



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-17572442-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-17572442-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPIDUO FORTE / ADAPALENE - PEROXIDO DE BENZOILO, Forma Farmacéutica y Concentración GEL / ADAPALENE 3 mg - PEROXIDO DE BENZOILO 25 mg; aprobada por Certificado N° 54.071.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EPIDUO FORTE / ADAPALENE - PEROXIDO DE BENZOILO, Forma Farmacéutica y Concentración GEL / ADAPALENE 3 mg - PEROXIDO DE BENZOILO 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-23723854-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-23723957-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.071, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-17572442-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.04 12:16:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.04 12:16:37 -03:00

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta

EPIDUO FORTE
ADAPALENO 0.3% / PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%
Gel

Uso tópico

Lea cuidadosamente toda la información indicada aquí antes de utilizar este medicamento.

Conserve esta información, usted podría necesitar leerla nuevamente.

Si tiene alguna otra pregunta o una duda, consulte dicha información con su médico o con el farmacéutico.

Este medicamento sólo se le ha recetado a Usted. Nunca le entregue este medicamento a ninguna otra persona, aunque tenga los mismos síntomas, ya que podría ser nocivo para esa otra persona.

Si alguna reacción adversa se torna severa o si experimenta alguna reacción adversa no mencionada en esta información, consulte a su médico o con su farmacéutico.

En este prospecto:

1. ¿Qué es EPIDUO FORTE gel y para qué se usa?
2. ¿Qué información se debe conocer antes de usar EPIDUO FORTE gel?
3. ¿Cómo se debe usar EPIDUO FORTE gel?
4. ¿Cuáles son las eventuales reacciones adversas?
5. ¿Cómo se debe conservar EPIDUO FORTE gel?
6. Información adicional.

1. ¿QUÉ ES EPIDUO FORTE GEL Y PARA QUÉ SE USA?

Grupo fármaco-terapéutico: TRATAMIENTO TÓPICO DEL ACNÉ.

Indicaciones terapéuticas

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento de casos moderados y graves de acné vulgaris, que se caracteriza por comedones, pápulas y pústulas inflamatorias con o sin nódulos ocasionales en pacientes mayores a 12 años.

2. ¿QUÉ INFORMACIÓN SE DEBE CONOCER ANTES DE USAR EPIDUO FORTE GEL?

Contraindicaciones

Si está embarazada.

Si está planeando un embarazo.

Nunca use Epiduo Forte gel si es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula.

Advertencias y Precauciones Especiales de uso

- No aplique Epiduo Forte gel sobre la piel dañada, eccematosa o quemada por el sol. Se debe esperar la recuperación de la piel antes de empezar el uso de Epiduo Forte gel.
- Evite el contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.
- Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar y a las lámparas ultravioleta.
- Evite aplicar el producto sobre el cabello y sobre fibras textiles teñidas debido al riesgo de decoloración. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.
- Si se produce una reacción de alergia, o irritación grave de la piel, interrumpir el uso y consultar su médico.
- Epiduo Forte contiene un ingrediente, el propilenglicol (E1520), el cual puede causar irritación de la piel.

Interacción con otros medicamentos

No aplique otros productos que contengan peróxido de benzoilo y/o retinoides al mismo tiempo que Epiduo Forte gel. Evite usar en forma concomitante productos cosméticos irritantes, tales como jabones o cosméticos que resecan la piel.

Interacciones con alimentos y bebidas.

No aplica

Interacción con productos fitoterapéuticos o con terapias alternativas

No aplica

Uso durante el embarazo y la lactancia

Epiduo Forte no deberá utilizarse durante el embarazo o bien, si Ud está planeando un embarazo.

Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con Epiduo Forte, deberá interrumpirse y deberá informar esto a su médico.

Epiduo Forte puede utilizarse durante la lactancia, pero no se debe aplicar en el pecho para evitar el riesgo de contacto con el bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No Aplica.

3. ¿CÓMO SE DEBE USAR EPIDUO FORTE GEL?

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Epiduo Forte está reservado para uso en adultos y adolescentes desde los 12 años y más.

