



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

DISPOSICIÓN N° **7242**

BUENOS AIRES, 28 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014828-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 7 242

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN N° 7 242

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DONIQ DUO y nombre/s genérico/s ADAPALENO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **7 242**

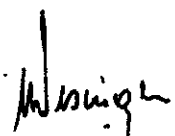
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-014828-12-5

DISPOSICIÓN N°: **7 242**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7 2 4 2

Nombre comercial: DONIQ DUO.

Nombre/s genérico/s: ADAPALENO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CUBA 2760 CABA - CORONEL MENDEZ 440, WILDE,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: GEL DERMICO.

Nombre Comercial: DONIQ DUO.

Clasificación ATC: D10A.

Indicación/es autorizada/s: Indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años.

Concentración/es: 2.5 g de PEROXIDO DE BENZOILO, 0.1 g de ADAPALENE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEROXIDO DE BENZOILO 2.5 g, ADAPALENE 0.1 g.

Excipientes: PROPILENGLICOL 8 g, ALCOHOL ETILICO 30 g, METILPARABENO



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

0.1 g, TRIETANOLAMINA C.S.P. AJUSTAR pH, EDTA 0.05 g, POLOXAMER 0.5 g,
CARBOMER 1 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 g.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: POMO LAMINADO BLANCO DE PE - ALU - PE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 40 y 45 GRAMOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 40 y 45
GRAMOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7 242**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

7 24 2

Dr. **OTTO H. COORSINGHER**
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A0S
Planta: Caba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4783-2625
laboratorios@raymos.com

7.24.2



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

DONIQ DUO®
ADAPALENE - PERÓXIDO DE BENZOILO
Gel dérmico

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 g de gel contiene:

Adapalene 0,1 g; Peróxido de benzóilo 2,5 g.

Excipientes: Alcohol etílico, Propilenglicol, Poloxamer, Carbomer, EDTA, Metilparabeno, Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiacnéico de uso tópico.

Código ATC: D10A.

INDICACIONES

Tratamiento cutáneo del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Adapalene:

Adapalene se une a los receptores nucleares de ácido retinoico específicos pero no se une al receptor de la proteína citosólica. Los estudios sobre el perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que Adapalene es un modulador de la diferenciación celular, queratinización y de los procesos inflamatorios. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos relacionados con el mecanismo de acción para el tratamiento del acné es desconocida.

Peróxido de benzóilo:

Es un agente oxidante con efectos bactericidas y queratolíticos.

Farmacodinamia:

DONIQ DUO® combina dos principios activos, el Adapalene y el Peróxido de Benzóilo, que actúan por mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

La combinación fija de Adapalene y de Peróxido de Benzóilo regula el proceso de diferenciación y queratinización en el canal pilosebáceo, inhibe la proliferación de propionibacterium acnés y disminuye la inflamación. Estas acciones están destinadas a contrarrestar 3 de los 4 factores fisiopatológicos involucrados en el acné.

Este perfil farmacológico fue confirmado durante los ensayos clínicos: estudios en pacientes con acné proporcionaron evidencia clínica que la combinación Adapalene/Peróxido de benzóilo es efectivo en la reducción de lesiones de acné no inflamatorias (micro-comedones, comedones abiertos y cerrados) y de lesiones de acné inflamatorias (pápulas y pústulas).

El nivel de eficacia logrado por esta asociación en el desarrollo clínico fue superior al logrado por los principios activos por separado, utilizados en las mismas concentraciones que en la combinación (gel de Adapalene al 0.1 % y gel de Peróxido de Benzóilo al 2.5 %) indicada consiguiendo o logrando una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se las usa en una combinación de dosis fijas.

Adapalene:

Es un derivado del ácido naftoico químicamente estable, con una actividad similar a la de los retinoides. Estudios del perfil farmacológico y bioquímico demostraron que Adapalene actúa sobre factores fisiopatológicos importantes del desarrollo del acné vulgaris; es un potente modulador de la diferenciación y la queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Eduardo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A05
Plantas: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

224



ORIGINAL

El Adapalene se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico, pero, a diferencia de la tretinoína, no se une a las proteínas receptoras del citosol. La evidencia actual sugiere que el Adapalene tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares, dando como resultado una disminución en la formación de microcomedones. En modelos de ensayos in vitro, Adapalene inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares humanos; también inhibe el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico inducido por mediadores inflamatorios. Estudios in vitro mostraron la inhibición del factor AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores tipo Toll 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células es modificado por el Adapalene.

Peróxido de Benzol:

Se ha demostrado que el Peróxido de Benzol tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, de manera particular contra el P. acnes, que está presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. Además, el Peróxido de Benzol ha demostrado poseer acciones exfoliativas y queratolíticas, ambas beneficiosas para el tratamiento del acné. También es sebostático, contrarrestando la producción excesiva de sebo asociada con el acné. La presencia de ambos principios activos en un producto es más conveniente y asegura el cumplimiento del paciente.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de DONIQ DUO® son similares al perfil farmacocinético del gel de Adapalene al 0.1 % solo.

En un estudio farmacocinético de 30 días de exposición a la combinación Adapalene/Peróxido de Benzol o al gel de Adapalene al 0,1 % conducido en pacientes con acné bajo condiciones maximizadas (con la aplicación de 2 g de gel por día), el Adapalene no fue cuantificable en la mayoría de las muestras plasmáticas (límite de cuantificación de 0.1 ng/ml).

Se midieron niveles bajos de Adapalene (C_{max} entre 0.1 y 0.2 ng/ml), en dos muestras de sangre tomadas de sujetos tratados con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzol. El AUC 0,24 hs más alto de Adapalene determinados en el grupo tratado con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzol fue de 1.99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en estudios farmacocinéticos clínicos previos cuando se evaluaron varias formulaciones de Adapalene al 0.1 % donde la exposición sistémica de Adapalene fue consistentemente baja.

La penetración percutánea de Peróxido de Benzol es muy baja: cuando se lo aplica sobre la piel, se transforma totalmente en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN/MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso tópico solamente. Debe evitarse el contacto de DONIQ DUO® con los ojos, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en los ojos, enjuagar inmediatamente con agua tibia.

DONIQDUO® se debe aplicar sobre todas las áreas afectadas por acné una vez por día a la noche sobre una piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos y los labios (ver Precauciones y Advertencias).

DONIQ DUO® es un tratamiento de primera línea de acné vulgaris. El médico determinará la duración del tratamiento en base a la condición clínica del paciente. Los signos tempranos de mejoría clínica generalmente aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Niños y neonatos: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de DONIQ DUO® en neonatos y niños menores a los 9 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

DONIQ DUO® no debe ser aplicado sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones) o sobre la piel eczematosa. Como con otros retinoides, el uso de cera depilatoria deberá evitarse sobre la piel tratada con DONIQ DUO®.

En caso de reacciones que sugieran sensibilidad a algún componente de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de DONIQ DUO®.

Se realizaron estudios que demostraron que DONIQ DUO® no es fototóxico, no provoca fotosensibilización. No obstante, se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV. Los pacientes con altos niveles de exposición al sol y en aquellos con sensibilidad inherente al sol

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janetto
Abogado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C142BADS
Planta: Cuba 2760 C142BAET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825
laboratorios@raymos.com

7242



ORIGINAL

deberán tener especial precaución usando pantallas solares y vestimenta de protección (por ej. sombrero). El clima extremo, tales como viento o frío, puede causar irritación en pacientes bajo tratamiento con DONIQ DUO®.

DONIQ DUO® no debe estar en contacto con géneros teñidos ya que puede producirse blanqueamiento y decoloración.

Reacciones cutáneas locales: con el uso de DONIQ DUO® puede experimentarse eritema, descamación de la piel, sequedad y picazón/ardor. Estos síntomas pueden ocurrir durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, y mayoritariamente son de intensidad leve a moderada y por lo general tienden a disminuir con el uso de la medicación. También puede aparecer dermatitis de contacto o alérgica. Dependiendo de la severidad de estos síntomas, el médico tratante puede indicar al paciente la aplicación de humectantes no comedogénicos, reducir la frecuencia de las aplicaciones (por ej. día por medio); suspender su uso en forma temporaria o discontinuar su uso por completo.

