



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12264-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-011995-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011995-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPIDUO FORTE / ADAPALENO – PEROXIDO DE BENZOILO, Forma farmacéutica y concentración: GEL, ADAPALENO 0,3 g – PEROXIDO DE BENZOILO 2,5 g, 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EPIDUO FORTE / ADAPALENO – PEROXIDO DE BENZOILO, Forma farmacéutica y concentración: GEL, ADAPALENO 0,3 g – PEROXIDO DE BENZOILO 2,5 g, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23901910-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23903140-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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011995-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.01 10:03:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 10:03:16 -03'00'

ORIGINAL

106

PROSPECTO PARA EL MEDICO

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 benzoilo 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 anti acné 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

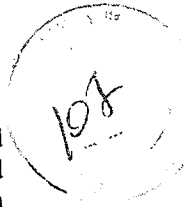
Epiduo Forte combina dos sustancias activas, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- **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 quimioquinas (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.

CCDS VI

SGHIAFFI, MARIA ELENA
DIRECTORA GENERAL
GALDERMA ARGENTINA S.A.

IF-2017-23901910-APN-DERM#ANMAT



- **Peróxido de benzoilo:** Se ha demostrado que el peróxido de benzoilo posee actividad antimicrobiana, particularmente frente a *P. 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.

Seguridad y eficacia clínica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar se evaluaron en un estudio clínico, controlado, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, de 12 semanas de duración, que comparó Epiduo Forte frente al vehículo gel en 503 pacientes con acné moderado a severo. En este estudio, a 217 pacientes se les trató con Epiduo Forte gel, a 217 pacientes con Epiduo gel y a 69 pacientes con el vehículo. Los criterios de eficacia fueron:

- Tasa de éxito, definida como el porcentaje de sujetos cuya calificación en la semana 12 fue "curado" o "casi curado", con una mejora mínima en dos grados en la Evaluación Global del Investigador (IGA, *Investigator's Global Assessment*). La puntuación IGA "curado" corresponde a una piel sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias. La puntuación IGA "casi curado" se corresponde a la presencia de escasos comedones.
- Promedio del cambio absoluto, desde el inicio del estudio hasta la semana 12, tanto en el número de lesiones inflamatorias como en el de no inflamatorias

Al inicio del estudio, el 50% de los participantes presentaban acné de una gravedad evaluada como "moderada" (IGA=3) y en el otro 50% el acné fue valorado como "severo" (IGA=4). En cuanto al recuento del número total de lesiones, la media fue de 98 (intervalo: 51-226), de los cuales el número medio de lesiones inflamatorias fue 38 (intervalo: 20-99) y el número medio de lesiones no inflamatorias fue 60 (intervalo: 30-149). La edad de los pacientes era de entre 12 y 57 años (edad promedio de 19,6 años), con el 54,3% de los pacientes (273) presentando una edad entre 12 y 17 años. El número de participantes de sexo masculino (47,7%) y femenino (52,3%) fue parecido.

Los pacientes aplicaron el tratamiento una vez al día por la noche, en el rostro y en otras áreas afectadas, como por ejemplo, espalda, hombros y pecho, siendo para estos últimos, si el caso lo ameritaba.

Los criterios primarios de eficacia fueron:

- Epiduo Forte gel frente al vehículo gel en la población total de pacientes con acné moderado a grave (IGA=3 e IGA=4).
- Epiduo Forte gel frente al vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné severo (IGA=4).

La Tabla 1 representa los resultados de eficacia para Epiduo Forte en la población combinada de pacientes con acné moderado y severo.

La superioridad de Epiduo Forte gel en comparación con el gel vehículo se demostró para la población combinada de acné moderado y severo demostró a la semana 12 un porcentaje de éxito de 33,7 % vs. 11,0 %, $p < 0,001$) y una reducción de las lesiones inflamatorias en 27,8 % vs. 13,2 % $p < 0,001$, y reducción de las lesiones no inflamatorias en 40,5% vs. 19,7 % $p < 0,001$ (Tabla 1)

Tabla 1 Eficacia clínica en la población combinada: pacientes con *acne vulgaris* moderado a severo en la semana 12 (población ITT, MI)

Parámetros de eficacia	Epiduo Forte gel	Gel vehículo
Número de sujetos	N=217	N=69
Tasa de éxito (mejoría mínima en 2 grados e IGA de "curado" o "casi curado")	33,7%*	11,0%
Reducción de lesiones inflamatorias, Reducción media absoluta (%)	27.8* (68.7%)	13.2 (39.2%)
Reducción de lesiones no inflamatorias, Reducción media absoluta (%)	40.5* (68.3%)	19.7 (37.4%)

ITT: intención de tratar; MI: imputaciones múltiples; IGA: Evaluación Global del Investigador;

* $p < 0,001$

En la tabla 2 se muestran los análisis de eficacia primaria para la población con acné severo.

