



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 9693

BUENOS AIRES, 30 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006613-16-1 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 prospectos e información para el paciente para el producto DIFFERIN / ADAPALENO, forma farmacéutica y concentración: GEL - CREMA, ADAPALENO 0,1%, autorizado por el Certificado N° 44.863.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 105 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

VP
M



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9 6 9 3

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 70 a 73, fojas 77 a 80, fojas 84 a 87, desglosándose fojas 70 a 73; e información para el paciente fojas 74 a 76, fojas 81 a 83, fojas 88 a 90, desglosándose fojas 74 a 76, para la Especialidad Medicinal denominada DIFFERIN / ADAPALENO, forma farmacéutica y concentración: GEL - CREMA, ADAPALENO 0,1%, propiedad de la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.863 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

UP
M



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

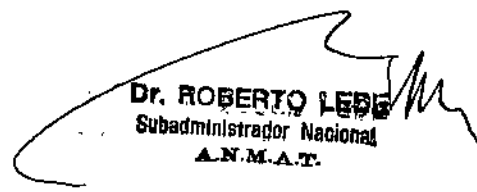
DISPOSICIÓN N° 9693

disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006613-16-1

DISPOSICIÓN N° 9693

mel


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
M

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Industria Francesa

Venta Bajo Receta

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

DIFFERIN®
ADAPALENO 0,1%
Gel tópico - Crema tópica

96
30 AGO 2016

FORMULA:

Gel:

Cada 100 g contiene: Adapaleno 0,10 g. Excipientes: Carbomer 940 1,10 g, Propilenglicol 4,00 g, Poloxamer 182 0,20 g, Edetato Disódico 0,10 g, Metilparahidroxibenzoato 0,10 g, Fenoxietanol 0,25 g, Hidróxido de Sodio c.s.p.PH, Agua purificada c.s.p. 100,00 g

Crema:

Cada 100 g contiene: Adapaleno 0,10 g. Excipientes: Carbomer 934 P 0,45 g, Sesquiestearato de PEG-20 metil glucosa 3,50 g, Glicerina 3,00 g, Escualeno natural 6,00 g, Metilparahidroxibenzoato 0,20 g, Propilparahidroxibenzoato 0,10g, Edetato disódico 0,10 g, Sesquiestearato de metil glucosa 3,50 g, Fenoxietanol 0,50 g, Ciclometicona 13,00 g, Hidróxido de sodio c.s., Agua purificada c.s.p. 100,00 g

INDICACIONES

Los productos **DIFFERIN®** están indicados para el tratamiento cutáneo del acné vulgar en cara, pecho y espalda cuando predominan comedones, pápulas y pústulas.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: D10AD03

El adapaleno es un derivado del ácido naftoico, químicamente estable, con actividad tipo retinoide. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que el adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. La evidencia actual sugiere que el adapaleno tópico actúa en la normalización de la diferenciación de las células del epitelio folicular, que se traduce en una disminución de la formación de micro comedones. El adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas y quimiocinéticas de los leucocitos polimorfonucleares en modelos de ensayo *in vitro*. También inhibe el metabolismo del ácido araquidónico para mediadores antiinflamatorios. Los estudios *in vitro* demostraron inhibición de los factores AP-1 e inhibición de la expresión de los receptores toll-like 2 (TLR2). Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células es reducido por el adapaleno.

M

**Propiedades farmacocinéticas:**

El adapaleno es absorbido débilmente por la piel humana: en los estudios clínicos no se encontraron niveles plasmáticos de adapaleno posibles de medir tras la aplicación cutánea crónica en grandes áreas de piel con acné, con una sensibilidad analítica de $0,15 \text{ ng.ml}^{-1}$. Tras la administración de adapaleno - (C^{14}) - en ratas (IV, IP, oral y cutánea), conejos (IV, oral y cutánea) y perros (IV y oral), la radioactividad estaba distribuida en diversos tejidos; los niveles más altos en el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios. Aparentemente, el metabolismo en los animales ocurre principalmente por o-demetilación, hidroxilación y conjugación y su excreción se presenta principalmente por vía biliar.

9693

Datos de seguridad preclínicos

En estudios realizados en animales, el adapaleno ha sido bien tolerado en aplicación cutánea durante períodos de hasta 6 meses en conejos y de hasta 2 años en ratones. Los síntomas más importantes de toxicidad encontrados en todas las especies animales por vía oral fueron relacionados con un síndrome de hipervitaminosis A e incluyeron disolución de los huesos, fosfatasa alcalina aumentada y anemia leve. Dosis elevadas de adapaleno oral no produjeron efectos adversos neurológicos, cardiovasculares o respiratorios en animales. El adapaleno no es mutagénico. Los estudios a lo largo de toda la vida fueron completados en ratones con dosis cutáneas de 0,6; 2 y $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ en ratas con dosis orales de 0,15; 0,5 y $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. El único hallazgo encontrado fue un aumento estadísticamente significativo de feocromocitomas benignos en la medula adrenal en ratas machos que recibieron adapaleno $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. Estos cambios probablemente no son relevantes para el uso cutáneo de adapaleno.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES

Si ocurre una reacción sugiriendo sensibilidad o irritación severa, el uso de esta medicación debería ser discontinuado. Si el grado de irritación local lo justifica, los pacientes deberán utilizar la medicación en forma menos frecuente o discontinuarla temporaria o completamente.

