crema está indicado para el tratamiento intermitente a corto plazo del melasma moderado a severo del rostro, en forma conjunta con medidas para evitar el sol, incluyendo el uso de protectores solares.

POSOLGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

TRI-LUMA Crema debe ser aplicada, una vez al día, por la noche y por lo menos 30 minutos antes de acostarse.

Lave abundantemente su rostro y cuello con un limpiador suave. Enjuague y seque su piel. Aplique una delgada película de crema sobre las áreas hiperpigmentadas de melasma incluyendo aproximadamente un centímetro de piel normal alrededor de la lesión, masajeando la piel suave y uniformemente. No use vendajes oclusivos.

Durante el día, use protector solar con factor de protección 30, y vestimenta protectora.
Evite la excesiva exposición a la luz solar. Los pacientes pueden usar productos humectantes y/o cosméticos durante el día.

Los efectos terapéuticos pueden observarse tempranamente a las 4 semanas.
Utilizar TRI-LUMA Crema diariamente durante el tiempo que las lesiones del melasma persistan. Debe discontinuarse el tratamiento cuando se cura el melasma. Cuando el melasma vuelve a aparecer, tratar nuevamente con TRI-LUMA Crema hasta que la condición desaparezca.

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

Los siguientes puntos son muy importantes en relación a la indicación y uso de TRI-LUMA Crema:

TRI-LUMA Crema, un producto medicinal combinado que contiene corticosteroide, retinoide, y agente blanqueador, ha comprobado ser seguro para el tratamiento intermitente del melasma, con tiempo de tratamiento acumulativo de al menos 180 días. Ya que el melasma generalmente recurre con la discontinuación de TRI-LUMA Crema, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con TRI-LUMA hasta que el melasma se cure. Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar, utilizar pantalla solar con FPS apropiado, usar ropa de protección, y cambiar a formas no hormonales de control de natalidad, si se utilizan métodos hormonales.

• En ensayos clínicos utilizados para sustentar el uso de TRI-LUMA Crema en el tratamiento del melasma, se dieron instrucciones a los pacientes de evitar la exposición a la luz solar en el rostro, usar ropa de protección y usar pantalla solar con FPS 30 cada día. Tuvieron que aplicar el medicamento de estudio cada noche, después de lavarse el rostro con una limpiador suave sin jabón.

• La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes con tipos de piel V y VI no ha sido estudiada. No puede excluirse el blanqueado excesivo que da como resultado un efecto cosmético no deseado en pacientes con piel más oscura.

• La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en el tratamiento de las condiciones de hiperpigmentación más que el melasma del rostro no han sido estudiadas.

• Debido a que las mujeres embarazadas y en período de lactancia fueron excluidas de los estudios, y las mujeres con potencial fértil tuvieron que usar medidas de control de natalidad en los ensayos clínicos, no se ha establecido la seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en las mujeres embarazadas y en período de lactancia (Ver PRECAUCIONES, *Embarazo*).

CONTRAINDICACIONES:

TRI-LUMA Crema está contraindicada en el embarazo, en mujeres que planean un embarazo y en individuos con historia de hipersensibilidad, alergia o intolerancia a este producto o a alguno de sus componentes.

ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad

TRI-LUMA Crema contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles.

Ocronosis Exogena

TRI-LUMA crema contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negruzco en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia. La mayoría de los pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.

Efecto en el Sistema Endocrino

TRI-LUMA Crema contiene el corticoide fluocinolona acetonido. La absorción sistémica de corticoides tópicos puede producir inhibicion reversible del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) produciendo insuficiencia potencial de glucocorticoides luego de la suspender el tratamiento. Si la HPA es detectada, el uso de TRI-LUMA Crema debe ser discontinuado.

Reacciones Cutáneas:

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia a menos que el médico lo indique. El uso de este producto por tiempo prolongado e indiscriminado puede ocasionar daños irreversibles en la piel. No use en extensas superficies salvo indicación del médico.

PRECAUCIONES:

TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendida.

TRI-LUMA Crema también contiene el corticosteroide acetonida de fluocinolona. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), con potencial de insuficiencia glucocorticoidea luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRI-LUMA Crema deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroides tópicos.