Evitar el uso concomitante con otros productos tópicos potencialmente irritantes (medicamentos o jabones abrasivos y/o de limpieza, jabones y cosméticos que tienen fuerte efecto de secar la piel y productos con altas concentraciones de alcohol, astringentes, especias o esencias).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Adapalene: los estudios de carcinogenicidad con Adapalene se han llevado a cabo en ratones con dosis tópicas de 0,4; 1,3 y 4,0 mg/kg/día y en ratas con dosis orales de 0,15; 0,5 y 1,5 mg/kg/día. Estas dosis son equivalentes a 3 veces (ratones) y 2 veces (ratas) a la dosis diaria máxima recomendada en humanos. En el estudio por vía oral se observó una mayor incidencia de lesiones benignas y malignas, como feocromocitomas en las médulas suprarrenales de las ratas macho. Ningún estudio de fotocarcinogénesis se ha llevado a cabo. Los estudios en animales han demostrado un aumento del riesgo de neoplasias en la piel con el uso de drogas farmacológicamente similares (retinoides), ya sea cuando se expone a irradiación UV en el laboratorio o a la luz solar. Adapalene no mostró efectos mutagénicos o genotóxicos in vitro (test de Ames, ensayo en células de ovario de hámster chino, ensayo de linfoma de ratón CT) e in vivo (prueba de micronúcleos de ratón). Estudios de la función reproductiva y de fertilidad realizados en ratas, a las cuales se les administraron dosis orales de Adapalene de hasta 20 mg/kg/día (una dosis equivalente a 26 veces la dosis diaria máxima recomendada), no mostraron efectos sobre el comportamiento reproductivo o la fertilidad de las ratas macho o hembra.

Peróxido de Benzilo: los datos obtenidos de diversos estudios realizados con una raza de ratones, altamente susceptibles de desarrollar cáncer, sugieren que el Peróxido de Benzilo actúa como un promotor de tumores. Se desconoce la implicancia clínica de estos hallazgos en seres humanos. No se ha comprobado si Peróxido de Benzilo sea mutagénico (test de Ames), y no existe información publicada que indique que el peróxido de benzilo deteriore o perjudique la fertilidad.

Embarazo: EMBARAZO CATEGORÍA C.

No se dispone de información acerca de los efectos del Adapalene en mujeres embarazadas, por lo tanto el producto no deberá ser usado en el embarazo.

Si hay sospecha de embarazo, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Adapalene produce efectos teratogénicos por vía oral en ratas y conejos (a dosis de =25 mg/kg). En dosis cutáneas hasta 200 veces la dosis terapéutica, produciendo niveles en plasma de Adapalene de por lo menos 35 a 120 veces más alta que los niveles en plasma demostrado en dosis terapéutica. En estos niveles en animales, incrementos leves de las cifras en las costillas y vértebras en ratas, demostraron no tener ningún efecto sobre el desarrollo subsiguiente ni sobre la función reproductiva de la descendencia afectada.

Lactancia:

No se han realizado estudios sobre la excreción a la leche materna humana o animal luego de la administración cutánea tópica de DONIQ DUO®. Sin embargo, se conoce que no existen restricciones sobre el empleo de Peróxido de Benzilo durante la lactancia.

Respecto al Adapalene, no existe información suficiente sobre su excreción en la leche humana o animal. Por ese motivo, no se puede excluir el riesgo del lactante. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o de continuar/discontinuar el tratamiento con DONIQ DUO® deberá ser tomada teniendo en consideración el riesgo de amamantar y el beneficio del tratamiento para la madre. Las madres en período de lactancia no deben aplicar DONIQ DUO® sobre el pecho.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2700 C1428AET
 Buenos Aires Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825
 laboratorios@raymos.com

7242



ORIGINAL

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 9 años de edad.

Uso geriátrico: la seguridad y eficacia de Adapalene en pacientes geriátricos, de 65 años o más, no se han establecido.

INTERACCIONES

No se han conducido estudios específicos de interacción de la asociación Adapalene/Peróxido de Benzilo.

Sin embargo, y de acuerdo a la experiencia previa con Adapalene y Peróxido de Benzilo, no existen interacciones conocidas con otros productos medicinales que se pueden emplear en forma cutánea y concurrente con DONIQ DUO®.

No obstante, no se deben emplear en forma concurrente otros retinoides o Peróxido de Benzilo o drogas con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se emplean cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir aún más irritación con DONIQDUO®.

La absorción de Adapalene a través de la piel humana es baja (Ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**), y por lo tanto es poco probable la interacción con productos medicinales sistémicos. No existe evidencia que la eficacia de drogas orales tales como los anticonceptivos y antibióticos esté influenciada por el uso cutáneo de productos medicinales que contienen Adapalene.

La penetración cutánea de Peróxido de Benzilo en la piel es baja y la sustancia medicinal es metabolizada en su totalidad a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurra una interacción potencial del ácido benzoico con productos medicinales sistémicos.

No usar este producto dentro o cerca de los ojos o sobre las membranas mucosas.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos fueron realizados bajo condiciones muy variadas, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otra droga y puede no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Durante los estudios clínicos, 1401 pacientes fueron expuestos a la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo. Un total de 1036 pacientes con acné vulgaris, mayores de 12 años de edad, fueron tratados una vez por día, por un período de tiempo que va desde 12 semanas a 12 meses. Las reacciones adversas relacionadas e informadas durante las 12 semanas de tratamiento y, en al menos, el 1 % de los sujetos tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo gel y aquellos reportados en sujetos tratados con placebo gel se muestran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas a la droga, reportadas en los estudios clínicos, en al menos el 1 % de los pacientes tratados durante 12 semanas

Órganos/término predeterminado	Adapalene/Peróxido de Benzilo gel n= 564	Placebo gel n=489
Sujetos con reacciones adversas	14%	4%
Piel seca	7%	2%
Dermatitis de contacto	3%	<1%
Ardor en el sitio de aplicación	2%	<1%
Irritación en el sitio de aplicación	1%	<1%
Irritación en la piel	1%	0%

Las evaluaciones de la tolerabilidad local, mostrados en la siguiente Tabla, fueron realizados en cada visita médica durante los estudios clínicos para evaluar eritema, descamado, sequedad, ardor y picazón:

Incidencia de irritación cutánea local en estudios clínicos controlados (n= 553) signos y síntomas emergentes del tratamiento

RAYMOS S.A.C.I.
 CARLOS A. GONZALEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo Janeiro
 Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A08
Plantas: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

724



ORIGINAL

Severidad	Máxima severidad			Final del tratamiento		
	Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Severa
Eritema	27%	13%	1%	8%	2%	1%
Descamado	35%	11%	1%	9%	1%	<1%
Sequedad	41%	13%	1%	10%	2%	<1%
Picazón/ardor	41%	15%	3%	7%	2%	1%

Los estudios clínicos mostraron una tolerabilidad local comparable entre la combinación fija y Adapalene cuando se las empleó a la misma concentración.

Durante los estudios clínicos en pediatría, 285 niños con acné vulgaris, de entre 9 a 11 años de edad fueron tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benzoilo gel o con placebo gel una vez por día durante 12 semanas. El perfil de seguridad de la asociación Adapalene/Peróxido de benzoilo en estos sujetos es comparable con el perfil de seguridad observado en pacientes mayores de 12 años de edad, tanto en la naturaleza y la frecuencia de las reacciones observadas.

En el análisis de las evaluaciones de tolerabilidad total mostraron similar incidencia de los signos y síntomas emergentes como en los sujetos mayores de 12 años, en cuanto a la tolerabilidad local de los picos de signos y síntomas durante la primer semana de tratamiento y descendiendo durante el período de tratamiento.

DONIQ DUO® puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Frecuentes: piel seca, dermatitis de contacto irritativa, formación de escamas, eritema y ardor.

Poco frecuentes: irritación y quemadura por exposición al sol.

Si aparece irritación cutánea después de la aplicación de DONIQ DUO®, la intensidad es generalmente leve o moderada, con síntomas de tolerabilidad local que llegan a un pico durante las primeras dos semanas y luego disminuyen.