Una aplicación diaria podría ser reanudada si el paciente es capaz de tolerar el tratamiento. Se debe evitar el contacto del producto con los ojos, boca, ángulos de la nariz o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua tibia. El producto no se debe aplicar en la piel lesionada (cortes o abrasiones) quemada por el sol o eccematosa. Tampoco se debe utilizar en pacientes con acné grave en áreas extensas de la piel.

La exposición al sol y a las lámparas ultravioletas debe ser minimizada durante el uso de adapaleno. Se recomienda el uso de protector solar y ropas protectoras cuando no se pueda evitar la exposición.

El metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato pueden provocar reacciones alérgicas. El propilenglicol puede ser irritante para la piel.

Interacciones con otros medicamentos

No se conocen interacciones por el uso simultáneo de los productos **DIFFERIN®** con otros medicamentos cutáneos. Sin embargo, otros retinoides o drogas con un mecanismo de

M



acción similar, no deberían utilizarse en forma simultánea con el adapaleno. El adapaleno es absorbido débilmente por la piel, y es improbable que se produzca interacción con otros medicamentos sistémicos. Los productos **DIFFERIN®** poseen un potencial de irritación local leve y por tal motivo es posible que el uso simultáneo de productos fuertemente deshidratantes, astringentes o abrasivos produzcan efectos irritantes adicionales. No obstante, pueden realizarse tratamientos cutáneos antiacné con eritromicina (hasta un 4%), con un gel acuoso de peróxido de benzoílo hasta un 10% o solución de clindamicina (hasta un 1%), ya que no existe una degradación recíproca, ni una irritación acumulativa. Se aplicarán en horarios bien diferenciados.

Embarazo

Los estudios en animales por vía oral han demostrado toxicidad reproductiva cuando fué administrado en dosis elevadas. La experiencia clínica de adapaleno tópico durante el embarazo es limitada, pero los datos disponibles no indican efectos dañinos en el embarazo o al feto expuesto durante la fase inicial del embarazo. Debido a que los datos disponibles son limitados y es posible que el adapaleno sea absorbido a través de la piel, el producto no deberá ser usado en el embarazo. Si hay sospecha de embarazo, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Lactancia

No se conoce si esta droga es excretada en la leche materna. No se prevén efectos en los niños lactantes, ya que la exposición sistémica al adapaleno en la mujer lactante es insignificante. Para evitar el contacto con el niño, los productos **DIFFERIN®** no deben ser aplicados sobre el pecho durante el periodo de lactancia

EFECTOS SECUNDARIOS

DIFFERIN® puede presentar los siguientes efectos adversos:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Afección de la piel y tejido subcutáneo	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Piel seca, irritación de la piel, sensación de ardor en piel, eritema
	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Dermatitis de contacto, molestias en la piel, quemadura solar, prurito, exfoliación de la piel, acné.
	Desconocida*	Dermatitis alérgica (Dermatitis alérgica de contacto), dolor en la piel, hinchazón de piel, irritación palpebral, eritema del párpado, prurito en el párpado, hinchazón del párpado.

* Datos de relevamiento post venta

POSOLOGIA

DIFFERIN® gel / **DIFFERIN®** crema: Aplicar el producto en el área afectada con acné una vez al día, por la noche antes de acostarse. Lave y seque bien la piel. Aplique una capa delgada del producto, evitando los ojos, labios, membranas mucosas y ángulos de la nariz (véanse Precauciones). Asegurar que las zonas estén secas antes de la aplicación. Por lo general, los primeros síntomas de mejoría aparecen al cabo de 4 a 8 semanas de tratamiento y se puede notar una mejora adicional después de 3 meses de tratamiento.

La seguridad cutánea de **DIFFERIN®** fue demostrada en un periodo de 6 meses.

M

[Handwritten signature]

ORIGINAL



Si los pacientes usan cosméticos, éstos deberán ser no comedogénicos y no astringentes.

La seguridad y eficacia de los productos *DIFFERIN*® no ha sido estudiada en niños menores de 12 años de edad.

SOBREDOSIS

Estos productos están prescritos exclusivamente para uso cutáneo y no deben ser administrados por vía oral.

Si el medicamento es aplicado en forma excesiva, no produce una respuesta terapéutica mejor o más rápida pero sí puede provocar enrojecimiento, descamación y molestias en la piel.