Modo y frecuencia de administración

Aplique una capa fina del gel de manera homogénea a la zona afectada por el acné, una vez al día antes de acostarse en la noche, evitando la zona de los ojos, los párpados, los labios, la boca y la membrana mucosa del interior de la nariz, después de haber lavado y secado la piel. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.

Si el producto entra en los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya secado en la piel.

En caso de irritación, lavar la piel con agua templada y utilizar una crema hidratante no comedogénica, disminuir la frecuencia de uso (por ejemplo, utilizar cada 2 días) o suspender el uso.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Epiduo Forte.

Si estima que la acción de Epiduo Forte es demasiado fuerte o débil, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Síntomas e instrucciones en caso de sobredosificación

Si usted utiliza más Epiduo Forte gel de lo que debiera:

Si usted utiliza más Epiduo Forte de lo que debiera, su acné no sanará más rápidamente sino que esto podría provocar irritación y enrojecimiento cutáneo. En tal caso, interrumpa su uso y espere hasta que la piel se haya recuperado.

Contacte a su médico o al servicio de urgencia:

- En caso de ingestión accidental o si usted utiliza más de Epiduo Forte gel de lo que debiera.
- Si un niño se aplica accidentalmente el producto.

En caso de ingestión accidental, comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962- 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Instrucciones en caso de omisión de una o de varias dosis

Si se olvida de utilizar Epiduo Forte gel:

No debe duplicar la dosis para compensar la dosis que ha olvidado aplicarse.

4. ¿CUÁLES SON LAS EVENTUALES REACCIONES ADVERSAS?

Reacciones Adversas

Al igual que todos los medicamentos, Epiduo Forte gel puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Epiduo Forte puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Efectos adversos frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 10)

Irritación de la piel; eczema; sensación de ardor en piel y dermatitis atópica.

Efectos adversos poco frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 100)

Eritema del párpado; parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación); prurito, erupción, piel seca; reacción alérgica;

Además de las anteriores, se han notificado otras reacciones con Epiduo gel (adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 %), la combinación fija previamente aprobada de adapaleno y peróxido de benzoilo:

- Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Epiduo gel son la dermatitis de contacto irritativa (frecuente) y la quemadura solar (poco frecuente).

- Datos de farmacovigilancia:

Los eventos adversos reportados después de la aprobación de Epiduo a nivel internacional han sido los siguientes:

- Trastornos oculares: Edema palpebral.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediatínicos: Sensación de opresión en la garganta, falta de aire (disnea).
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Dolor en la piel (dolor punzante), dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampollas (vesículas), cambio de color de la piel, urticaria, reacción anafiláctica, quemadura en el lugar de aplicación.

La mayoría de los casos de “quemaduras/ardor en el lugar de aplicación” constituyeron quemaduras superficiales, pero se han reportado casos de reacciones de quemaduras de segundo grado o graves.

Si alguna reacción adversa se torna severa o si experimenta alguna reacción adversa no mencionada en esta información, consulte a su médico o su farmacéutico.

5. ¿CÓMO SE DEBE CONSERVAR EPIDUO FORTE GEL?

No debe utilizar Epiduo Forte gel después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.

Condiciones de conservación

Argentina: Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener herméticamente cerrado. Una vez abierto el envase, el producto es estable por 12 meses.

Los medicamentos no deberán eliminarse enteros en el desagüe o con los desechos del hogar. Consulte a su farmacéutico sobre la mejor manera de eliminar los medicamentos.
Estas medidas permiten proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL.

¿Qué contiene Epiduo Forte gel?

Los principios activos son:

Adapaleno 0,3 g /100 g de gel

Peróxido de benzoílo 2,5 g/ 100 g de gel

Los otros ingredientes son:

Simulgel 600 PHA, docusato sódico, edetato disódico, glicerina, Poloxamer 124, propilenglicol (E1520), agua purificada.

¿Cómo es el envase externo?

Frasco con bomba dosificadora, conteniendo 15g, 30g, 45g, 60g y 70 g de gel.

Es posible que no se estén comercializando todas las presentaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Laboratoires Galderma, ZI-Montdesir, 74540 Alby Sur Cheran, Francia

Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Otto Krause 4650, Localidad Área de Promoción del Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Prov. Bs As.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 54071.