Tests de laboratorio:

Los siguientes ensayos pueden ser útiles para la evaluación de los pacientes en relación al riesgo de supresión del eje HPA.
Test de estimulación de cosintropina o ACTH .
Test de cortisol plasmático A.M.
Test de cortisol libre en orina.

Interacciones con otros medicamentos:

Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos secantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringente, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. Se advierte a los pacientes especialmente sobre el uso concomitante de medicamentos con conocida fotosensibilidad.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos en la Fertilidad:

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico de TRI-LUMA Crema.
Oralmente administrado los retinoides han sido asociados con anormalidades congénitas. Los retinoides administrados en forma tópica, cuando se utilizan de acuerdo a la información de prescripción, se asume en forma general una exposición sistémica baja debido a la mínima absorción dérmica.

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A.

Sin embargo, pueden existir factores individuales, como por ejemplo daño en la barrera dérmica, uso excesivo, etc. que pueden contribuir a incrementar la exposición sistémica.

Los estudios de hidroquinona en animales han demostrado cierta evidencia de carcinogenicidad. El potencial carcinogénico de hidroquinona en humanos es desconocido.
Los estudios en ratones albinos sin pelo sugieren que la exposición continua a tretinoína puede aumentar el potencial tumorígeno de dosis carcinogénicas de luz UVB y UVA provenientes de un simulador solar. Este efecto fue confirmado en un estudio posterior con ratones pigmentados, y la pigmentación oscura no pudo superar el aumento de fotocarcinogénesis con tretinoína.al 0.05 %.
A pesar que la relevancia de dichos estudios en humanos no está clara esta relación. Los pacientes deben minimizar la exposición a la luz solar o a las fuentes artificiales de irradiación ultravioleta.
Los estudios de mutagenicidad no fueron realizados con esta combinación de ingredientes activos. Los estudios publicados han demostrado que la hidroquinona es un mutagéno y un clastógeno. El tratamiento con hidroquinona ha dado resultados positivos de toxicidad genética en el ensayo Ames en cepas de bacterias sensibles a mutágenos oxidantes, en estudios *in vitro* de células mamíferas, y en estudios *in vivo* de micronúcleos de ratones. La tretinoína fue encontrada negativa para mutagénesis en el ensayo Ames. No existe información adicional disponible acerca de la toxicidad genética potencial de la tretinoína y la acetonida de fluocinolona.

Un estudio dérmico de fertilidad reproductiva fue realizado en ratas Sprague-Dawley, usando una dilución 1/10 de la formulación clínica. No se observó ningún efecto en los parámetros tradicionales usados para determinar fertilidad, aunque se observó prolongación del estro en algunas hembras, y hubo una tendencia hacia un incremento de pérdida pre y post implantación que no fue estadísticamente significativa. No se realizaron estudios adecuados de fertilidad y toxicidad embrionaria temprana con la concentración completa de la droga del producto medicinal. En un estudio de 6 meses en cerdos pequeños, se encontraron testículos pequeños y severa hipospermia en machos tratados tópicamente con la concentración final del producto.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
El producto esta contraindicado en el embarazo y en mujeres que planean un embarazo.
Si el producto es usado en el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento.
Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C. TRI-LUMA Crema contiene un teratógeno, tretinoína, que puede causar muerte del embrión / feto, alteración en el crecimiento del feto, malformaciones congénitas y potencial déficit neurológico. Sin embargo, los datos en humanos no han confirmado que aumente el riesgo de desarrollar las mencionadas anormalidades cuando la tretinoína es administrada en forma tópica. Por lo tanto TRI-LUMA crema debería ser usada durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.
Aunque el riesgo de teratogénesis debido a la exposición tópica de TRI-LUMA Crema se considera bajo, la exposición durante el período de organogénesis en el primer trimestre tiene teóricamente mayor probabilidad de producir resultados adversos que en el período de embarazo posterior.
Se considera que la tretinoína es altamente teratogénica cuando se la administra por vía sistémica. No existen estudios disponibles de reproducción animal con hidroquinona tópica.

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A.

Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica a niveles de dosis relativamente bajos. Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos luego de la aplicación dérmica en animales de laboratorio.

Datos en Humanos
En ensayos clínicos con TRI-LUMA Crema en el tratamiento del melasma facial, las mujeres en edad fértil potencial iniciaron el tratamiento sólo después de tener un test de embarazo negativo, y utilizaron medidas de control de natalidad efectivas durante la terapia. Sin embargo, 15 mujeres quedaron embarazadas durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. De estos embarazos, 6 dieron como resultado bebés sanos, 6 resultados aún desconocidos, 2 informaron abortos espontáneos, y en 1 caso se perdió el seguimiento.
Los estudios epidemiológicos no han confirmado un aumento de defectos de nacimiento asociados al uso de tretinoína tópica. Sin embargo, puede haber limitaciones en la sensibilidad de los estudios epidemiológicos para detectar algunas formas de daño fetal, como déficits neurológicos sutiles o déficit de inteligencia.

Datos en Animales
En un estudio de aplicación dérmica en el que se usó TRI-LUMA Crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes *in útero* y un descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.
En un estudio de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRI-LUMA Crema durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retinal o displasia.
En un estudio de aplicación dérmica sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de TRI-LUMA Crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación prepucial. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos *in útero* al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de TRILUMA Crema.
Es difícil interpretar estos estudios en animales sobre teratogenicidad con TRI-LUMA Crema, porque la disponibilidad de las aplicaciones dérmicas en dichos estudios no puede ser asegurada, y la comparación con la dosis clínica no es posible.
Todos los embarazos conllevan el riesgo de defectos de nacimiento, pérdida, u otros eventos adversos sin relación con la exposición a drogas. Típicamente, los cálculos del aumento del riesgo fetal derivado de la exposición a drogas se basan principalmente en datos obtenidos en animales. De igual forma , los estudios en animales no siempre predicen los efectos en humanos. Aún cuando se encuentren disponibles datos en humanos, dichos datos no son suficientes para determinar si hay un aumento en el riesgo para el feto. Los efectos de las drogas sobre el comportamiento, la función cognitiva y la fertilidad en la descendencia son particularmente difíciles de determinar.

Lactancia
Los corticosteroides, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se conoce si la aplicación tópica de TRI-LUMA Crema puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetonida de fluocinolona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna.
Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRI-LUMA Crema a mujeres que estén en período de

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRI-LUMA Crema.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con TRI-LUMA Crema no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si éstos responden de forma diferente a las personas más jóvenes. En general, la elección de la dosis en personas mayores se deberá realizar con precaución, por lo general comenzando con la dosis más baja de la escala, teniendo en cuenta la mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y la mayor frecuencia de enfermedad concomitante o terapia con otra droga.

Efectos sobre la habilidad para conducir y uso de máquinas:
No hay estudios sobre el efecto sobre la habilidad de conducir

REACCIONES ADVERSAS:

En los ensayos clínicos controlados, los eventos adversos fueron monitoreados en los 161 pacientes que utilizaron TRI-LUMA Crema una vez al día durante un período de tratamiento de 8 semanas. Hubo 102 (63%) pacientes que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento durante estos estudios. En el estudio clínico a largo plazo, de un total de 314 pacientes tratados con TRI-LUMA Crema por al menos 180 días acumulativos, hubo 202 (64%) pacientes que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. No se observó aumento significativo en la severidad o incidencia de los eventos adversos con el uso prolongado de TRI-LUMA Crema comparado con eventos informados durante los estudios clínicos controlados de 8 semanas. Los eventos adversos más frecuentemente informados que fueron observados en los ensayos clínicos controlados y la seguridad a largo plazo fueron eritema, descamación, y ardor, en el lugar de aplicación. El número y los porcentajes de estos eventos fueron marcadamente más bajos en el estudio a largo plazo que en los estudios clínicos controlados. La gran mayoría de estos eventos fueron de severidad leve a moderada.
Los eventos adversos informados por al menos el 1% de los pacientes y juzgados por los investigadores que estaban razonablemente relacionados con el tratamiento con TRI-LUMA® Crema de los estudios clínicos controlados y del estudio a largo plazo se resumen (en orden decreciente de frecuencia).