Otras reacciones adversas observadas con Adapalene reportados en menos del 1 % de los pacientes tratados fueron: dermatitis de contacto, bronceado, edema palpebral, conjuntivitis, decoloración de la piel, erupción cutánea y eczema. Rara vez se reportó un desmejoramiento del acné tratado con este producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

DONIQDUO® está indicado para ser utilizado vía tópica externa, una vez al día solamente. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado para el vaciamiento gástrico.

En el caso de excesiva aplicación los efectos corresponden a un enrojecimiento de la piel, piel escamosa y molestias en la zona de aplicación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15 g; 30 g; 40 g y 45 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR BIEN CERRADO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.147


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aplicador



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

7 2 4 2
FOLIO 293
MESA N.º 17 TRADE


ORIGINAL


Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**



Cuba 2760 - C1428AET - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Carlos A. González - Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: / /


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C142BAET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

7242



ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con DONIQ DUO® y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de DONIQ DUO®. Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.

IMPORTANTE: solo para uso tópico dérmico (sobre la piel). No utilizar DONIQ DUO® sobre boca, ojos o vagina.

¿Qué es DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico es un medicamento de venta bajo receta para uso exclusivo tópico (sobre la piel). Indicado para el tratamiento del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

El acné vulgaris es una condición clínica en la cual, la piel, tiene puntos negros y espinillas.

Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico es seguro y eficaz en niños menores de 9 años de edad.

¿Qué debo informar al médico antes de usar DONIQ DUO®?

Antes de utilizar el producto, informe a su médico si:

- Tiene otros trastornos y/o problemas en la piel, incluyendo cortes o quemaduras solares.
- Tiene otras condiciones médicas (enfermedades).
- Está embarazada o planea un embarazo. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico puede causar daño en el feto. Informe a su médico si está embarazada o si planea un embarazo a corto plazo.
- Está amamantando. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico pasa a través de la leche materna y si esto causa algún tipo de daño al niños. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de amamantar a su bebé si usted debe comenzar a utilizar DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico sobre todas los medicamentos que se encuentre tomando, incluyendo medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Informe especialmente a su médico si se encuentra utilizando algún otro medicamento para el tratamiento del acné. La utilización de DONIQ DUO® gel dérmico con otros medicamentos tópicos que contengan sulfuro, resorcinol o ácido salicílico puede causarle irritación en la piel. Conozca todos los medicamentos que usted toma. Mantenga una lista de ellos y muéstrésela a su médico cuando tenga que utilizar otro medicamento.

¿Cómo debo usar DONIQ DUO®?

- Utilice DONIQ DUO® gel dérmico tal cual se lo indica su médico. Es solo para uso tópico sobre la piel. No utilice este producto en boca, ojos o vagina.
- Aplique DONIQ DUO® gel dérmico solo una vez al día.
- No aplique más gel de DONIQ DUO® que lo necesario para cubrir el área a tratar. Utilizando demasiado gel o usándolo más de una vez al día, usted puede aumentar las chances de aparición de irritación en la piel.

Aplicando DONIQ DUO® gel dérmico

- Lave el área a tratar, o sea, donde va a colocar el gel con un limpiador suave y seque.
- Se debe evitar el contacto con los ojos, los labios, la nariz y las membranas mucosas.
- Durante las primeras semanas de tratamiento con DONIQ DUO®, puede ocurrir un empeoramiento aparente del acné. Esto no implica la suspensión del tratamiento.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. DONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo J. Jaitro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A0S
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

7242



ORIGINAL

- Las cremas hidratantes pueden ser utilizadas si es necesario; sin embargo, se deben evitar productos que contienen alfa hidroxí o ácido glicólico. Productos tales como jabones fuertes, astringentes y/o cosméticos que puedan tener un fuerte efecto para secar su piel y productos con altos contenido de alcohol.
- Deberá también, evitar el uso de cera depilatoria como método para remover el vello sobre la piel tratada con DONIQ DUO® gel dérmico. Este procedimiento aumenta la posibilidad de erosiones de la piel.
- La exposición de los ojos a este producto (en especial a Adapalene uno de sus principios activos) puede provocar hinchazón ocular, conjuntivitis e irritación en los ojos.
- Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, quemaduras, eczemas de la piel o sobre la piel bronceada.
- Evite la exposición a la luz solar o a las camas solares o lámparas de bronceado. DONIQ DUO® gel dérmico puede provocar que su piel sea más sensible al sol y a la luz de las camas o lámparas solares. Deberá utilizar pantallas solares y sombrero y ropa protectora para cubrir las áreas tratadas con el producto si tiene que, obligatoriamente, exponerse al sol.
- Deberá evitar la exposición al clima extremo, tales como el viento y el frío ya que esto puede causar la irritación de su piel.
- DONIQ DUO® gel dérmico puede decolorar su ropa o pelo. Asegúrese que el producto esté completamente seco antes de vestirse para prevenir esta decoloración.
- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende DONIQ® DUO a otra persona

¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico puede causar reacciones adversas incluyendo:


- Reacciones locales en la piel. Éstas ocurren mayoritariamente durante las primeras 4 semanas del tratamiento y usualmente desaparecen con el uso continuo del producto. Los signos y síntomas de reacciones locales en la piel incluyen:
 - o Enrojecimiento.
 - o Sequedad.
 - o Hinchazón.
 - o Descamación.
 - o Picazón o ardor.


Consulte inmediatamente a su médico si alguna de estas reacciones adversas continúan por más de 4 semanas o comienzan a desmejorar, esto podría ocasionar la discontinuación o cese del tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico si alguna de estas reacciones adversas son realmente molestas y no mejoran con el tiempo.

No todas las reacciones adversas descritas en el texto principal del prospecto son todas las posibles de ocurrencia bajo tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico. Para mayor información, consulte y dialogue sobre esto con su médico tratante.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/formacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS
Planta: Cuba 2760 C1428AE1
Buenos Aires, Argentina.
Tel: 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825
laboratorios@raymos.com

724



DUPLICADO

PROYECTO DE PROSPECTO

DONIQ DUO® **ADAPALENE - PERÓXIDO DE BENZOILO** Gel dérmico

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 g de gel contiene:
Adapalene 0,1 g; Peróxido de benzoilo 2,5 g.
Excipientes: Alcohol etílico, Propilenglicol, Poloxamér, Carbomer, EDTA, Metilparabeno, Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiacnéico de uso tópico.
Código ATC: D10A.

INDICACIONES

Tratamiento cutáneo del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Adapalene:

Adapalene se une a los receptores nucleares de ácido retinoico específicos pero no se une al receptor de la proteína citosólica. Los estudios sobre el perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que Adapalene es un modulador de la diferenciación celular, queratinización y de los procesos inflamatorios. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos relacionados con el mecanismo de acción para el tratamiento del acné es desconocido.

Peróxido de benzoilo:

Es un agente oxidante con efectos bactericidas y queratolíticos.

Farmacodinamia:

DONIQ DUO® combina dos principios activos, el Adapalene y el Peróxido de Benzoilo, que actúan por mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

La combinación fija de Adapalene y de Peróxido de Benzoilo regula el proceso de diferenciación y queratinización en el canal pilosebáceo, inhibe la proliferación de propionibacterium acnés y disminuye la inflamación. Estas acciones están destinadas a contrarrestar 3 de los 4 factores fisiopatológicos involucrados en el acné.

Este perfil farmacológico fue confirmado durante los ensayos clínicos: estudios en pacientes con acné proporcionaron evidencia clínica que la combinación Adapalene/Peróxido de benzoilo es efectivo en la reducción de lesiones de acné no inflamatorias (micro-comedones, comedones abiertos y cerrados) y de lesiones de acné inflamatorias (pápulas y pústulas).

El nivel de eficacia logrado por esta asociación en el desarrollo clínico fue superior al logrado por los principios activos por separado, utilizados en las mismas concentraciones que en la combinación (gel de Adapalene al 0.1 % y gel de Peróxido de Benzoilo al 2.5 %) indicada consiguiendo o logrando una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se las usa en una combinación de dosis fijas.