Los productos *DIFFERIN*® son solo para uso externo. La dosis oral aguda que produce efectos tóxicos en ratones y ratas es mayor a los 10g/kg. No obstante, en caso de ingestión accidental, a menos que la cantidad ingerida sea pequeña, 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 Gutiérrez: (011) 4962- 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES:

Disponible en pomos conteniendo:

Crema: 5g, 30g y 45g

Gel: 5g, 15g, 25g, 30 g y 45g

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Francia por:

Laboratoires Galderma. ZI de Montdésir, 74540 Alby-Sur-Cheran, Francia.

Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Garín. Prov. De Buenos Aires. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 44.863. Dirección Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica

Fecha de última revisión: ___/___/___

Uruguay: Uso tópico dérmico.

M

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DIFFERIN®
ADAPALENO 0,1%
Gel tópico - Crema tópica



Industria Francesa

Venta Bajo Receta

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICION Y PRESENTACION:

Cada 100 gramos de gel o crema contiene:

Adapaleno.....0,10 g
Excipientes c.s.

Disponible en pomos conteniendo:

Crema: 5g, 30g y 45g

Gel: 5g, 15g, 25g, 30 g y 45g

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

INDICACION:

Tratamiento cutáneo del acné vulgaris.

CLASIFICACION:

Antiacnéico.

ADVERTENCIAS:

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica.

-Este producto es exclusivamente de uso tópico, no ingerir.

-Durante las primeras semanas puede ocurrir una aparente exacerbación del acné, no discontinuar la terapia sin indicación médica.

CONTRAINDICACIONES:

No usar en:

M

ORIGINAL

- Hipersensibilidad al principio activo.

- Embarazo

9 6 9 3



INTERACCIONES:

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando, incluyendo aquellos que usted ha adquirido sin receta. Se han descrito interacciones con los siguientes productos:

-Productos cosméticos desecantes, astringentes o exfoliantes u otros medicamentos para el acné no deben usarse conjuntamente con este producto pues puede producirse irritación adicional.

-Si por indicación expresa del médico es necesario realizar tratamiento conjunto con otros medicamentos tales como solución de eritromicina (en concentraciones hasta un 4%), geles de peróxido de benzoilo (hasta un 10%) o solución de clindamicina (hasta un 1%), se aplicarán en horarios bien diferenciados.

REACCIONES ADVERSAS:

Si usted presenta alguna de las siguientes reacciones adversas mientras esté en tratamiento con este producto, consulte a su médico. Reacciones comunes: piel seca, irritación de la piel, sensación de ardor en la piel, eritema (enrojecimiento). Reacciones poco comunes: dermatitis de contacto, molestias en la piel, quemadura solar, prurito, exfoliación de la piel, acné.

PRECAUCIONES:

No aplicar si la piel presenta lesiones como heridas, eczemas, quemadura solar.

-Evitar el contacto del producto con los ojos, párpados, nariz, boca y otras membranas mucosas. En caso de contacto accidental con estas zonas realizar un lavado cuidadoso con agua tibia.

-Evitar la exposición al sol mientras dure el tratamiento o reducirla al mínimo (por ej. uso de sombrero, pantalla solar), y adaptar la aplicación del medicamento.

Embarazo: el producto no se debe usar durante el embarazo. Informe a su médico si Ud. queda embarazada durante el tratamiento.

Lactancia

Para evitar el contacto con el niño, los productos DIFFERIN no deben ser aplicados sobre el pecho durante el periodo de lactancia

DOSIS:

La que su médico le indique.

M

ORIGINAL

MODO DE EMPLEO:

Aplicar una delgada capa de gel o crema, sobre la piel limpia y seca, de preferencia por la noche, evitando los ojos, labios, membranas mucosas y nariz



No se aplique una dosis doble la siguiente vez para corregir una dosis olvidada. Retome su plan de tratamiento habitual. Si saltea varias dosis, dígaselo al médico.

SOBREDOSIS:

Si el medicamento es aplicado en forma excesiva, no se obtendrán mejores resultados ni más rápidos, sino por el contrario, pueden llegar a desarrollarse los siguientes efectos: marcado enrojecimiento de la zona tratada, descamación de la piel o molestias en la piel.

9693

En caso de ingestión accidental acudir al servicio asistencial más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Este producto es de color blanco, no usar si presenta un aspecto o coloración diferente. Mantener en su envase original, a menos de 25°C. No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA. NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

PRESENTACIONES:

Disponible en pomos conteniendo:

Crema: 5g, 30g y 45g

Gel: 5g, 15g, 25g, 30 g y 45g de gel o crema.

Elaborado en Francia por: Laboratoires Galderma. ZI de Montdésir, 74540 Alby-Sur-Cheran, Francia.

Importado y Distribuido por:

Argentina:

Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Garín.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 44.863

Dirección Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica

Fecha de última revisión: ___/___/___

SCHIATTI MARÍA EUGENIA
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

M