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

Incidencia y Frecuencia de Eventos Adversos relacionados al Tratamiento con TRI-LUMA Crema en al menos el 1% o más de los Pacientes (N=161)	
Evento Adverso	**Número (%) de Pacientes**
Eritema	66 (41%)
Descamación	61 (38%)
Ardor	29 (18%)
Sequedad	23 (14%)
Prurito	18 (11%)
Acné	8 (5%)
Parestesia	5 (3%)
Telangiectasia	5 (3%)
Hiperestesia	3 (2%)
Cambios pigmentarios	3 (2%)
Irritación	3 (2%)
Pápulas	2 (1%)
Rash de tipo acneico	1 (1%)
Rosácea	1 (1%)
Boca seca	1 (1%)
Rash	1 (1%)
Vesículas	1 (1%)

En un estudio abierto de seguridad a largo plazo, los pacientes que tuvieron tratamiento acumulativo del melasma con TRI-LUMA Crema durante 6 meses mostraron un patrón similar de eventos adversos que en los estudios de 8 semanas.

Resumen de los Eventos Adversos Más Comunes Relacionados con el Tratamiento (TRAE, *Treatment-Related Adverse Events*)[a] Estudio 29		
	Número (%) de Pacientes	
	Grupo de Tratamiento	
	TRI-LUMA®	
Término Preferido	**Todos los Pacientes (N=569)**	**Pacientes con al menos 180 Días Acumulativos de TRI-LUMA® Días de Tratamiento (N=314)**
Número total de TRAE[a]	326 (57.29)	202 (64.33)
Eritema en el lugar de aplicación	166 (29.17)	105 (33.44)
Descamación en el lugar de aplicación	145 (25.48)	91 (28.98)
Ssequedad en el lugar de aplicación	46 (8.08)	27 (8.60)
Ardor en el lugar de aplicación	38 (6.68)	25 (7.96)
Inflamación en el Lugar de aplicación	31 (5.45)	24 (7.64)
Reacción "nos" (no especificada de otra manera) en el lugar de aplicación	31 (5.45)	17 (5.41)
Rrash en el lugar de aplicación	30 (5.27)	18 (5.73)
Prurito en el lugar de	24 (4.22)	18 (5.73)

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A.

aplicación		
Cambios de pigmentación en el lugar de aplicación	23 (4.04)	18 (5.73)

[a] Definido como "probablemente" o "posiblemente" relacionado con el medicamento de estudio

La severidad, incidencia y tipo de eventos adversos experimentados en 6 meses de uso acumulativo no fueron significativamente diferentes a los eventos informados por todos los pacientes.

La incidencia de los cambios de pigmentación en el lugar de aplicación que ocurrieron en ambos estudios de seguridad a largo plazo y controlado incluyeron 11 ocurrencias de hipopigmentación y 18 ocurrencias de hiperpigmentación en 27 pacientes.

Las siguientes reacciones adversas locales se han informado de manera no frecuente con corticosteroides tópicos. Pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de vendajes oclusivos, especialmente con corticosteroides más potentes. Estas reacciones se enumeran en un orden decreciente aproximado de ocurrencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías, y miliaria.

TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona, que puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual azul-negruzco de la piel, cuya ocurrencia provoca la discontinuación de la terapia.

Se ha informado la hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar el potencial de sensibilización en 221 voluntarios sanos, tres voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.

SOBREDOSIS

TRI-LUMA es solo para uso externo.

Un número limitado de casos de sobredosis se reportaron desde el lanzamiento de TRI-LUMA Crema. La mayoría de los eventos adversos fueron desordenes de la piel que fueron compatibles con el perfil de seguridad de TRI-LUMA. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado de vaciamiento gástrico y la atención en el hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 / 4658-7777-

FARMACOCINÉTICA:

Se encontró que la absorción percutánea de la tretinoína sin metabolizar, hidroquinona y acetonida de fluocinolona en el sistema circulatorio de dos grupos de voluntarios sanos (número total = 59) fue mínima luego de 8 semanas de aplicación diaria de 1 gramo (Grupo 1, n= 45) o de 6 gramos (Grupo 2, n=14) de TRI-LUMA Crema.