Dirección Técnica: María Eugenia Schiatti - Farmacéutica

Uruguay: Uso tópico dérmico.



SCHIATTI María Eugenia
CUIL 27259658212



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-17572442 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 08:32:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 08:32:52 -03:00

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta

EPIDUO FORTE
ADAPALENO 0.3% / PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%
Gel - Uso Tópico

FORMULA:

Cada 100 g contiene:

Adapaleno 0,30g, Peróxido de benzoílo 2,50g.

Excipientes: Simulgel 600 PHA 4,00 g, Docusato Sódico 0,05 g, Edetato Disódico 0,10 g, Glicerina 4,00 g, Poloxamer 124 0,20 g, Propilenglicol (E1520) 4,00 g, Agua Purificada c.s.p.100g.

CÓDIGO ATC: D10AD53. Preparaciones antiacné para uso tópico.

INDICACIONES

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento de casos moderados y graves de acné vulgaris, que se caracteriza por comedones, pápulas y pústulas inflamatorias con o sin nódulos ocasionales en pacientes mayores a 12 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

EPIDUO 0,3 %/ 2,5 % gel debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné de la cara y tronco, una vez al día, sobre la piel limpia y seca.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en base al estado clínico en conjunto y a la respuesta terapéutica al tratamiento. Los primeros signos de mejoría clínica aparecen normalmente después de 1 a 4 semanas de tratamiento. Si no se observa mejoría después de 4 a 8 semanas de tratamiento, se deberá reevaluar la continuidad del mismo. -

Una dosis más baja de EPIDUO está disponible (EPIDUO 0,1/2,5 % gel) y esta concentración se debe considerar en pacientes con acné vulgar moderado.

Cuando la cara completa presenta numerosas papulopústulas, se observa un incremento del beneficio clínico en los sujetos tratados con EPIDUO 0,3/2,5 % gel en comparación con la terapia de referencia (EPIDUO 0,1/2,5 % gel). El médico puede elegir entre las dos concentraciones, según el estado y la gravedad clínica del paciente.

Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

Modo de Administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una fina película de EPIDUO 0,3%/2,5, gel sobre las áreas afectadas en la cara y/o el tronco una vez al día sobre la piel limpia. Aplicar una pequeña cantidad para cada área de la cara (por ejemplo, frente, mentón y mejillas), evitando los ojos y los labios .

Los pacientes deben ser informados que tendrán que lavarse las manos después de aplicar el medicamento.

Los cosméticos pueden aplicarse una vez que el gel EPIDUO 0,3%/2,5 %, se haya secado. -----

En caso de irritación, se debe indicar al paciente que utilice productos hidratantes no comedogénicos según sea necesario, que utilice la medicación con menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos), suspender el uso de la medicación de forma temporal o interrumpir de manera definitiva el uso de la medicación.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y en mujeres que planean un embarazo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

EPIDUO 0,3 %/2,5% gel no debe aplicarse sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones), ni con quemaduras solares o piel eczematosa.

El medicamento no debe entrar en contacto con los ojos, labios, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si entrara en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua tibia.

Si se produce una reacción que indique sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de EPIDUO 0,3 %/2,5% gel.

Se debe evitar la exposición excesiva al sol o a las lámparas UV.

EPIDUO 0,3 %/2,5% gel no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el cabello o géneros tejidos ya que puede producir blanqueamiento y decoloración.

El producto contiene propilenglicol (E1520) y puede provocar irritaciones cutáneas.

La eficacia y la seguridad de EPIDUO 0,3 %/2,5% gel en pacientes con acné nodular grave o nódulo quístico grave no han sido estudiadas. Como los pacientes con acné nodular / nódulo quístico severo tienen un mayor riesgo de tener cicatrices permanentes secundarias a las lesiones de acné, el uso de EPIDUO 0,3 %/2,5%, gel en estos pacientes no se recomienda como monoterapia debido al riesgo de respuesta terapéutica insuficiente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción con EPIDUO 0,3%/2,5% gel.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conoce interacción con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y simultáneamente con EPIDUO 0,3%/2,5 %, gel.

Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o medicamentos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir una irritación suplementaria con EPIDUO 0,3%/2,5 %, gel.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja (ver sección 5.2) y, por lo tanto, la interacción con medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo en la piel es baja y el principio activo se metaboliza completamente en ácido benzoico el cual se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

Embarazo , Lactancia y Fertilidad,

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado a anomalías congénitas.

Generalmente se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en el prospecto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea , uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo:

Adapalene está contraindicado en el embarazo o en mujeres que planean quedar embarazadas.

Los estudios en animales por vía oral han demostrado toxicidad para reproducción con una alta exposición sistémica. Si el producto se usa accidentalmente durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe suspender el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con adapalene deben usar anticoncepción efectiva.

Lactancia:

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de adapalene.

No se esperan efectos en el lactante, puesto que la exposición sistémica al adapalene en mujeres en periodo de lactancia es insignificante.

Para evitar la exposición del lactante al adapalene, se debe evitar la aplicación de adapalene sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con EPIDUO 0,3%/2,5% gel

Sin embargo, no se han encontrado efectos de adapalene o peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en ratas en los estudios de reproducción. Ver Datos Preclínicos de Seguridad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EPIDUO 0,3%/2,5% gel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 10% de los pacientes son susceptibles de presentar reacciones cutáneas adversas. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas normalmente al uso de EPIDUO 0,3%/2,5%, gel incluyen reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, como irritación cutánea principalmente caracterizadas por descamación, sequedad, eritema y quemazón/dolor punzante. Se recomienda usar un producto hidratante, reducir temporalmente la frecuencia de aplicación a días alternos, o interrumpir temporalmente hasta que su uso una vez al día pueda reanudarse. ----- Estas reacciones se producen normalmente al comienzo del tratamiento, y tienden a disminuir gradualmente con el paso del tiempo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), frecuencia indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y fueron comunicados con EPIDUO 0,3%/2,5%, gel en un estudio clínico en Fase 3 controlado con vehículo (ver Tabla 1).

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema palpebral
	Frecuencia indeterminada *	Edema palpebral
Trastorno del sistema inmunológico	Frecuencia indeterminada *	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuencia indeterminada *	Sensación de Opresión en la garganta Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón cutánea, irritación cutánea.
	Poco frecuente	Sequedad cutánea, prurito,

		erupción.
	Frecuencia indeterminada *	Dermatitis alérgica de contacto, inflamación facial, dolor cutáneo (dolor punzante) y ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación**

*Datos de vigilancia post-comercialización reportados desde el lanzamiento global de EPIDUO 0,1%/2,5 %, gel, a partir de una población de tamaño desconocido. -----

** La mayoría de los casos de "quemadura en el lugar de aplicación" fueron quemaduras superficiales pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves. -----

Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron más frecuentes con EPIDUO 0,1/2,5 %, gel en relación al vehículo. En el estudio pivotal (ver sección 5.1), el 9.2 % de los sujetos en la población combinada tratada con EPIDUO 0,3%/2,5% gel tuvieron reacciones adversas relacionadas con la piel y el 3.7 % de la población tratada con EPIDUO 0,1/2,5 %, gel en relación con el grupo vehículo (2.9%).

Además de las anteriores, otras reacciones adversas fueron comunicadas con EPIDUO 0,1%/ 2,5 % el gel, la combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoilo aprobada previamente:

-Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos con EPIDUO 0,1/2,5 %, gel son dermatitis irritativa de contacto (frecuente) y quemadura solar (poco frecuente).

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante la notificación de reacciones adversas después de que el medicamento ha sido aprobado ya que permite monitorear el equilibrio riesgo / beneficio del medicamento.

SOBREDOSIS

EPIDUO 0,3/2,5 %, gel debe ser aplicado por vía cutánea sólo una vez al día. La aplicación excesiva de EPIDUO 0,3/2,5 %, gel puede producir una irritación grave. En este caso, debe interrumpirse su uso y esperar hasta que la piel se recupere.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas, 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. Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones anti-acné para uso tópico, código ATC: D10AD53.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Epiduo Forte combina dos sustancias activas, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- **Adapaleno:** El adapaleno es un derivado de ácido naftoico químicamente estable con actividad similar a dos retinoides. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que el adapaleno actúa en la patología del *acné vulgaris*: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. En cuanto al mecanismo, el adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia actual sugiere que el adapaleno tópico normaliza la diferenciación de células epiteliales foliculares que resulta en una disminución de la formación de

microcomedones. El adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas (direccionales) y quimiocinéticas (aleatorias) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo *in vitro*; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios. Los estudios *in vitro* han mostrado inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de receptores 2 tipo toll. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células se ve reducido por la acción del adapaleno.

