



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

DISPOSICIÓN N° 0030

BUENOS AIRES,
02 FNE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006685-16-9 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 autorización para importar la nueva concentración de ADAPALENO 0,3% - PERÓXIDO DE BENZOÍLO 2,5%, forma farmacéutica: GEL, para la especialidad medicinal denominada: EPIDUO / ADAPALENO - PERÓXIDO DE BENZOÍLO, inscripta bajo el Certificado N° 54.071.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que las nuevas concentraciones de la especialidad medicinal antedicha habrán de importarse de CANADÁ, observándose su consumo en países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (CANADÁ).



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

DISPOSICIÓN N° 0030

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

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

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A. fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de ADAPALENO 0,3% - PERÓXIDO DE BENZOÍLO 2,5%, forma farmacéutica: GEL, para la especialidad medicinal denominada: EPIDUO, la cual se denominará EPIDUO FORTE, inscripta bajo el Certificado N° 54.071.

UP
M



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

DISPOSICIÓN N° 0030

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos primarios de fojas 266 a 268, proyectos de rótulos secundarios de fojas 269 a 271, prospectos de fojas 272 a 280, 285 a 293, 298 a 306, información para el paciente de fojas 281 a 284, 294 a 297, 307 a 310 a desglosar las fojas 266, 269, 272 a 280, 281 a 284 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.071 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-006685-16-9

DISPOSICIÓN N°: 0030

mb

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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición 09.030..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.071, la nueva concentración solicitada por la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., para la especialidad medicinal denominada EPIDUO, otorgada según Disposición N° 5418/07, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-002890-07-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: EPIDUO FORTE.

Nombre/s genérico/s: ADAPALENO - PERÓXIDO DE BENZOÍLO.

Forma Farmacéutica: GEL.

Clasificación ATC: D10A.

Indicaciones: Esta indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio, que puede llevar asociado el riesgo de formación de cicatrices.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: ADAPALENO 0,3% g - PERÓXIDO DE BENZOÍLO 2,5% g.

Excipientes: Simulgel 600 PHA 4,00 g, Ducosato sódico 0,05 g, Edetato Disódico 0,10 g, Glicerina 4,00 g, Poloxamer 124 0,20 g, Propilenglicol 4,00 g, Agua Purificada c.s.p. 100 g.



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

Envases/s: envase con sistema pump de PP/HDPE y tapa de PP.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: Envases conteniendo 15 g, 30 g, 45 g, 60 g, 70 g.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 15 g, 30 g, 45 g, 60 g, 70 g.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: Conservar a temperatura menor a 25° C. No congelar.

Mantener herméticamente cerrado. Una vez abierto el envase, el producto es estable por 12 meses.

Condición de Expendio: BAJO RECETA.

País de Origen de Elaboración: G. PRODUCTION INC; 19400 ROUTE TRANSCANADIENNE, BAIE D'URFE, QUÉBEC, CANADÁ.

Domicilio del Establecimiento control de calidad: RUTA 9, KM 37,5, CALLE MOZART S/N. CENTRO INDUSTRIAL GARIN, GARIN B1619JWA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos primarios de fojas 266 a 268, proyectos de rótulos secundarios de fojas 269 a 271; prospectos de fojas 272 a 280, 285 a 293, 298 a 306, información para el paciente de fojas 281 a 284, 294 a 297, 307 a 310 a desglosar las fojas 266, 269, 272 a 280, 281 a 284 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 54.071.



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

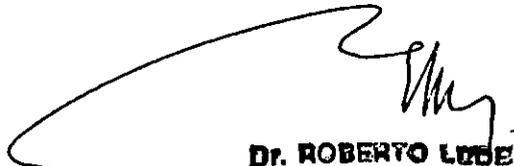
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GALDERMA ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 54.071, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **02 ENE. 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-006685-16-9

DISPOSICION Nº

mb

0030


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

M
R

ORIGINAL A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

201



PROSPECTO PARA EL PACIENTE

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta

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

0 0 3 0 2017

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.

RS

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

RECIBIDO Nº

282



Advertencias y Precauciones Especiales de uso

- No aplique Epiduo Forte gel sobre la piel dañada o eczematosas. 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.

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.

Página 11 de 13

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

RS

ORIGINAL

0030



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).

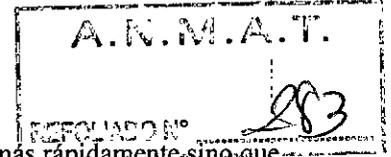
Si alguna reacción adversa se torna severa o si experimenta alguna reacción adversa no mencionada en esta información, consulte a su médico o su farmacéutico.

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



RS

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

ORIGINAL



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.

0030

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:

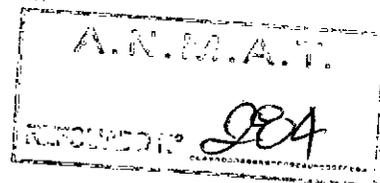
Argentina: Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Garín. Prov. Buenos Aires

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

Dirección Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica

Fecha de última revisión: ___/___/___

Uruguay: Uso tópico dérmico.



PH

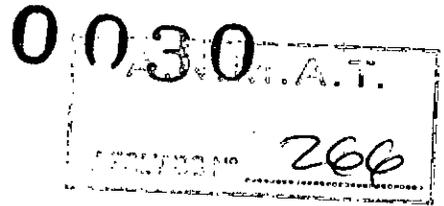
SCHIATTE MARÍA EUGENIA
Co-Directora Técnica
Galderma Argentina S.A.