Adapalene:

Es un derivado del ácido naftoico químicamente estable, con una actividad similar a la de los retinoides. Estudios del perfil farmacológico y bioquímico demostraron que Adapalene actúa sobre factores fisiopatológicos importantes del desarrollo del acné vulgaris: es un potente modulador de la diferenciación y la queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AUS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



DUPLICADO

El Adapalene se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico, pero, a diferencia de la tretinoína, no se une a las proteínas receptoras del citosol. La evidencia actual sugiere que el Adapalene tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares, dando como resultado una disminución en la formación de microcomedones. En modelos de ensayos in vitro, Adapalene inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares humanos; también inhibe el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico inducido por mediadores inflamatorios. Estudios in vitro mostraron la inhibición del factor AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores tipo Toll 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células es modificado por el Adapalene.

Peróxido de Benzilo:

Se ha demostrado que el Peróxido de Benzilo tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, de manera particular contra el P. acnes, que está presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. Además, el Peróxido de Benzilo ha demostrado poseer acciones exfoliativas y queratolíticas, ambas beneficiosas para el tratamiento del acné. También es sebostático, contrarrestando la producción excesiva de sebo asociada con el acné. La presencia de ambos principios activos en un producto es más conveniente y asegura el cumplimiento del paciente.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de DONIQ DUO® son similares al perfil farmacocinético del gel de Adapalene al 0.1 % solo.

En un estudio farmacocinético de 30 días de exposición a la combinación Adapalene/Peróxido de Benzilo o al gel de Adapalene al 0.1 % conducido en pacientes con acné bajo condiciones maximizadas (con la aplicación de 2 g de gel por día), el Adapalene no fue cuantificable en la mayoría de las muestras plasmáticas (límite de cuantificación de 0.1 ng/ml).

Se midieron niveles bajos de Adapalene (C_{max} entre 0.1 y 0.2 ng/ml), en dos muestras de sangre tomadas de sujetos tratados con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzilo. El AUC 0.24 hs más alto de Adapalene determinados en el grupo tratado con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzilo fue de 1.99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en estudios farmacocinéticos clínicos previos cuando se evaluaron varias formulaciones de Adapalene al 0.1 % donde la exposición sistémica de Adapalene fue consistentemente baja.

La penetración percutánea de Peróxido de Benzilo es muy baja: cuando se lo aplica sobre la piel, se transforma totalmente en ácido benzóico que se elimina rápidamente.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN/MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso tópico solamente. Debe evitarse el contacto de DONIQ DUO® con los ojos, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en los ojos, enjuagar inmediatamente con agua fría.

DONIQDUO® se debe aplicar sobre todas las áreas afectadas por acné una vez por día a la noche sobre una piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos y los labios (ver Precauciones y Advertencias).

DONIQ DUO® es un tratamiento de primera línea de acné vulgaris. El médico determinará la duración del tratamiento en base a la condición clínica del paciente. Los signos tempranos de mejoría clínica generalmente aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Niños y neonatos: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de DONIQ DUO® en neonatos y niños menores a los 9 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

DONIQ DUO® no debe ser aplicado sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones) o sobre la piel eczematosa. Como con otros retinoides, el uso de cera depilatoria deberá evitarse sobre la piel tratada con DONIQ DUO®.

En caso de reacciones que sugieran sensibilidad a algún componente de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de DONIQ DUO®.

Se realizaron estudios que demostraron que DONIQ DUO® no es fototóxico, no provoca fotosensibilización. No obstante, se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV. Los pacientes con altos niveles de exposición al sol y en aquellos con sensibilidad inherente al sol

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS G. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janelra
Apooderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AE1
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



DUPLICADO

deberán tener especial precaución usando pantallas solares y vestimenta de protección (por ej. sombrero). El clima extremo, tales como viento o frío, puede causar irritación en pacientes bajo tratamiento con DONIQ DUO®.

DONIQ DUO® no debe estar en contacto con géneros teñidos ya que puede producirse blanqueamiento y decoloración.

Reacciones cutáneas locales: con el uso de DONIQ DUO® puede experimentarse eritema, descamación de la piel, sequedad y picazón/ardor. Estos síntomas pueden ocurrir durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, y mayoritariamente son de intensidad leve a moderada y por lo general tienden a disminuir con el uso de la medicación. También puede aparecer dermatitis de contacto o alérgica. Dependiendo de la severidad de estos síntomas, el médico tratante puede indicar al paciente la aplicación de humectantes no comedogénicos, reducir la frecuencia de las aplicaciones (por ej. día por medio); suspender su uso en forma temporaria o discontinuar su uso por completo.

Evitar el uso concomitante con otros productos tópicos potencialmente irritantes (medicamentos o jabones abrasivos y/o de limpieza, jabones y cosméticos que tienen fuerte efecto de secar la piel y productos con altas concentraciones de alcohol, astringentes, especias o esencias).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Adapalene: los estudios de carcinogenicidad con Adapalene se han llevado a cabo en ratones con dosis tópicas de 0.4; 1.3 y 4.0 mg/kg/día y en ratas con dosis orales de 0.15; 0.5 y 1.5 mg/kg/día. Estas dosis son equivalentes a 3 veces (ratones) y 2 veces (ratas) a la dosis diaria máxima recomendada en humanos. En el estudio por vía oral se observó una mayor incidencia de lesiones benignas y malignas, como feocromocitomas en las médulas suprarrenales de las ratas macho. Ningún estudio de fotocarcinogénesis se ha llevado a cabo. Los estudios en animales han demostrado un aumento del riesgo de neoplasias en la piel con el uso de drogas farmacológicamente similares (retinoides), ya sea cuando se expone a irradiación UV en el laboratorio o a la luz solar. Adapalene no mostró efectos mutagénicos o genotóxicos in vitro (test de Ames, ensayo en células de ovario de hámster chino, ensayo de linfoma de ratón CT) e in vivo (prueba de micronúcleos de ratón). Estudios de la función reproductiva y de fertilidad realizados en ratas, a las cuales se les administraron dosis orales de Adapalene de hasta 20 mg/kg/día (una dosis equivalente a 26 veces la dosis diaria máxima recomendada), no mostraron efectos sobre el comportamiento reproductivo o la fertilidad de las ratas macho o hembra.

Peróxido de Benzilo: los datos obtenidos de diversos estudios realizados con una raza de ratones, altamente susceptibles de desarrollar cáncer, sugieren que el Peróxido de Benzilo actúa como un promotor de tumores. Se desconoce la implicancia clínica de estos hallazgos en seres humanos. No se ha comprobado si Peróxido de Benzilo sea mutagénico (test de Ames), y no existe información publicada que indique que el peróxido de benzilo deteriore o perjudique la fertilidad.

Embarazo: EMBARAZO CATEGORÍA C.

No se dispone de información acerca de los efectos del Adapalene en mujeres embarazadas, por lo tanto el producto no deberá ser usado en el embarazo.

Si hay sospecha de embarazo, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Adapalene produce efectos teratogénicos por vía oral en ratas y conejos (a dosis de =25 mg/kg). En dosis cutáneas hasta 200 veces la dosis terapéutica, produciendo niveles en plasma de Adapalene de por lo menos 35 a 120 veces más alta que los niveles en plasma demostrado en dosis terapéutica. En estos niveles en animales, incrementos leves de las cifras en las costillas y vértebras en ratas, demostraron no tener ningún efecto sobre el desarrollo subsiguiente ni sobre la función reproductiva de la descendencia afectada.

Lactancia:

No se han realizado estudios sobre la excreción a la leche materna humana o animal luego de la administración cutánea tópica de DONIQ DUO®. Sin embargo, se conoce que no existen restricciones sobre el empleo de Peróxido de Benzilo durante la lactancia.

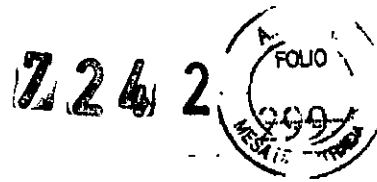
Respecto al Adapalene, no existe información suficiente sobre su excreción en la leche humana o animal. Por ese motivo, no se puede excluir el riesgo del lactante. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o de continuar/discontinuar el tratamiento con DONIQ® DUO deberá ser tomada teniendo en consideración el riesgo de amamantar y el beneficio del tratamiento para la madre. Las madres en período de lactancia no deben aplicar DONIQ® DUO sobre el pecho.

RAYMOS S.A.C.I.
CAROLINA GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Abogado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



DUPLICADO

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 9 años de edad.