- **Peróxido de benzoilo:** Se ha demostrado que el peróxido de benzoilo posee actividad antimicrobiana, particularmente frente a *Cutibacterium acnes*, anormalmente presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. El mecanismo de acción del peróxido de benzoilo se ha explicado por una elevada actividad lipofílica, lo que permite penetrar a través de la epidermis en las membranas celulares bacterianas y de los queratinocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoilo es un compuesto antibacteriano de amplio espectro muy efectivo para el tratamiento del *acne vulgaris*. Se ha comprobado que sus propiedades bactericidas son debidas a la producción de radicales libres que oxidan proteínas y otros componentes celulares fundamentales de la pared bacteriana. La concentración inhibitoria mínima del peróxido de benzoilo es bactericida y se ha demostrado su eficacia en cepas de *Propionibacterium acnes* tanto sensibles como resistentes a los antibióticos. Además, el peróxido de benzoilo ha demostrado tener acción exfoliativa y queratolítica.

Eficacia y Seguridad Clínica

La seguridad y eficacia de EPIDUO 0,3 %/2,5%, gel aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar fueron evaluadas durante 12 semanas, en un estudio clínico controlado, dobleciego, aleatorizado, comparando EPIDUO 0,3%/2,5%, gel, con un vehículo en 503 pacientes con acné. En este estudio, 217pacientes fueron tratados con EPIDUO 0,3%/2,5%, gel, 217 pacientes con adapaleno 0,1% / peróxido de benzoilo 2,5 % gel y 69 pacientes con el vehículo.

Los criterios de eficacia fueron:

-La tasa de éxito, definida como el porcentaje de sujetos “Curado” o “Casi curado” en la semana 12 con al menos una mejora de 2 grados según la valoración IGA (Investigator Global Assessment/ Evaluación Global del Investigador). Una puntuación IGA de “Curado” corresponde a piel curada sin lesión inflamatoria o no inflamatoria. Una puntuación IGA de “Casi curado” corresponde a algunos comedones dispersados y a algunas pápulas pequeñas.

-La diferencia media absoluta de recuento de lesiones, inflamatorias y no inflamatorias en la semana 12 en relación al nivel basal.

A nivel basal, el 50% de los pacientes incluidos tenían acné grave evaluado como “moderado” (IGA=3) y el 50% tenía puntuación de “grave” (IGA=4). En el total de la población de estudio, se permitieron hasta dos nódulos. Para el recuento de las lesiones, los sujetos tenían una media de 98 lesiones totales (rango: 51-226), de las cuales el recuento medio de lesiones inflamatorias fue de 38 (rango: 20-99) y de lesiones no inflamatorias de 60 (rango: 30-149). La edad de los pacientes se encontraba en un rango de 12 a 57 años (edad promedio: 19,6 años), con 273(54,3%) de los pacientes de 12 a 17 años de edad. Número similar de hombres (47,7%) y mujeres (52,3%) fueron incluidos.

En este estudio pivotal, 55,2% de pacientes en el estrato grave tenían acné en el tronco. Los pacientes fueron tratados una vez por día por la noche en el rostro y las otras zonas afectadas por el acné en el tronco.

-Los análisis estadísticos se realizaron para comparar e interpretar los resultados del estudio en dos etapas EPIDUO 0,3%/2,5% gel vs vehículo en la población total de pacientes con acné moderado y grave (IGA=3 e IGA=4).

-EPIDUO 0,3/2,5 % vs vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné grave (IGA=4).

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2 para las poblaciones combinadas con acné moderado y grave.