La tasa de éxito de Epiduo Forte en comparación con el gel vehículo a la semana 12 en la población de acné severo fue de 31,9 % vs. 11,8 %, $p = 0,029$, reducción de las lesiones inflamatorias en 37,3 % vs. 14,2 %, $p < 0,001$ y reducción de las lesiones no inflamatorias en 46,3% vs. 17,8%, $p < 0,001$ (Tabla 2).

Tabla 2 Eficacia clínica en pacientes con *acne vulgaris* severo (Población ITT, MI; IGA = 4)

Parámetros de eficacia	Epiduo Forte gel	Gel vehículo
Número de sujetos	N=106	N=34
Tasa de éxito (mejoría mínima de 2 grados e IGA "curado" o "casi curado")	31,9%*	11,8%
Cambio en el número de lesiones inflamatorias, Reducción media absoluta	37.3 ⚡ (74.4%)	14.3 (33.0%)
Cambio en el número de lesiones no inflamatorias, Reducción media absoluta	46.3 ⚡ (72.1%)	17.8 (30.8%)

ITT: intención de tratar; MI: imputaciones múltiples; IGA: Evaluación Global del Investigador;

* $p = 0,029$

⚡ $p < 0,001$

En este estudio clínico, Epiduo 0.1% gel (Adapaleno 0,1%, peróxido de benzoflona 2,5%) fue incluido como tratamiento de referencia. No se predeterminó en el diseño ni en el poder estadístico la opción de comparar Epiduo 0,1% gel vs. Epiduo Forte ni vs. El gel vehículo. Sin embargo, se observó que los sujetos con acné moderado o IGA= 3 tratados con Epiduo Forte tuvieron una eficacia similar a Epiduo 0,1. Los sujetos con acné severo o IGA=4 tratados con Epiduo Forte tuvieron una respuesta substancialmente mayor en comparación a Epiduo 0,1% gel.

108

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio farmacocinético con Epiduo Forte gel en 26 pacientes adultos y adolescentes (edades entre 12 y 33 años) con *acne vulgaris severo*. Estos pacientes se trataron con aplicación una vez al día en todas las áreas afectadas durante un período de 4 semanas, cuya cantidad promedio fue de 2,3 gramos/día (intervalo: 1,6-3,1 gramos/día) de Epiduo Forte gel aplicado en forma de capa delgada en el rostro, hombros, partes superiores del pecho y espalda. Tras 4 semanas de tratamiento, 16 pacientes (62%) presentaron concentraciones de adapaleno en plasma superiores al límite de cuantificación (LOQ) de 0,1 ng/ml) con una $C_{máx}$ de $0,16 \pm 0,08$ ng/ml y una AUC_{0-24h} media de $2,49 \pm 1,21$ ng·h/ml. El sujeto en el que se registró la exposición máxima, los valores de $C_{máx}$ y AUC_{0-24h} fueron de 0,35 ng/ml y de 6,41 ng·h/ml, respectivamente.

La exposición sistémica al adapaleno tiende a aumentar proporcionalmente a la dosis aplicada, como se observa en otro estudio en el que el sujeto más expuesto tratado con Epiduo Gel presentó una $C_{máx}$ de 0,13 ng/ml y un valor de AUC_{0-24h} de 1,99 ng·h/ml.

En estudios farmacocinéticos realizados tanto con Epiduo Gel como con Epiduo Forte Gel se ha demostrado que la absorción transdérmica de adapaleno no se ve afectada por el peróxido de benzoylo.

La penetración percutánea del peróxido de benzoylo en la piel es baja y cuando se aplica sobre la piel se convierte totalmente en ácido benzoico, donde se elimina rápidamente.

Distribución

La unión del adapaleno a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a las lipoproteínas y la albúmina sérica, es superior al 99%. En sangre humana con un hematocrito de 45%, la fracción de eritrocitos de la sangre contenía sólo el 26% del total de adapaleno, lo que indica que el adapaleno se distribuyó en menor medida en los eritrocitos. La distribución del peróxido de benzoylo no pudo calcularse dado que se metaboliza a ácido benzoico, el cual es un compuesto endógeno.

Biotransformación

Tras un período de 24 horas de incubación en hepatocitos humanos Adapaleno se metabolizó en más del 90%. Adapaleno y sus metabolitos pueden conjugarse, principalmente a través de glucuronidación y sulfatación.