Uso geriátrico: la seguridad y eficacia de Adapalene en pacientes geriátricos, de 65 años o más, no se han establecido.

INTERACCIONES

No se han conducido estudios específicos de interacción de la asociación Adapalene/Peróxido de Benzoilo.

Sin embargo, y de acuerdo a la experiencia previa con Adapalene y Peróxido de Benzoilo, no existen interacciones conocidas con otros productos medicinales que se pueden emplear en forma cutánea y concurrente con DONIQ DUO®.

No obstante, no se deben emplear en forma concurrente otros retinoides o Peróxido de Benzoilo o drogas con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se emplean cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir aún más irritación con DONIQDUO®.

La absorción de Adapalene a través de la piel humana es baja (Ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**), y por lo tanto es poco probable la interacción con productos medicinales sistémicos. No existe evidencia que la eficacia de drogas orales tales como los anticonceptivos y antibióticos esté influenciada por el uso cutáneo de productos medicinales que contienen Adapalene.

La penetración cutánea de Peróxido de Benzoilo en la piel es baja y la sustancia medicinal es metabolizada en su totalidad a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurra una interacción potencial del ácido benzoico con productos medicinales sistémicos.

No usar este producto dentro o cerca de los ojos o sobre las membranas mucosas.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos fueron realizados bajo condiciones muy variadas, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otra droga y puede no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Durante los estudios clínicos, 1401 pacientes fueron expuestos a la asociación Adapalene/Peróxido de benzoilo. Un total de 1036 pacientes con acné vulgaris, mayores de 12 años de edad, fueron tratados una vez por día, por un período de tiempo que va desde 12 semanas a 12 meses. Las reacciones adversas relacionadas e informadas durante las 12 semanas de tratamiento y, en al menos, el 1 % de los sujetos tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benzoilo gel y aquellos reportados en sujetos tratados con placebo gel se muestran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas a la droga, reportadas en los estudios clínicos, en al menos el 1 % de los pacientes tratados durante 12 semanas

Órganos/término predeterminado	Adapalene/Peróxido de Benzoilo gel n= 564	Placebo gel n=489
Sujetos con reacciones adversas	14%	4%
Piel seca	7%	2%
Dermatitis de contacto	3%	<1%
Ardor en el sitio de aplicación	2%	<1%
Iritación en el sitio de aplicación	1%	<1%
Iritación en la piel	1%	0%

Las evaluaciones de la tolerabilidad local, mostrados en la siguiente Tabla, fueron realizados en cada visita médica durante los estudios clínicos para evaluar eritema, descamado, sequedad, ardor y picazón:

Incidencia de irritación cutánea local en estudios clínicos controlados (n= 553) signos y síntomas emergentes del tratamiento

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS R. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C142BAET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4786-2625
laboratorios@raymos.com

2242
FOLIO 300
MESA TRABAJO

DUPLICADO

Severidad	Máxima severidad			Final del tratamiento		
	Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Severa
Eritema	27%	13%	1%	8%	2%	1%
Descamado	35%	11%	1%	9%	1%	<1%
Sequedad	41%	13%	1%	10%	2%	<1%
Picazón/ardor	41%	15%	3%	7%	2%	1%

Los estudios clínicos mostraron una tolerabilidad local comparable entre la combinación fija y Adapalene cuando se los empleó a la misma concentración.

Durante los estudios clínicos en pediatría, 285 niños con acné vulgaris, de entre 9 a 11 años de edad fueron tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benziloil gel o con placebo gel una vez por día durante 12 semanas. El perfil de seguridad de la asociación Adapalene/Peróxido de benziloil en estos sujetos es comparable con el perfil de seguridad observado en pacientes mayores de 12 años de edad, tanto en la naturaleza y la frecuencia de las reacciones observadas.

En el análisis de las evaluaciones de tolerabilidad total mostraron similar incidencia de los signos y síntomas emergentes como en los sujetos mayores de 12 años, en cuanto a la tolerabilidad local de los picos de signos y síntomas durante la primer semana de tratamiento y descendiendo durante el período de tratamiento.

DONIQ DUO® puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Frecuentes: piel seca, dermatitis de contacto irritativa, formación de escamas, eritema y ardor.

Poco frecuentes: irritación y quemadura por exposición al sol.

Si aparece irritación cutánea después de la aplicación de DONIQ DUO®, la intensidad es generalmente leve o moderada, con síntomas de tolerabilidad local que llegan a un pico durante las primeras dos semanas y luego disminuyen.

Otras reacciones adversas observadas con Adapalene reportados en menos del 1 % de los pacientes tratados fueron: dermatitis de contacto, bronceado, edema palpebral, conjuntivitis, decoloración de la piel, erupción cutánea y eczema. Rara vez se reportó un desmejoramiento del acné tratado con este producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

DONIQDUO® está indicado para ser utilizado vía tópica externa, una vez al día solamente. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado para el vaciamiento gástrico.

En el caso de excesiva aplicación los efectos corresponden a un enrojecimiento de la piel, piel escamosa y molestias en la zona de aplicación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sor María Ludovica (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15 g; 30 g; 40 g y 45 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR BIEN CERRADO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.147

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS K. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo J. Jureta
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

2242




DUPLICADO


Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**



Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.

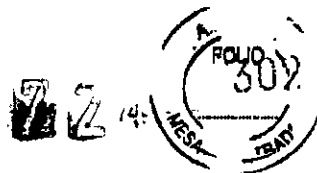
Fecha de la última revisión:/...../.....


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2780 C1428AET
Buenos Aires Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



DUPLICADO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con DONIQ DUO® y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de DONIQ DUO®. Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta Información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.

IMPORTANTE: solo para uso tópico dérmico (sobre la piel). No utilizar DONIQ DUO® sobre boca, ojos o vagina.

¿Qué es DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico es un medicamento de venta bajo receta para uso exclusivo tópico (sobre la piel). Indicado para el tratamiento del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

El acné vulgaris es una condición clínica en la cual, la piel, tiene puntos negros y espinillas.

Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico es seguro y eficaz en niños menores de 9 años de edad.

¿Qué debo informar al médico antes de usar DONIQ DUO®?

Antes de utilizar el producto, informe a su médico si:

- Tiene otros trastornos y/o problemas en la piel, incluyendo cortes o quemaduras solares.
- Tiene otras condiciones médicas (enfermedades).
- Está embarazada o planea un embarazo. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico puede causar daño en el feto. Informe a su médico si está embarazada o si planea un embarazo a corto plazo.
- Está amamantando. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico pasa a través de la leche materna y si esto causa algún tipo de daño a los niños. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de amamantar a su bebé si usted debe comenzar a utilizar DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico sobre todas los medicamentos que se encuentre tomando, incluyendo medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Informe especialmente a su médico si se encuentra utilizando algún otro medicamento para el tratamiento del acné. La utilización de DONIQ DUO® gel dérmico con otros medicamentos tópicos que contengan sulfuro, resorcinol o ácido salicílico puede causarle irritación en la piel. Conozca todos los medicamentos que usted toma. Mantenga una lista de ellos y muéstresela a su médico cuando tenga que utilizar otro medicamento.

¿Cómo debo usar DONIQ DUO®?

- Utilice DONIQ DUO® gel dérmico tal cual se lo indica su médico. Es solo para uso tópico sobre la piel. No utilice este producto en boca, ojos o vagina.
- Aplique DONIQ DUO® gel dérmico solo una vez al día.
- No aplique más gel de DONIQ DUO® que lo necesario para cubrir el área a tratar. Utilizando demasiado gel o usándolo más de una vez al día, usted puede aumentar las chances de aparición de irritación en la piel.