TABLA 2: EFICACIA CLÍNICA EN LA POBLACIÓN TOTAL: PACIENTES CON ACNÉ VULGAR MODERADO Y GRAVE A LA SEMANA 12 (POBLACIÓN COMBINADA IGA=3 Y 4, MI,ITT)

PARÁMETROS DE EFICACIA	EPIDUO 0,3%/2,5 %, GEL (N=217)	ADAPALENO 1 MG/G + PERÓXIDO DE BENZOILO 25 MG/G GEL (N=217) A	VEHÍCULO DEL GEL (N=69)
TASA DE ÉXITO (MEJORA DE 2 GRADOS E IGA “CURADO” O “CASI CURADO” MÍNIMO)	33,7% ^B	27,3%	11,0%
DIFERENCIA EN LESIONES INFLAMATORIAS REDUCCIÓN MEDIA ABSOLUTA (PORCENTAJE)	27,8 ^B (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
DIFERENCIA EN LESIONES NO INFLAMATORIAS REDUCCIÓN MEDIA ABSOLUTA (PORCENTAJE)	40,5 ^B (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI=Imputación Múltiple; ITT=Intención de tratar-----

A) Este estudio no fue diseñado ni fue lo suficientemente potente para comparar formalmente la eficacia de EPIDUO 0,3 %/2,5, gel con la dosis menor de adapaleno 0,1% peróxido de benzoilo 2,5 %, ni para comparar la dosis menor de adapaleno 1 mg/g+ peróxido de benzoilo 2,5% con el vehículo. ----

B) p<0,001 versus vehículo-----

Los resultados de los primeros análisis de eficacia en la población con acné grave se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Eficacia clínica en los pacientes con acné vulgar severo (IGA=4, IM, población ITT)

PARÁMETROS DE EFICACIA	EPIDUO 0,3%/2,5 %, GEL (N=106)	ADAPALENO 1 MG/G + PERÓXIDO DE BENZOILO 2,5 % GEL (N=112)	VEHÍCULO DEL GEL (N=34)
TASA DE ÉXITO (MEJORA DE 2 GRADOS E IGA “CURADO” O “CASI CURADO” MÍNIMO)	31,9% ^A	20,5%	11,8%
DIFERENCIA EN LESIONES INFLAMATORIAS REDUCCIÓN DE LA MEDIA ABSOLUTA (PORCENTAJE)	37,3 ^B (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33%)
DIFERENCIA EN LESIONES NO INFLAMATORIAS REDUCCIÓN DE LA MEDIA ABSOLUTA (PORCENTAJE)	46,3 ^B (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI=Imputación Múltiple; ITT=Intención de tratar

A) p=0,029 vs vehículo

B) p=<0,001 vs vehículo

El gel adapaleno 0,1 % / peróxido de benzoilo 25 mg/g gel se incluyó en este ensayo como un tratamiento de referencia. En sujetos clasificados como “moderados” (IGA=3), EPIDUO 0,3%/2,5%, gel no ha

demostrado una mayor eficacia vs el tratamiento de referencia. En el análisis pre-especificado en sujetos clasificados como “grave” (IGA = 4), EPIDUO 0,3%/2,5%, gel alcanzó una mayor eficacia en comparación con el vehículo con una diferencia de tratamiento de 20.1% (31.9% vs 11.8%, 95% CI: [6.0%. 34.2%.], p=0.029), contrariamente al tratamiento de referencia (diferencia de tratamiento vs el vehículo de 8.8%).

La eficacia de EPIDUO 0,3%/2,5%, gel sobre las cicatrices del acné fue investigado en el estudio OSCAR. Este fue un estudio controlado versus vehículo, multicéntrico, aleatorizado, ciego al investigador, basado en una comparación intraindividual (la mitad derecha de la cara frente a la mitad izquierda de la cara) investigando a sujetos masculinos y femeninos de 16 hasta 35 años (n=67) con acné vulgar facial de moderado a severo, con un número medio de lesiones de acné de 40 lesiones de acné (18 lesiones inflamatorias, 22 lesiones no inflamatorias) en cada lado de la cara. La gran mayoría de los sujetos presentaban una gravedad global moderada de acné (93%). Ambos lados estuvieron bien equilibrados en cuanto a las lesiones de acné, la gravedad de las cicatrices de acné fueron 12 cicatrices en cada lado con una mayoría de cicatrices de 2-4 mm.