ORIGINAL

GALDERMA



**Proyecto de Rótulo
Etiqueta Envase Primario**



EPIDUO FORTE®

Adapaleno 0.3%/ Peroxido Benzoílo 2,5% GEL

Venta bajo receta

Industria Canadiense

Gel Tópico – Uso Externo

Contenido Neto: 30g

FORMULA:

Cada 100g contiene: adapaleno 0.30g, peróxido de benzoílo 2.50g.

Excipientes: Simulgel 600 PHA, docusato sódico, edetato disódico, glicerina, Poloxamer 124, propilenglicol y agua purificada.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Modo de conservación: Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener herméticamente cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentaciones: 15g, 30g, 45g, 60g o 70 g de gel.
Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

Elab.: G. Production Inc., Canada

ARG.: Imp. y Dist. Galderma Arg. S.A., R9 Km 37,5, Pcia. Bs. As.
D.T.: ML Franco (Farm.) –
E M A M S Cert. N° 54071

Lote :
Vence :

NOTA : EL MISMO ROTULO CORRESPONDE PARA LAS RESENTACIONES DE 15g, 45g, 60g y 70 g.

PS

SCHIATTI MARI ELEONORA
C.O.F. 10.10.000
C.I.B.A. 10.10.000

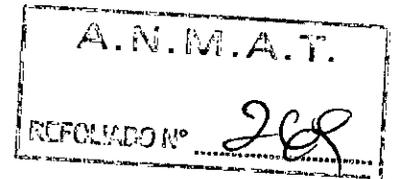
ORIGINAL

GALDERMA



Proyecto de Rótulo Envase Secundario

EPIDUO FORTE
Adapaleno 0,3 % / peróxido benzoilo 2,5 %
GEL



0030

Venta bajo receta
Industria Canadiense
GEL TOPICO
USO EXTERNO
Contenido Neto: 30g

FORMULA:

Cada 100g contiene: adapaleno 0,30 g, peróxido de benzoilo 2,50 g.
Excipientes: Simulgel 600 PHA, docusato sódico, edetato disódico, glicerina, Poloxamer 124, propilenglicol y agua purificada.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto

Modo de conservación: Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener herméticamente cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Para uso externo solamente.

Elaborado por: G. Production Inc., 19400 Route Transcanadienne, Baie D'Urfé, QC, Canada H9X 3S4

ARGENTINA:

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N°54071

Dirección Técnica: Maria Laura Franco, Farmacéutica.

Importado y distribuido por:

GALDERMA Argentina S.A., Ruta 9, Km.37.5, Calle Mozart s/N°, Centro Industrial Garin, Pcia de Bs.As.

LOTE:

VENCE:

NOTA : EL MISMO ROTULO CORRESPONDE PARA LAS RESENTACIONES DE 15g, 45g, 60g y 70 g.

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

5

ORIGINAL

A.N.M.A.T.



PROSPECTO PARA EL MEDICO

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta

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

0030

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 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

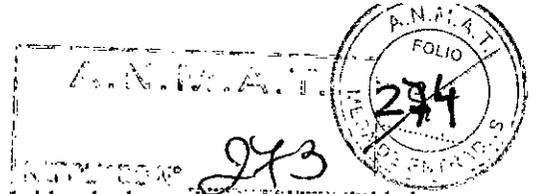
Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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 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.

MS

ORIGINAL



- **Peróxido de benzoílo:** Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo 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 benzoílo 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 benzoílo 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 benzoílo es bactericida y se ha demostrado su eficacia en cepas de *Propionibacterium acnes* tanto sensibles como resistentes a los antibióticos. Además, el peróxido de benzoílo ha demostrado tener acción exfoliativa y queratolítica.

0030

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.

ms

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
274



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)

0030

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 benzoilo 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 a Epiduo 0,1% gel.

RS

SCHATTNERIA ARGENTINA
S.A.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

275



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 periodo 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 benzoilo.

La penetración percutánea del peróxido de benzoilo 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 benzoilo 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 benzoilo en la piel humana confirmó que su metabolismo a Acido 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 benzoilo 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.

P1

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

276



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).

0030

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, disminuir la frecuencia de la administración (p. ej., cada dos días), suspender temporalmente el uso o interrumpirlo definitivamente.

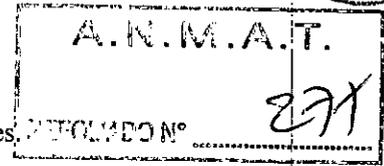
El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. 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

PC

ORIGINAL



aumentar 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

0030

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel lastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel ecematososa.

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 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 resecanes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

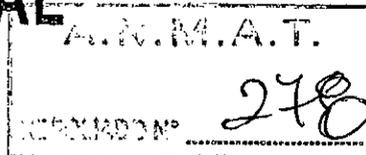
La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

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.

M

COMIATE MARÍA EUGENIA
Co-Directora Técnica
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 benzoílo sobre la fertilidad.

0030

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 benzoílo 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 benzoílo 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/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 ($>1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), raras ($>1/10000$ a $<1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), 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).

ORIGINAL

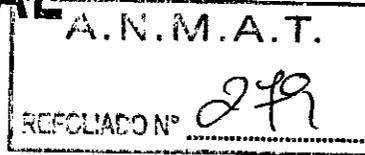


Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

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

Si se produce irritación cutánea después de la aplicación de Epiduo Forte, la intensidad de la misma es generalmente de leve a moderada, con signos y síntomas frecuentes de tolerabilidad local (eritema, piel seca, exfoliación de la piel, ardor y dolor en la piel - dolor punzante), que alcanzan su punto más alto durante las primeras semanas y disminuyen después de manera espontánea.

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.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas).

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.

RS

ORIGINAL A.N.M.A.T.
RESOLUCION N° 200



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:

0030

Argentina:

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

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

Optativamente 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 Laura Franco - Farmacéutica

Fecha de última revisión: ___/___/___

Uruguay: Uso tópico dérmico.