Aplicando DONIQ DUO® gel dérmico

- Lave el área a tratar, o sea, donde va a colocar el gel con un limpiador suave y seque.
- Se debe evitar el contacto con los ojos, los labios, la nariz y las membranas mucosas.
- Durante las primeras semanas de tratamiento con DONIQ DUO®, puede ocurrir un empeoramiento aparente del acné. Esto no implica la suspensión del tratamiento.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2780 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4761-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



DUPLICADO

- Las cremas hidratantes pueden ser utilizadas si es necesario; sin embargo, se deben evitar productos que contienen alfa hidroxí o ácido glicólico. Productos tales como jabones fuertes, astringentes y/o cosméticos que puedan tener un fuerte efecto para secar su piel y productos con altos contenido de alcohol.
- Deberá también, evitar el uso de cera depilatoria como método para remover el vello sobre la piel tratada con DONIQ DUO® gel dérmico. Este procedimiento aumenta la posibilidad de erosiones de la piel.
- La exposición de los ojos a este producto (en especial a Adapalene uno de sus principios activos) puede provocar hinchazón ocular, conjuntivitis e irritación en los ojos.
- Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, quemaduras, eczemas de la piel o sobre la piel bronceada.
- Evite la exposición a la luz solar o a las camas solares o lámparas de bronceado. DONIQ DUO® gel dérmico puede provocar que su piel sea más sensible al sol y a la luz de las camas o lámparas solares. Deberá utilizar pantallas solares y sombrero y ropa protectora para cubrir las áreas tratadas con el producto si tiene que, obligatoriamente, exponerse al sol.
- Deberá evitar la exposición al clima extremo, tales como el viento y el frío ya que esto puede causar la irritación de su piel.
- DONIQ DUO® gel dérmico puede decolorar su ropa o pelo. Asegúrese que el producto esté completamente seco antes de vestirse para prevenir esta decoloración.
- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende DONIQ® DUO a otra persona

¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico puede causar reacciones adversas incluyendo:

- Reacciones locales en la piel. Éstas ocurren mayoritariamente durante las primeras 4 semanas del tratamiento y usualmente desaparecen con el uso continuo del producto. Los signos y síntomas de reacciones locales en la piel incluyen:
 - o Enrojecimiento.
 - o Sequedad.
 - o Hinchazón.
 - o Descamación.
 - o Picazón o ardor.

Consulte inmediatamente a su médico si alguna de estas reacciones adversas continúan por más de 4 semanas o comienzan a desmejorar, esto podría ocasionar la discontinuación o cese del tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico si alguna de estas reacciones adversas son realmente molestas y no mejoran con el tiempo.

No todas las reacciones adversas descritas en el texto principal del prospecto son todas las posibles de ocurrencia bajo tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico. Para mayor información, consulte y dialogue sobre esto con su médico tratante.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS AGUILERA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
ApoDERADO



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

7262
FOLIO 304
MCSA
1988

TRIPPLICADO

PROYECTO DE PROSPECTO

DONIQ DUO® **ADAPALENE - PERÓXIDO DE BENZOILO**

Gel dérmico

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 g de gel contiene:

Adapalene 0,1 g; Peróxido de benzoilo 2,5 g.

Excipientes: Alcohol etílico, Propilenglicol, Poloxamer, Carbomer, EDTA, Metilparabeno, Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiacnéico de uso tópico.

Código ATC: D10A.

INDICACIONES

Tratamiento cutáneo del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Adapalene:

Adapalene se une a los receptores nucleares de ácido retinoico específicos pero no se une al receptor de la proteína citosólica. Los estudios sobre el perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que Adapalene es un modulador de la diferenciación celular, queratinización y de los procesos inflamatorios. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos relacionados con el mecanismo de acción para el tratamiento del acné es desconocido.

Peróxido de benzoilo:

Es un agente oxidante con efectos bactericidas y queratolíticos.

Farmacodinamia:

DONIQ DUO® combina dos principios activos, el Adapalene y el Peróxido de Benzoilo, que actúan por mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

La combinación fija de Adapalene y de Peróxido de Benzoilo regula el proceso de diferenciación y queratinización en el canal pilosebáceo, inhibe la proliferación de propionibacterium acnés y disminuye la inflamación. Estas acciones están destinadas a contrarrestar 3 de los 4 factores fisiopatológicos involucrados en el acné.

Este perfil farmacológico fue confirmado durante los ensayos clínicos: estudios en pacientes con acné proporcionaron evidencia clínica que la combinación Adapalene/Peróxido de benzoilo es efectivo en la reducción de lesiones de acné no inflamatorias (micro-comedones, comedones abiertos y cerrados) y de lesiones de acné inflamatorias (pápulas y pústulas).

El nivel de eficacia logrado por esta asociación en el desarrollo clínico fue superior al logrado por los principios activos por separado, utilizados en las mismas concentraciones que en la combinación (gel de Adapalene al 0.1 % y gel de Peróxido de Benzoilo al 2.5 %) indicada consiguiendo o logrando una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se las usa en una combinación de dosis fijas.

Adapalene:

Es un derivado del ácido naftoico químicamente estable, con una actividad similar a la de los retinoides. Estudios del perfil farmacológico y bioquímico demostraron que Adapalene actúa sobre factores fisiopatológicos importantes del desarrollo del acné vulgaris: es un potente modulador de la diferenciación y la queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Plantar: Cuba 2760 C1428AL1

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2675

laboratorios@raymos.com

7242



TRIPPLICADO

El Adapalene se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico, pero, a diferencia de la tretinoína, no se une a las proteínas receptoras del citosol. La evidencia actual sugiere que el Adapalene tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares, dando como resultado una disminución en la formación de microcomedones. En modelos de ensayos in vitro, Adapalene inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares humanos; también inhibe el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico inducido por mediadores inflamatorios. Estudios in vitro mostraron la inhibición del factor AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores tipo Toll 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células es modificado por el Adapalene.

Peróxido de Benzolilo:

Se ha demostrado que el Peróxido de Benzolilo tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, de manera particular contra el P. acnes, que está presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. Además, el Peróxido de Benzolilo ha demostrado poseer acciones exfoliativas y queratolíticas, ambas beneficiosas para el tratamiento del acné. También es seboestático, contrarrestando la producción excesiva de sebo asociada con el acné. La presencia de ambos principios activos en un producto es más conveniente y asegura el cumplimiento del paciente.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de DONIQ DUO® son similares al perfil farmacocinético del gel de Adapalene al 0.1 % solo.

En un estudio farmacocinético de 30 días de exposición a la combinación Adapalene/Peróxido de Benzolilo o al gel de Adapalene al 0,1 % conducido en pacientes con acné bajo condiciones maximizadas (con la aplicación de 2 g de gel por día), el Adapalene no fue cuantificable en la mayoría de las muestras plasmáticas (límite de cuantificación de 0.1 ng/ml).

Se midieron niveles bajos de Adapalene (C_{max} entre 0.1 y 0.2 ng/ml), en dos muestras de sangre tomadas de sujetos tratados con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzolilo. El AUC 0.24 hs más alto de Adapalene determinados en el grupo tratado con la combinación Adapalene/Peróxido de Benzolilo fue de 1.99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en estudios farmacocinéticos clínicos previos cuando se evaluaron varias formulaciones de Adapalene al 0.1 % donde la exposición sistémica de Adapalene fue consistentemente baja.

La penetración percutánea de Peróxido de Benzolilo es muy baja: cuando se lo aplica sobre la piel, se transforma totalmente en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN/MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso tópico solamente. Debe evitarse el contacto de DONIQ DUO® con los ojos, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en los ojos, enjuagar inmediatamente con agua tibia.

DONIQDUO® se debe aplicar sobre todas las áreas afectadas por acné una vez por día a la noche sobre una piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos y los labios (ver Precauciones y Advertencias).

DONIQ DUO® es un tratamiento de primera línea de acné vulgaris. El médico determinará la duración del tratamiento en base a la condición clínica del paciente. Los signos tempranos de mejoría clínica generalmente aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Niños y neonatos: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de DONIQ DUO® en neonatos y niños menores a los 9 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

DONIQ DUO® no debe ser aplicado sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones) o sobre la piel eczematosa. Como con otros retinoides, el uso de cera depilatoria deberá evitarse sobre la piel tratada con DONIQ DUO®.

En caso de reacciones que sugieran sensibilidad a algún componente de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de DONIQ DUO®.

Se realizaron estudios que demostraron que DONIQ DUO® no es fototóxico, no provoca fotosensibilización. No obstante, se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV. Los pacientes con altos niveles de exposición al sol y en aquellos con sensibilidad inherente al sol

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4761-2552 Fnx: 54 11 4768-2825
laboratorios@raymos.com

7242



TRIPPLICADO

deberán tener especial precaución usando pantallas solares y vestimenta de protección (por ej. sombrero). El clima extremo, tales como viento o frío, puede causar irritación en pacientes bajo tratamiento con DONIQ DUO®.