El estudio in vitro del metabolismo del peróxido de benzoylo en la piel humana confirmó que su metabolismo a Ácido Benzoico ocurre antes de entrar en la circulación sistémica.

Eliminación

La excreción del adapaleno ocurre fundamentalmente de la vía biliar.

Tras la administración tópica en modelos animales, el peróxido de benzoylo se excretó rápidamente y principalmente por vía urinaria (45% de la dosis administrada), casi exclusivamente en forma de ácido benzoico.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad o potencial carcinogénico.

ORIGINAL

ORIGINAL

110

Los estudios de toxicidad en el área reproductiva con adapaleno, se realizaron utilizando dosis orales y tópicas en ratas y conejos.

El efecto teratogénico se observó en altas dosis vía sistémica (dosis oral ≥ 25 mg/kg/día). Se observó un cambio en el número de costillas supernumerarias, fisuras en el hueso interparietal y fisuras o ausencia de 27 vértebras de la región sacra, osificación incompleta de la cabeza de los huesos largos y anomalías de la cola, cuando la exposición ocurrió por vía dérmica (dosis tópica de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con Epiduo o con Epiduo Forte incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en ratas, perros y cerdos "minipig" de hasta 13 semanas de duración y mostraron irritación local y potencial de sensibilización, tal como era esperado para una combinación que contiene peróxido de benzoílo. La exposición sistémica al adapaleno tras la aplicación dérmica repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es consistente con los datos de farmacocinética clínica. El peróxido de benzoílo es rápida y completamente convertido en la piel a ácido benzoico, y tras la absorción es eliminado en la orina, con limitada exposición sistémica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Epiduo Forte debe aplicarse una vez al día por la noche, en la totalidad de las áreas del rostro y/o del tronco afectadas por el acné, sobre una piel limpia y seca.

Población pediátrica

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

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.

Modo de administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una capa delgada de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos, boca, labios, fosas nasales o membranas mucosas.

Los pacientes deben lavarse las manos tras cada aplicación del medicamento.

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

Si se produjera irritación, se debería aconsejar a los pacientes el uso de cremas hidratantes no comedogénicas. Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reiniciar el tratamiento cuando la reacción haya disminuido, aplicando la preparación con menor frecuencia (por ejemplo, día por medio)

El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. Dado que el riesgo de formación de cicatrices permanentes secundario a las lesiones del acné es mayor en los pacientes con acné grave, está justificado

ORIGINAL

umentar el grado de vigilancia clínica de estos pacientes para garantizar una respuesta terapéutica suficiente al tratamiento con Epiduo Forte.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel llastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel eccematosa o quemada por el sol.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, enjuagar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede ocasionar irritación de la piel.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de Epiduo Forte debe interrumpirse.

La exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV (lámparas solares) debería evitarse.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con ningún material coloreado incluyendo el cabello o géneros teñidos ya que puede producir decoloración o blanqueamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Epiduo Forte.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Epiduo Forte. Sin embargo, no deben utilizarse de forma simultánea otros retinoides, peróxido de benzoílo o fármacos que tienen un mecanismo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o resecentes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

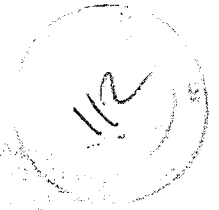
La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

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

Página 6 de 14

SCHOTTI S.A. EUGENIA
IF-2017-23901910-APN-DERM#ANMAT
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Epiduo Forte en la fertilidad.

No obstante, a través de estudios reproductivos en ratas no se han encontrado efectos del adapaleno o del peróxido de benzoilo sobre la fertilidad.

Embarazo

Los datos sobre el uso de adapaleno en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes.

Los estudios en animales mediante vía oral han demostrado toxicidad reproductiva a una exposición sistémica elevada.

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoilo administrados localmente durante el embarazo es limitada pero los pocos datos disponibles no indican efectos perjudiciales en los primeros meses del embarazo.

Debido a los limitados datos disponibles y dado que es posible una absorción cutánea muy débil de adapaleno, no debe usarse Epiduo Forte durante el embarazo.

En caso de embarazo inesperado, debe interrumpirse el tratamiento.

Lactancia

No se condujo ningún estudio de transferencia a través de la leche en animales o seres humanos después de la aplicación cutánea de Epiduo Forte gel.

No se prevén efectos en los lactantes puesto que la exposición sistémica en las mujeres en periodo de lactancia al adapaleno y al peróxido de benzoilo es insignificante.

Epiduo Forte puede utilizarse durante la lactancia.