Para tretinoína, las concentraciones cuantificables en plasma fueron obtenidas en el 57,78% (26 de 45) del Grupo I y en el 57,14 % (8 de 14) de personas del Grupo II . La exposición a la tretinoína según fue reflejada por los valores C_{max} fluctuaron entre 2.01 y 5.34 ng/ml (Grupo I) y entre 2.0 y 4.99 ng/ml (Grupo II). De esta manera, la aplicación diaria de TRI-LUMA crema produjo un mínimo incremento de los niveles endógenos normales de tretinoína.

Los niveles circulantes de tretinoína representan solamente una porción del total de retinoides asociados a la tretinoína, incluyendo metabolitos de tretinoína y los retenidos en los tejidos periféricos. Así, cualquier incremento en los niveles circulantes de tretinoína causaría un

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

aumento proporcional en estas otras localizaciones / especies debido a la naturaleza fija de estas relaciones.

Para hidroquinona las concentraciones cuantificables en plasma fueron obtenidas en un 18% (8 de 44) de personas del Grupo I . La exposición a hidroquinona, según fue reflejada por los valores C_{max}, variaron entre 25.55 y 86.52 ng/ml. Todas las personas del Grupo II (dosis de 6 g) tuvieron concentraciones de hidroquinona post-dosis en plasma por debajo del límite de cuantificación.
Para acetonida de fluocinolona, las personas de los Grupos I y II tuvieron concentraciones post-dosis en plasma por debajo del límite de cuantificación.

PRESENTACIÓN:
TRI-LUMA Crema se presenta en tubos de aluminio conteniendo 15 g de crema.

CONSERVACIÓN:
Mantener el envase herméticamente cerrado. Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.
No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Hill Dermaceutical , Inc., 2650 South Mellonville Avenue, Sanford, FL 32773 USA.

Argentina : Importado y Distribuido por : GALDERMA Argentina S.A, Ruta 9 Km 37.5 calle Mozart S / N, Centro Industrial Garín, Garín, Bs. As. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N ° 50.371 Dirección técnica : María Eugenia Schiatti – Farmacéutica .
Uruguay: Uso tópico dérmico

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-89969285-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 3 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-82419059 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.03 08:23:36 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.03 08:23:36 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

TRI-LUMA
FLUOCINOLONA ACETONIDA, HIDROQUINONA, TRETINOÍNA

Crema - Uso tópico

Industria Estadounidense Venta bajo receta

FORMULA:

Cada 100 g contiene:

Fluocinolona acetonida 0.01 g, Hidroquinona 4.0 g, Tretinoína 0.05 g

Excipientes: Butilhidroxitolueno 0.04 g, Alcohol cetílico 4 g, Ácido cítrico 0.05 g, Glicerina 4 g, Silicato de magnesio y aluminio 3 g , Metil gluceth-10 5 g , Metilparabeno 0.18 g , Estearato de Glicerilo y Estearato de PEG-100 3.50 g, Propilparabeno 0.02 g , Metabisulfito de sodio 0.20 g , Acido esteárico 3 g , Alcohol estearílico 4 g , Agua purificada 68.95 g .

¿Qué es TRI-LUMA Crema?

TRI-LUMA Crema es un medicamento con tres componentes activos. TRI-LUMA se aplica sobre el rostro para tratar una patología de la piel denominada melasma. El melasma consiste en manchas oscuras (hiperpigmentadas) en la piel del rostro, especiamente en las mejillas y la frente. Esta patología normalmente se desarrolla con cambios hormonales y con exposición solar.

TRI-LUMA Crema está indicado para el tratamiento a corto plazo e intermitente a largo plazo del melasma facial moderado a severo. Para tratar el melasma también es necesario que el paciente evite la exposición solar y/o que deje de usar métodos anticonceptivos que involucren hormonas.

¿Cómo debo usar TRI-LUMA Crema?

TRI-Luma Crema deberá ser usado según indicación médica.