DONIQ DUO® no debe estar en contacto con géneros teñidos ya que puede producirse blanqueamiento y decoloración.

Reacciones cutáneas locales: con el uso de DONIQ DUO® puede experimentarse eritema, descamación de la piel, sequedad y picazón/ardor. Estos síntomas pueden ocurrir durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, y mayoritariamente son de intensidad leve a moderada y por lo general tienden a disminuir con el uso de la medicación. También puede aparecer dermatitis de contacto o alérgica. Dependiendo de la severidad de estos síntomas, el médico tratante puede indicar al paciente la aplicación de humectantes no comedogénicos, reducir la frecuencia de las aplicaciones (por ej. día por medio); suspender su uso en forma temporaria o discontinuar su uso por completo.

Evitar el uso concomitante con otros productos tópicos potencialmente irritantes (medicamentos o jabones abrasivos y/o de limpieza, jabones y cosméticos que tienen fuerte efecto de secar la piel y productos con altas concentraciones de alcohol, astringentes, especias o esencias).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Adapalene: los estudios de carcinogenicidad con Adapalene se han llevado a cabo en ratones con dosis tópicas de 0.4; 1.3 y 4.0 mg/kg/día y en ratas con dosis orales de 0.15; 0.5 y 1.5 mg/kg/día. Estas dosis son equivalentes a 3 veces (ratones) y 2 veces (ratas) a la dosis diaria máxima recomendada en humanos. En el estudio por vía oral se observó una mayor incidencia de lesiones benignas y malignas, como feocromocitomas en las médulas suprarrenales de las ratas macho. Ningún estudio de fotocarcinogénesis se ha llevado a cabo. Los estudios en animales han demostrado un aumento del riesgo de neoplasias en la piel con el uso de drogas farmacológicamente similares (retinoides), ya sea cuando se expone a irradiación UV en el laboratorio o a la luz solar. Adapalene no mostró efectos mutagénicos o genotóxicos in vitro (test de Ames, ensayo en células de ovario de hámster chino, ensayo de linfoma de ratón CT) e in vivo (prueba de micronúcleos de ratón). Estudios de la función reproductiva y de fertilidad realizados en ratas, a las cuales se les administraron dosis orales de Adapalene de hasta 20 mg/kg/día (una dosis equivalente a 26 veces la dosis diaria máxima recomendada), no mostraron efectos sobre el comportamiento reproductivo o la fertilidad de las ratas macho o hembra.

Peróxido de Benzilo: los datos obtenidos de diversos estudios realizados con una raza de ratones, altamente susceptibles de desarrollar cáncer, sugieren que el Peróxido de Benzilo actúa como un promotor de tumores. Se desconoce la implicancia clínica de estos hallazgos en seres humanos. No se ha comprobado si Peróxido de Benzilo sea mutagénico (test de Ames), y no existe información publicada que indique que el peróxido de benzilo deteriore o perjudique la fertilidad.

Embarazo: EMBARAZO CATEGORÍA C.

No se dispone de información acerca de los efectos del Adapalene en mujeres embarazadas, por lo tanto el producto no deberá ser usado en el embarazo.


Si hay sospecha de embarazo, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Adapalene produce efectos teratogénicos por vía oral en ratas y conejos (a dosis de =25 mg/kg). En dosis cutáneas hasta 200 veces la dosis terapéutica, produciendo niveles en plasma de Adapalene de por lo menos 35 a 120 veces más alta que los niveles en plasma demostrado en dosis terapéutica. En estos niveles en animales, incrementos leves de las cifras en las costillas y vértebras en ratas, demostraron no tener ningún efecto sobre el desarrollo subsiguiente ni sobre la función reproductiva de la descendencia afectada.

Lactancia:

No se han realizado estudios sobre la excreción a la leche materna humana o animal luego de la administración cutánea tópica de DONIQ DUO®. Sin embargo, se conoce que no existen restricciones sobre el empleo de Peróxido de Benzilo durante la lactancia.

Respecto al Adapalene, no existe información suficiente sobre su excreción en la leche humana o animal. Por ese motivo, no se puede excluir el riesgo del lactante. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o de continuar/discontinuar el tratamiento con DONIQ DUO® deberá ser tomada teniendo en consideración el riesgo de amamantar y el beneficio del tratamiento para la madre. Las madres en período de lactancia no deben aplicar DONIQ DUO® sobre el pecho.


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS G. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com

7242



TRIPPLICADO

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 9 años de edad.

Uso geriátrico: la seguridad y eficacia de Adapalene en pacientes geriátricos, de 65 años o más, no se han establecido.

INTERACCIONES

No se han conducido estudios específicos de interacción de la asociación Adapalene/Peróxido de Benzilo.

Sin embargo, y de acuerdo a la experiencia previa con Adapalene y Peróxido de Benzilo, no existen interacciones conocidas con otros productos medicinales que se pueden emplear en forma cutánea y concurrente con DONIQ DUO®.

No obstante, no se deben emplear en forma concurrente otros retinoides o Peróxido de Benzilo o drogas con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se emplean cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir aún más irritación con DONIQDUO®.

La absorción de Adapalene a través de la piel humana es baja (Ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**), y por lo tanto es poco probable la interacción con productos medicinales sistémicos. No existe evidencia que la eficacia de drogas orales tales como los anticonceptivos y antibióticos esté influenciada por el uso cutáneo de productos medicinales que contienen Adapalene.

La penetración cutánea de Peróxido de Benzilo en la piel es baja y la sustancia medicinal es metabolizada en su totalidad a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurra una interacción potencial del ácido benzoico con productos medicinales sistémicos.

No usar este producto dentro o cerca de los ojos o sobre las membranas mucosas.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos fueron realizados bajo condiciones muy variadas, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otra droga y puede no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Durante los estudios clínicos, 1401 pacientes fueron expuestos a la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo. Un total de 1036 pacientes con acné vulgaris, mayores de 12 años de edad, fueron tratados una vez por día, por un período de tiempo que va desde 12 semanas a 12 meses. Las reacciones adversas relacionadas e informadas durante las 12 semanas de tratamiento y, en al menos, el 1 % de los sujetos tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo gel y aquellos reportados en sujetos tratados con placebo gel se muestran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas a la droga, reportadas en los estudios clínicos, en al menos el 1 % de los pacientes tratados durante 12 semanas

Órganos/término predeterminado	Adapalene/Peróxido de Benzilo gel n= 564	Placebo gel n=489
Sujetos con reacciones adversas	14%	4%
Piel seca	7%	2%
Dermatitis de contacto	3%	<1%
Ardor en el sitio de aplicación	2%	<1%
Irritación en el sitio de aplicación	1%	<1%
Irritación en la piel	1%	0%

Las evaluaciones de la tolerabilidad local, mostrados en la siguiente Tabla, fueron realizados en cada visita médica durante los estudios clínicos para evaluar eritema, descamado, sequedad, ardor y picazón:

Incidencia de irritación cutánea local en estudios clínicos controlados (n= 553) signos y síntomas emergentes del tratamiento

RAYMOS S.A.C.I.
 CARLOS A. GONZALEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo Janeiro
 Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2532 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com

7 24 2



TRIPPLICADO

Severidad	Máxima severidad			Final del tratamiento		
	Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Severa
Eritema	27%	13%	1%	8%	2%	1%
Descamado	35%	11%	1%	9%	1%	<1%
Sequedad	41%	13%	1%	10%	2%	<1%
Picazón/ardor	41%	15%	3%	7%	2%	1%

Los estudios clínicos mostraron una tolerabilidad local comparable entre la combinación fija y Adapalene cuando se los empleó a la misma concentración.
 Durante los estudios clínicos en pediatría, 285 niños con acné vulgaris, de entre 9 a 11 años de edad fueron tratados con la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo gel o con placebo gel una vez por día durante 12 semanas. El perfil de seguridad de la asociación Adapalene/Peróxido de benzilo en estos sujetos es comparable con el perfil de seguridad observado en pacientes mayores de 12 años de edad, tanto en la naturaleza y la frecuencia de las reacciones observadas.
 En el análisis de las evaluaciones de tolerabilidad total mostraron similar incidencia de los signos y síntomas emergentes como en los sujetos mayores de 12 años, en cuanto a la tolerabilidad local de los picos de signos y síntomas durante la primer semana de tratamiento y descendiendo durante el período de tratamiento.