Para evitar exposición del lactante por contacto, debe evitarse la aplicación de Epiduo Forte en el pecho cuando se utilice durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas características observadas con un tratamiento de Epiduo Forte se cuentan reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, tales como irritación de la piel que incluye exfoliación de la piel, piel seca, eritema y sensación de ardor⁽¹⁾ /picazón. Estas reacciones suelen ocurrir en una etapa temprana de tratamiento y su intensidad disminuye con el tiempo

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por Sistema de clase de Órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Epiduo Forte en un estudio clínico controlado con vehículo en fase III (ver la tabla 3).

Página 7 de 14

SCHIAFFINO SA EUGENIA
IF-2017-23901910-APN-DERM#ANMAT
GALDERINI ARGENTINA



Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Eritema del párpado
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Parestesias (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Irritación de la piel, eczema, sensación de ardor en piel, dermatitis atópica
	Poco frecuentes	Prurito, erupción, piel seca

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 mediastínicos: sensación de opresión en la garganta, disnea ⁽¹⁾
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas), cambio de color de la piel, reacción anafiláctica ⁽²⁾.

(1) La mayoría de los casos de quemaduras en sitios de aplicación fueron quemaduras superficiales, mientras que en pocos casos se han reportado quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

(2) Las reacciones anafilácticas incluyen erupciones cutáneas generalizadas o reacciones cutáneas asociadas con trastornos respiratorios representados principalmente por edemas, sensación de opresión en la garganta, disnea y urticaria.

Tales eventos han sido incluidos debido a su gravedad, a su relación causal con Epiduo o a su frecuencia de notificación. Los eventos adversos posteriores a la comercialización se han notificado de manera espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no pueden realizarse estimaciones sobre su frecuencia.

ORIGINAL

SOBREDOSIFICACION

Epiduo Forte es sólo para uso cutáneo una vez al día. La aplicación en exceso puede producir irritación grave. En tal caso, interrumpa su uso y espere hasta que la piel se haya recuperado. 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 / 4653-7777.

Opativamente otros centros de intoxicaciones.

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, Canada H9X 3S4

Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Garín, Prov. Buenos Aires

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

Dirección Técnica: María Eugenia Schiatti - Farmacéutica

Uruguay: Uso tópico dérmico.

Paraguay: La Química Farmacéutica S.A. Avenida Venezuela 740, teléfono N° 595 21 222 391, Asunción, Paraguay.

Página 9 de 14

SEMIANTONIA EUGENIA
DIRECTORA GENERAL
CALDERMA
IP-2017-23901910-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23901910-APN-DERM#ANMA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 11995-17-1 certifi 54071

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.11 15:06:20 -0300'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AF,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.11 15:06:21 -0300'

ORIGINAL

PROSPECTO PARA EL PACIENTE

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 se utiliza para el tratamiento cutáneo del acné moderado y grave, como el acné inflamatorio.

Este gel es una asociación de 2 principios activos, el adapaleno y el peróxido de benzoílo que asocian sus propiedades pero de maneras diferentes:

- el adapaleno pertenece a un grupo de productos denominados "retinoides" que actúa específicamente sobre el acné;
- el segundo principio activo, el peróxido de benzoílo, actúa como un agente antimicrobiano y mediante su acción limpiadora y exfoliante de la capa cutánea superior.

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

Contraindicaciones

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

ORIGINAL

116

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 benzoílo 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.

Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con Epiduo Forte, el tratamiento debería interrumpirse y usted 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.

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIRECTORIO NACIONAL DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
GALDERMA ARGENTINA S.A.
IF: 2017-23903140-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

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.

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)

- Prurito, erupción, piel seca; eritema del párpado; parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación).

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:

Página 12 de 14

IF-2017-23903140-APN-DERM#ANMAT
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

- Edema palpebral.
- Sensación de opresión en la garganta, falta de aire.
- Dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas), cambio de color de la piel, reacción anafiláctica.

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 benzoilo 2,5 / 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:

G. Production Inc.

19400 Route Transcanadienne

Baie D'Urfé, QC, Canada H9X 3S4

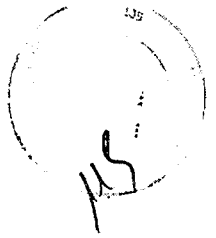
Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Garín. Prov. Buenos Aires

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

Dirección Técnica: María Eugenia Schiatti - Farmacéutica

ORIGINAL



Uruguay: Uso tópico dérmico.

Paraguay: La Química Farmacéutica S.A. Avenida Venezuela 740, teléfono N° 595 21 222 391, Asunción, Paraguay.

COMUNIDAD ARGENTINA DE HIGIENA
REGISTRADA
GAB. DERMA A. OFICINA
IF-2017-23903140-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23903140-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: inf para el paciente 11995-17-1 certif 34071

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.11 15:10:03 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.11 15:10:04 -03'00'