

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	EPIDUO®
Forma farmacéutica:	Gel
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un tubo de PEAD con 30 g.
Titular del Registro Sanitario, país:	GALDERMA MÉXICO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
Fabricante, país:	LABORATOIRES GALDERMA, ALBY SUR CHERAN, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	032-16D3
Fecha de Inscripción:	13 de junio de 2016
Composición:	
Cada 100 g contiene:	
adapaleno	0,10 g
peróxido de benzoílo	2,50 g
propilenglicol	4,00 g
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Epiduo gel está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgaris cuando se encuentran presentes comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

Mantener fuera del alcance de los niños.
Mantener herméticamente cerrado.
Consérvese a temperatura ambiente no superior a 30°C.
Proteger del congelamiento.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En caso de irritación, se debe indicar al paciente la aplicación de humectantes no comedogénicos; reducir la frecuencia de las aplicaciones (por ejemplo, día por medio); suspender su uso en forma temporaria, o discontinuar su uso por completo. Debe evitarse el contacto de EPIDUO con los ojos, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el

producto entra en los ojos, enjuagar inmediatamente con agua tibia. Este producto contiene propilenglicol (E1520) que puede causar irritación cutánea. En caso de reacciones que sugieran sensibilidad a algún componente de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de EPIDUO. Debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV. EPIDUO no debe estar en contacto con material coloreado, incluyendo el cabello y géneros teñidos, ya que puede producirse blanqueamiento y decoloración.

Efectos indeseables:

EPIDUO Gel puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	No conocida*	Edema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida*	Sensación de opresión en la garganta
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Piel seca, dermatitis de contacto irritativa, irritación de la piel, sensación de ardor de la piel, eritema, exfoliación de la piel
	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Prurito, quemadura solar
	No conocida*	Dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de la cara, dolor en la piel (picazón cutánea), ampollas (vesículas).

* Datos de Farmacovigilancia

Si aparece irritación de la piel después de la aplicación de EPIDUO Gel, la intensidad es generalmente leve o moderada, con síntomas de tolerabilidad local: eritema, piel seca, exfoliación de la piel, sensación de ardor y dolor en la piel (picazón cutánea) que llegan a un pico durante las primeras dos semanas y luego disminuyen en forma espontánea.

Posología y método de administración:

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

La duración del tratamiento debe ser determinada por el Médico sobre la base de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica por lo general aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

La seguridad y eficacia de Epiduo no han sido estudiadas en niños menores de 9 años de edad.

Vía de administración: Cutánea

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han conducido estudios específicos de interacción de EPIDUO Gel. Sin embargo, y de acuerdo a la experiencia previa con Adapaleno y Peróxido de Benzoílo, no existen interacciones conocidas con otros productos medicinales que se pueden emplear en forma cutánea y concurrente con EPIDUO Gel. No obstante, no se deben emplear en forma concurrente otros retinoides o Peróxido de Benzoílo o drogas con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se emplean cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir aún más irritación con EPIDUO Gel. La absorción de Adapaleno a través de la piel humana es baja (ver Propiedades Farmacocinéticas), y por lo tanto es poco probable la interacción con productos medicinales sistémicos. La penetración percutánea de Peróxido de Benzoílo en la piel es baja, y el fármaco es metabolizado en su totalidad a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurra una interacción potencial del ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Los estudios realizados en animales a través de la vía oral han demostrado toxicidad reproductiva con una exposición sistémica alta. La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoílo aplicado en forma local durante el embarazo es limitada, pero los pocos datos disponibles no son indicativos de efectos dañinos en pacientes expuestos en los primeros meses del embarazo. Debido a la limitada información disponible y ya que es posible un pasaje cutáneo muy leve del adapaleno, Epiduo no debe usarse durante el embarazo. En caso de embarazo imprevisto, debe discontinuarse el tratamiento.

Lactancia:

No se condujo ningún estudio de transferencia de leche en animales o seres humanos después de la aplicación cutánea de Epiduo (adapaleno / peróxido de benzoílo) Gel. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica a Epiduo de la mujer que amamanta es insignificante. Epiduo puede usarse durante el amamantamiento. Las madres en período de lactancia no deben aplicar el producto sobre el pecho.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

EPIDUO Gel está indicado para ser utilizado por vía externa, una vez al día solamente.

En caso de ingestión accidental deben tomarse las medidas sintomáticas adecuadas y la atención en el hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

EPIDUO Gel combina dos principios activos, el Adapaleno y el Peróxido de Benzoílo, que actúan por mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

Adapaleno: el adapaleno es un derivado químicamente estable del ácido naftoico con actividad similar a la de los retinoides. Los estudios del perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que el adapaleno actúa en la patología del Acne vulgaris: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. El adapaleno se une a los receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia actual sugiere que el adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares que resulta en una disminución de la formación de microcomedones. El adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas (direccionales) y quimiocinéticas (azarosas) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos in vitro; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios. Los estudios in vitro han demostrado la 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 las células se ve reducido por la acción del adapaleno.

Peróxido de Benzoílo: Se ha demostrado que el Peróxido de Benzoílo tiene una actividad antimicrobiana, de manera particular contra el P. acnes, que está anormalmente presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. Además, el Peróxido de Benzoílo ha demostrado poseer acciones exfoliantes y queratolíticas. El Peróxido de Benzoílo también es seboestático, contrarrestando la producción excesiva de sebo asociada con el acné.