DONIQ DUO® puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:
Frecuentes: piel seca, dermatitis de contacto irritativa, formación de escamas, eritema y ardor.
Poco frecuentes: irritación y quemadura por exposición al sol.

Si aparece irritación cutánea después de la aplicación de DONIQ DUO®, la intensidad es generalmente leve o moderada, con síntomas de tolerabilidad local que llegan a un pico durante las primeras dos semanas y luego disminuyen.
 Otras reacciones adversas observadas con Adapalene reportados en menos del 1 % de los pacientes tratados fueron: dermatitis de contacto, bronceado, edema palpebral, conjuntivitis, decoloración de la piel, erupción cutánea y eczema. Rara vez se reportó un desmejoramiento del acné tratado con este producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

DONIQDUO® está indicado para ser utilizado vía tópica externa, una vez al día solamente. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado para el vaciamiento gástrico.
 En el caso de excesiva aplicación los efectos corresponden a un enrojecimiento de la piel, piel escamosa y molestias en la zona de aplicación.
 Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15 g; 30 g; 40 g y 45 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR BIEN CERRADO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.147

RAYMOS S.A.C.I.
 CARLOS A. GONZALEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo Janelro
 Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4761-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

7242



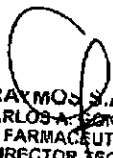
TRIPPLICADO

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**



Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: / /


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuella de Obligado 2775 C1428AOS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

7262



TRIPPLICADO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con DONIQ DUO® y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de DONIQ DUO®. Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.

IMPORTANTE: solo para uso tópico dérmico (sobre la piel). No utilizar DONIQ DUO® sobre boca, ojos o vagina.

¿Qué es DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico es un medicamento de venta bajo receta para uso exclusivo tópico (sobre la piel). Indicado para el tratamiento del acné vulgaris en pacientes mayores de 9 años de edad.

El acné vulgaris es una condición clínica en la cual, la piel, tiene puntos negros y espinillas.

Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico es seguro y eficaz en niños menores de 9 años de edad.

¿Qué debo informar al médico antes de usar DONIQ DUO®?

Antes de utilizar el producto, informe a su médico si:

- Tiene otros trastornos y/o problemas en la piel, incluyendo cortes o quemaduras solares.
- Tiene otras condiciones médicas (enfermedades).
- Está embarazada o planea un embarazo. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico puede causar daño en el feto. Informe a su médico si está embarazada o si planea un embarazo a corto plazo.
- Está amamantando. Se desconoce si DONIQ DUO® gel dérmico pasa a través de la leche materna y si esto causa algún tipo de daño a los niños. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de amamantar a su bebé si usted debe comenzar a utilizar DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico sobre todas los medicamentos que se encuentre tomando, incluyendo medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Informe especialmente a su médico si se encuentra utilizando algún otro medicamento para el tratamiento del acné. La utilización de DONIQ DUO® gel dérmico con otros medicamentos tópicos que contengan sulfuro, resorcinol o ácido salicílico puede causarle irritación en la piel. Conozca todos los medicamentos que usted toma. Mantenga una lista de ellos y muéstrelos a su médico cuando tenga que utilizar otro medicamento.

¿Cómo debo usar DONIQ DUO®?

- Utilice DONIQ DUO® gel dérmico tal cual se lo indica su médico. Es solo para uso tópico sobre la piel. No utilice este producto en boca, ojos o vagina.
- Aplique DONIQ DUO® gel dérmico solo una vez al día.
- No aplique más gel de DONIQ DUO® que lo necesario para cubrir el área a tratar. Utilizando demasiado gel o usándolo más de una vez al día, usted puede aumentar las chances de aparición de irritación en la piel.

Aplicando DONIQ DUO® gel dérmico

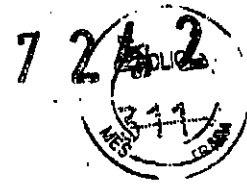
- Lave el área a tratar, o sea, donde va a colocar el gel con un limpiador suave y seque.
- Se debe evitar el contacto con los ojos, los labios, la nariz y las membranas mucosas.
- Durante las primeras semanas de tratamiento con DONIQ DUO®, puede ocurrir un empeoramiento aparente del acné. Esto no implica la suspensión del tratamiento.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS R. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aprobada



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1426AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2952 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



TRIPLICADO

- Las cremas hidratantes pueden ser utilizadas si es necesario; sin embargo, se deben evitar productos que contienen alfa hidroxilo o ácido glicólico. Productos tales como jabones fuertes, astringentes y/o cosméticos que puedan tener un fuerte efecto para secar su piel y productos con alto contenido de alcohol.
- Deberá también, evitar el uso de cera depilatoria como método para remover el vello sobre la piel tratada con DONIQ DUO® gel dérmico. Este procedimiento aumenta la posibilidad de erosiones de la piel.
- La exposición de los ojos a este producto (en especial a Adapalene uno de sus principios activos) puede provocar hinchazón ocular, conjuntivitis e irritación en los ojos.
- Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, quemaduras, eczemas de la piel o sobre la piel bronceada.
- Evite la exposición a la luz solar o a las camas solares o lámparas de bronceado. DONIQ DUO® gel dérmico puede provocar que su piel sea más sensible al sol y a la luz de las camas o lámparas solares. Deberá utilizar pantallas solares y sombrero y ropa protectora para cubrir las áreas tratadas con el producto si tiene que, obligatoriamente, exponerse al sol.
- Deberá evitar la exposición al clima extremo, tales como el viento y el frío ya que esto puede causar la irritación de su piel.
- DONIQ DUO® gel dérmico puede decolorar su ropa o pelo. Asegúrese que el producto esté completamente seco antes de vestirse para prevenir esta decoloración.
- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin indicación médica.

Na recomiende DONIQ® DUO a otra persona

¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de DONIQ DUO®?

DONIQ DUO® gel dérmico puede causar reacciones adversas incluyendo:


- Reacciones locales en la piel. Éstas ocurren mayoritariamente durante las primeras 4 semanas del tratamiento y usualmente desaparecen con el uso continuo del producto. Los signos y síntomas de reacciones locales en la piel incluyen:
 - Enrojecimiento.
 - Sequedad.
 - Hinchazón.
 - Descamación.
 - Picazón o ardor.


Consulte inmediatamente a su médico si alguna de estas reacciones adversas continúan por más de 4 semanas o comienzan a desmejorar, esto podría ocasionar la discontinuación o cese del tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico.

Informe a su médico si alguna de estas reacciones adversas son realmente molestas y no mejoran con el tiempo.

No todas las reacciones adversas descritas en el texto principal del prospecto son todas las posibles de ocurrencia bajo tratamiento con DONIQ DUO® gel dérmico. Para mayor información, consulte y dialogue sobre esto con su médico tratante.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZÁLEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Janeiro
Aprobado



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014828-12-5

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2242**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DONIQ DUO.

Nombre/s genérico/s: ADAPALENO.

§ Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CUBA 2760 CABA - CORONEL MENDEZ 440, WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: GEL DERMICO.

Nombre Comercial: DONIQ DUO.

Clasificación ATC: D10A.

Indicación/es autorizada/s: Indicado para el tratamiento cutáneo del acné



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

vulgaris en pacientes mayores de 9 años.

Concentración/es: 2.5 g de PEROXIDO DE BENZOILO, 0.1 g de ADAPALENE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEROXIDO DE BENZOILO 2.5 g, ADAPALENE 0.1 g.

Excipientes: PROPILENGLICOL 8 g, ALCOHOL ETILICO 30 g, METILPARABENO 0.1 g, TRIETANOLAMINA C.S.P. AJUSTAR pH, EDTA 0.05 g, POLOXAMER 0.5 g, CARBOMER 1 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 g.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: POMO LAMINADO BLANCO DE PE - ALU - PE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 40 y 45 GRAMOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 40 y 45 GRAMOS.

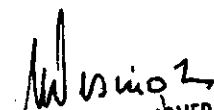
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. el Certificado N°
57302, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de
28 NOV 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7 2 4 2**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.