Los siguientes pasos le serán de ayuda para usar la medicación correctamente:

- Lave abundantemente su rostro con un limpiador suave. Aplique el limpiador con los dedos únicamente (no utilice paños o esponjas). Enjuague y seque su piel.
- Aplique TRI-LUMA Crema por la noche, al menos 30 minutos antes de acostarse.
- Coloque una pequeña cantidad de TRI-LUMA sobre la yema de su dedo y aplíquela sobre las manchas, incluyendo aproximadamente 1 cm de piel normal alrededor del área afectada. Luego de un cierto tiempo de uso del medicamento, Ud. notará que necesita menor cantidad del mismo para cubrir el área afectada.
- Aplique el medicamento con un masaje suave y uniforme en la piel. El medicamento debe tornarse invisible casi inmediatamente después de la aplicación. Si aún puede verlo, significa que ha aplicado más cantidad de la necesaria.
- Mantenga el medicamento alejado de las fosas nasales, boca, ojos y heridas abiertas. Cuando aplique el producto, no debe esparcirse cerca de dichas áreas.
- No use mayor cantidad de TRI-LUMA Crema ni la aplique con mayor frecuencia que lo recomendado por su médico.
  La aplicación excesiva de TRI-LUMA Crema puede irritar su piel además de desperdiciar el medicamento, y no le dará resultados mejores ni más rápidos.
- No cubra el área tratada con nada después de la aplicación de TRI-LUMA Crema.
- Si su piel se irrita demasiado, interrumpa el uso de TRI-LUMA Crema y consulte a su médico.
- Para evitar la sequedad de la piel, se recomienda usar un humectante por la mañana después de lavar su rostro.
- También se pueden usar humectantes y cosméticos durante el día.

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

Use un protector solar con un Factor de Protección Solar mínimo de 30 y un sombrero de ala ancha, para evitar que el sol le dé en el rostro. Sólo con una pequeña cantidad de luz solar la condición del melasma empeora. El melasma puede empeorar aún cuando no se tome sol.

Únicamente su médico conoce cuáles otros medicamentos le serán de ayuda durante su tratamiento, y se los recomendará de ser necesario. No use ningún otro medicamento a menos que su médico lo apruebe.

Si se quema con el sol, interrumpa el tratamiento con TRI-LUMA Crema hasta que la quemadura haya desaparecido.
Al finalizar el tratamiento con TRI-LUMA Crema, continúe protegiendo su piel de la luz solar.

¿Quiénes no deben usar TRI-LUMA Crema?
Ud. no debe usar TRI-LUMA Crema si es alérgico al medicamento o a cualquiera de sus componentes o si esta embarazada o planea un embarazo.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema?
La luz solar o ultravioleta. Demasiada luz solar natural o artificial (lámparas solares) puede provocar quemaduras. Las manchas oscuras de la piel pueden tornarse aún más oscuras cuando la piel es expuesta a la luz solar. No es necesario tener una quemadura solar para empeorar su melasma.

El uso de TRI-LUMA tornará su piel más sensible a las quemaduras solares y otros efectos no deseados provocados por el sol. Proteja su piel de la luz natural lo máximo que sea posible para evitar tanto que se oscurezcan aún más sus manchas como que se formen otras nuevas. Es muy importante que tanto las mujeres que consumen píldoras anticonceptivas como aquellas bajo tratamiento de reemplazo hormonal se mantengan alejadas del sol, así como los pacientes que hayan tenido manchas oscuras en el pasado.

Use un efectivo protector solar cada vez que se encuentre al aire libre, aún en días nublados. El protector solar debe tener un factor de protección solar por lo menos 30. Use el protector solar en las áreas de la piel que se exponen regularmente a la luz solar, como rostro y manos. De ser posible, proteja el área tratada de la exposición a la luz solar.

Si usted pasa demasiado tiempo al aire libre, consulte con su médico qué factor de protección solar le proporcionará la protección necesaria. Use vestimenta protectora, incluyendo sombrero.

No se exponga a lámparas solares cuando use TRI-LUMA Crema.