La mayoría de los pacientes (63%) tuvieron cicatrices de severidad global leve de las cicatrices y cerca del 30% presentaban cicatrices de severidad moderada.

En este estudio se incluyeron sujetos masculinos y femeninos, de 16 a 35 años y con un fototipo de piel de la IV en la escala de Fitzpatrick.

La población incluida fue principalmente femenina (65,7%) y la mayoría de los sujetos fueron categorizados principalmente como raza blanca (86,6%) y el resto asiáticos (13,4%), la identidad étnica no fue recogida. Los fototipos de piel más frecuentes fueron el II (47,8%) y el III (34,3%) y el resto IV (13,4%) y (4,5%).

Todos los sujetos elegidos fueron asignados al azar para recibir EPIDUO 0,3%/2,5 % en una mitad de la cara y el vehículo en la otra mitad, una vez al día por la noche, durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el recuento de cicatrices de acné atrófico por cada mitad en la semana 24.

La variable principal de eficacia ha demostrado que el medicamento redujo el número total de cicatrices de acné (ver la Tabla 4):

Tabla 4: Número total de cicatrices de acné (ITT/LOCF)

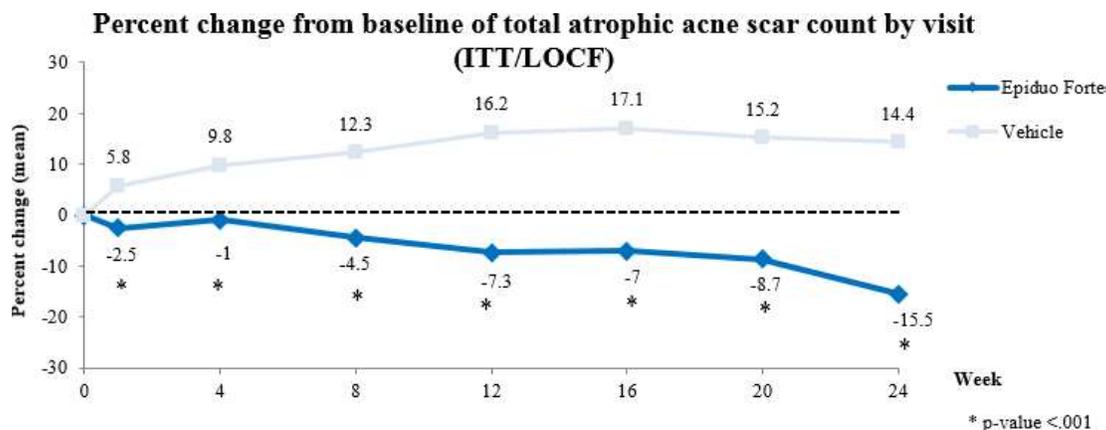
Número total de cicatrices de acné ITT/LOCF)	EPIDUO 0,3%/2,5% gel	Vehículo	Diferencia de tratamiento	Resultado estadístico
Media ±ET	9,5±5,5	13,3±7,4	-3,7±4,4	p<0,0001
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1,Q3)	(6,0;12,0)	(8,0;19,0)	(-7,0;0,0)	
(Min, Max)	(0;27)	(0;36)	(-16;3)	

ITT=Intención de tratar; LOCF=últimas observaciones informadas; ET= desvío standard

EPIDUO 0,3%/2,5 % gel redujo principalmente cicatrices de 2-4 mm (media con EPIDUO 0,3%/2,5 %, gel de 9,0 ± 5,4; media con el vehículo de 12,1 ± 7, 0), mientras que la reducción de las cicatrices > 4 mm fue menor (media con EPIDUO 0,3%/2,5 % gel de 0,6 ± 0,8; media con el vehículo de 1,2±1,9; diferencia media de tratamiento vs vehículo -0,6 ±1,5).

La figura 1 muestra el cambio porcentual del recuento total de cicatrices atróficas del acné por visita para cada mitad de la cara que haya recibido Epiduo 0,3%/2,5% gel y el vehículo.

Figura 1: Evolución porcentual de recuento total de cicatrices atróficas de acné por visita en relación al nivel basal.



Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio clínico de farmacocinética con EPIDUO 0,3%/2,5%, gel en 26 sujetos adultos y adolescentes (de 12 a 33 años) con acné vulgar grave. Los sujetos fueron tratados con una aplicación al día en todas las áreas potencialmente afectadas durante un periodo de 4 semanas, de media, 2,3 g/día (rango: 1,6-3,1 g/día) de EPIDUO 0,3/2,5% gel aplicado como una fina capa en la (cara, hombros, parte alta del pecho y espalda), en promedio 2,3 gramos/día (intervalo: 1,6-3,1 gramos/día). Después de 4 semanas de tratamiento, 16 sujetos (62%) presentaban concentraciones plasmáticas de adapaleno en plasma cuantificables por encima del límite de cuantificación (LOQ de 0,1 ng/ml), con una Cmax media de 0,16 ± 0,08 ng/ml y una AUC 0-24h media de 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. El sujeto con mayor exposición tuvo unos valores de Cmax y AUC 0-24h de 0,35 ng/ml y 6,41 ng.h/ml, respectivamente. -----

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con EPIDUO 0,1%/2,5%, gel y EPIDUO 0,3%/2,5% gel han evidenciado que la absorción transdérmica de adapaleno no es afectada por el peróxido de benzoilo. La penetración percutánea de peróxido de benzoilo es baja. Cuando se aplica en la piel, el peróxido de benzoilo se convierte completamente en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Los datos de los estudios pre-clínicos que resultan de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para el hombre.

Los estudios de toxicidad para la reproducción con adapaleno se han realizado por las vías de administración oral y dérmica en rata y conejo. Se ha demostrado un efecto teratogénico a altas exposiciones sistémicas (dosis orales de 25 mg/kg/día). Se observó una modificación en el número de costillas o vértebras a exposiciones más bajas (dosis cutáneas de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con EPIDUO 0,1/2,5%, gel o EPIDUO 0,3/2,5%, gel que incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en rata, perro y cerdo “minipig” de hasta 13 semanas, han demostrado una irritación local y potencial de sensibilización, tal como era esperado para una combinación que contiene peróxido de benzoilo.

La exposición sistémica a adapaleno tras la aplicación cutánea repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es coherente con los datos clínicos farmacocinéticos. El peróxido de benzoilo es rápida y completamente convertido en ácido benzoico en la piel, y tras la absorción es eliminado en la orina, con limitada exposición sistémica.

La toxicidad reproductiva del adapaleno se ha evaluado por vía oral en ratas para determinar la fertilidad.

No ha habido efectos adversos sobre el desempeño reproductivo ni sobre la fertilidad, la supervivencia de la camada F1, el crecimiento y el desarrollo hasta el destete y el desempeño reproductivo posterior después del tratamiento con adapaleno oral en dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Un estudio sobre toxicidad en la reproducción y el desarrollo realizado en ratas expuestas a dosis orales de peróxido de benzoilo de hasta 1000 mg/kg/día (5 mL/kg). Este estudio ha demostrado que el peróxido de benzoilo no indujo teratogenicidad ni efectos sobre la función reproductiva a dosis de hasta 500 mg/kg/día.

Evaluación del Riesgo Medioambiental

Los estudios de la evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el adapaleno tiene el potencial de ser muy persistente y tóxico en el medio ambiente.

Los estudios de la evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el adapaleno puede presentar un riesgo para el medio acuático.

.

PRESENTACIONES

Frasco con bomba dosificadora, conteniendo 15g, 30g, 45g, 60g y 70 g de gel.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Argentina: Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener herméticamente cerrado. Una vez abierto el envase, el producto es estable por 12 meses.

Elaborado por:

G, Production Inc. 19400 Route Transcanadienne, Baie D'Urfé, QC, Canadá, H9X 3S4

Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Otto Krause 4650, Localidad Área de Promoción del Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Prov. Bs As.

Esp. Med. Aut. Min. Salud. Certif. N°: 54071. Dir. Técnica: M. E. Schiatti – Farmacéutica.

Uruguay: Uso tópico dérmico.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-17572442 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 08:32:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 08:32:39 -03:00