Eficacia clínica de Epiduo en pacientes con 12 años de edad y más:

La seguridad y eficacia de Epiduo aplicado una vez por día para el tratamiento del acné vulgaris fue evaluada en dos estudios clínicos controlados, multicéntricos, de 12 semanas de duración y de diseño similar, que compararon Epiduo con sus componentes activos individuales, adapaleno y peróxido de benzoílo, y con el vehículo de gel en pacientes con acné. Se inscribió un total de 2185 pacientes en el Estudio 1 y en el Estudio 2. La distribución de los pacientes en los dos estudios fue de aproximadamente un 49% de hombres y un 51% de mujeres, de 12 años de edad o mayores (edad media: 18,3 años; rango 12 – 50), que presentaban de 20 a 50 lesiones inflamatorias y de 30 a 100 lesiones no inflamatorias en el momento de la admisión. Los pacientes trataron la cara y otras áreas afectadas por el acné según fuera necesario una vez por día por la noche. Los criterios de eficacia fueron:

Porcentaje de éxito, porcentaje de pacientes calificados como ‘Curados’ y ‘Casi curados’ en la Semana 12 sobre la base de la Evaluación Global del Investigador (IGA).

Cambio y Cambio porcentual desde la admisión hasta la Semana 12 en

Recuentos de lesiones inflamatorias

Recuentos de lesiones no inflamatorias

Recuento de lesiones totales

Los resultados de eficacia se presentan para cada estudio en la Tabla 1 y los resultados combinados en la Tabla 2. Epiduo demostró ser más efectivo en comparación con sus componentes individuales y el vehículo de gel en ambos estudios. En general, el efecto benéfico neto (activo menos vehículo) obtenido con Epiduo fue mayor que la suma de los beneficios netos obtenidos de los componentes individuales, indicando este hecho una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se usaron en una combinación de dosis fija. Un efecto temprano del tratamiento con Epiduo fue coherentemente observado en el Estudio 1 y en el Estudio 2 para las Lesiones no inflamatorias en la Semana 1 de tratamiento. Las lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) respondieron sensiblemente entre la primera y la cuarta semana de tratamiento. El beneficio en los nódulos del acné no se ha establecido.

Tabla 1 Eficacia clínica en dos ensayos comparativos

Estudio 1				
Estudio 1 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=149	Adapaleno N=148	BPO N=149	Vehículo N=71
Éxito (Curado, Casi curado)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Reducción promedio (% Reducción) en				

Recuento de lesiones inflamatorias	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Recuento de lesiones no inflamatorias	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Recuento de lesiones totales	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001

Estudio 2				
Estudio 2 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=415	Adapaleno N=420	BPO N=415	Vehículo N=418
Éxito (Curado, Casi curado)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Reducción promedio (% Reducción) en				
Recuento de lesiones inflamatorias	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Recuento de lesiones no inflamatorias	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Recuento de lesiones totales	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabla 2 Eficacia clínica en estudios comparativos combinados

	Adapaleno+BPO N=564	Adapaleno N=568	BPO N=564	Vehículo Gel N=489
Éxito (Curado, Casi curado)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Reducción promedio (% Reducción) en				
Recuento de	16,0 (62,1%)	14,0 (50,0%)	15,0 (54,0%)	10,0 (35,0%)
Recuento de	23,5 (52,8%)	21,0 (45,0%)	19,0 (42,5%)	14,0 (30,7%)
Recuento de	41,0 (54,8%)	34,0 (44,0%)	33,0 (44,9%)	23,0 (29,1%)

Eficacia clínica de Epiduo en niños de 9 a 11 años de edad

Durante un estudio clínico pediátrico, realizado en 285 niños con acné vulgar, con edades entre 9-11 años (53% de los sujetos con 11 años de edad, 33% con 10 años y 14% con 9

años) con un puntaje de 3 (moderado) en la escala IGA y un mínimo de 20 y no más de 100 lesiones en total (no inflamatorias y / o inflamatorias) en la cara (incluyendo la nariz) en la línea basal, fueron tratados con Epiduo Gel una vez al día durante 12 semanas.

El estudio concluyó que los perfiles de eficacia y seguridad de Epiduo Gel en el tratamiento del acné facial en este grupo etario específico (más joven), son consistentes con los resultados de otros estudios pivotaes en pacientes con acné vulgar de 12 años o mayores, mostrando una eficacia significativa con una tolerabilidad aceptable. Se observó un efecto temprano y sostenido con el tratamiento con Epiduo gel, en comparación con el vehículo, el cual fue consistentemente observado en todas las lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y totales) entre la Semana 1 y la semana 12.

La eficacia clínica de Epiduo en niños de 9 a 11 años

Estudio 3		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=142	Vehículo Gel
Éxito (Curado, Casi	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Reducción promedio (% Reducción) en		
Recuento de lesiones	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Recuento de lesiones no	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Recuento de lesiones	26 (66.9%)	8 (18.4%)

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Las propiedades farmacocinéticas de EPIDUO Gel son similares al perfil farmacocinético del gel de Adapaleno al 0,1% solo.

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

Se midieron niveles bajos de Adapaleno (C_{max} tratados con Adapaleno Gel al 0,1%. El AUC_{0-24h} entre 0,1 y 0,2 ng/ml), en dos muestras de sangre tomadas de sujetos tratados con EPIDUO Gel y en tres muestras de sujetos más alto de Adapaleno determinado en el grupo tratado con EPIDUO Gel fue de 1,99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en estudios farmacocinéticos clínicos previos cuando se evaluaron varias formulaciones de Adapaleno al 0,1%, donde la exposición sistémica a Adapaleno fue consistentemente baja.

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de junio de 2016.