Frío y calor. El frío y el calor tienden a irritar o resecar la piel normal. La piel tratada con TRI-LUMA Crema es más sensible a reaccionar al calor y el frío. Su médico puede recomendarle cómo tratar su melasma bajo estas condiciones.

Otros productos y medicamentos para la piel. Evite los productos que pueden resecar o irritar su piel, como jabones y limpiadores abrasivos o secantes, astringentes (como productos que contienen alcohol), jabones que contienen fragancias, alcohol o limón, jabones y shampúes medicinales y productos para la permanente de cabellos. No use ninguna otro medicamento concomitantemente con TRI-LUMA Crema a menos que haya consultado con su médico. Los medicamentos o productos que haya usado en el pasado, pueden causar enrojecimiento o peeling si son usados con TRI-LUMA.

¿Qué debo consultar a mi médico antes de usar TRI-LUMA?
Si Ud. está embarazada, piensa que está embarazada, planea quedar embarazada o está en período de lactancia, suspenda el tratamiento e informe de inmediato a su médico. Su médico decidirá junto con Ud. si los beneficios de usar TRI-LUMA Crema son mayores que los riesgos.
De ser posible, demore el tratamiento con TRI-LUMA crema hasta después del nacimiento del bebé.

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

Informe a su médico acerca de todos los otros medicamentos y productos para la piel que usa, incluyendo productos de venta bajo receta y venta libre, cosméticos y suplementos dietarios. Pueden sensibilizar su piel a la luz solar.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRI-LUMA Crema?
Muy pocos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas severas con el uso de TRI-LUMA, entre los cuales se incluyen los pacientes alérgicos a sulfitos.

Durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema, usted puede experimentar en su piel enrojecimiento leve a moderado, peeling, ardor, sequedad o prurito.

TRI-LUMA Crema contiene un corticosteroide como uno de sus componentes activos. Los siguientes efectos secundarios han sido reportados con la aplicación de corticosteroides sobre la piel: picazón, irritación, sequedad, infección de los folículos pilosos, acné, cambio en el color de la piel, inflamación alrededor de la boca, reacción alérgica de la piel, afinamiento de la piel, estrías y problemas de sudor.

Interrumpa el tratamiento con TRI-LUMA Crema y consulte a su médico si se presenta:

- Irritación continua o severa, supuración, ampollas, escamas, costras.
- Ardor o inflamación severa de la piel
- Irritación de los ojos, nariz y boca.

Algunos pacientes bajo tratamiento con TRI-LUMA Crema desarrollaron manchas oscuras en la piel (hiperpigmentación), picazón, sensibilidad aumentada de la piel, rash, acné, protuberancias, enrojecimiento, ampollas, telangiectasias (vasos sanguíneos o delgadas líneas rojas que se ven a través de la piel).

Si Ud. está preocupado acerca de cómo reacciona su piel al medicamento, consulte a su médico.

Información General sobre productos de venta bajo receta
A veces, los medicamentos son recetados para patologías que no están incluidas en el folleto con información para el paciente. No use TRI-LUMA para una patología para la cual no fue prescripto. No le proporcione TRI-LUMA a otras personas, aunque presenten sus mismos síntomas . Puede perjudicarlos.

Este folleto resume la información más importante sobre TRI-LUMA. Si desea obtener más información, consulte con su médico.

PRESENTACIÓN:
TRI-LUMA Crema se presenta en tubos de aluminio conteniendo 15 g de crema.

CONSERVACIÓN:
Mantener el envase herméticamente cerrado. Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.
No congelar.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Hill Dermaceutical , Inc., 2650 South Mellonville Avenue, Sanford, FL 32773 USA.
Argentina : Importado y Distribuido por : GALDERMA Argentina S.A, Ruta 9 Km 37.5 calle Mozart S / N, Centro Industrial Garín, Garín, Bs. As. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N ° 50.371. Dirección técnica: María Eugenia Schiatti – Farmacéutica .
Uruguay: Uso tópico dérmico

SCHIATTI MARIA EUGENIA
DIRECTORA TECNICA Y APODERADA
GALDERMA ARGENTINA S.A

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-89969190-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 3 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-82419059 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.03 08:23:17 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.03 08:23:18 -03:00