

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**Venta Bajo Receta Simple**EPIDUO FORTE
ADAPALENO 0,3% / PEROXIDO DE BENZOILO 2,5%
Gel****Uso Tópico****FORMULA:**

Cada 100 g contiene:

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

Excipientes c.s.: Acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio, Isohexadecano, Polisorbato 80, Oleato de sorbitán, Docusato sódico, Edetato disódico, Glicerol, Poloxámero 124, Propilenglicol, Agua purificada.**CÓDIGO ATC: D10AD53.** Preparaciones antiacné para uso tópico. Retinoides para uso tópico en acné. Adapaleno, combinaciones.**INDICACIONES**

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento cutáneo de casos moderados y/o graves de acné vulgar, como el acné inflamatorio, que puede llevar asociado el riesgo de formación de cicatrices.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**Posología**EPIDUO **FORTE** gel debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné de la cara y tronco, una vez al día, sobre la piel limpia y seca.

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

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

Cuando la cara completa presenta numerosas papulopústulas, se observa un incremento del beneficio clínico en los sujetos tratados con EPIDUO **FORTE** gel en comparación con la terapia de referencia (EPIDUO 0,1/2,5% gel). El médico puede elegir entre las dos concentraciones, según el estado y la gravedad clínica del paciente.*Población anciana*La seguridad y eficacia de EPIDUO FORTE **gel** no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.*Insuficiencia renal y hepática*EPIDUO FORTE **gel** no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.*Población pediátrica*La seguridad y eficacia de EPIDUO FORTE **gel** no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO****Modo de Administración**

Uso por vía cutánea solamente.

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

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

Los cosméticos pueden aplicarse una vez que el EPIDUO **FORTE gel** se haya secado.

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

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y en mujeres que planean un embarazo.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

EPIDUO **FORTE** gel no debe aplicarse sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones), ni con quemaduras solares o piel eczematosa.

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

Si se produce una reacción que indique sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de EPIDUO **FORTE** gel.

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

EPIDUO FORTE gel no debe utilizarse durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo adecuado.

EPIDUO **FORTE** gel no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el cabello o géneros tejidos ya que puede producir blanqueamiento y decoloración.

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción con EPIDUO **FORTE** gel.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conoce interacción con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y simultáneamente con EPIDUO **FORTE** gel. Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o medicamentos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir una irritación suplementaria con EPIDUO **FORTE** gel.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

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

Embarazo, Lactancia y Fertilidad,

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

Embarazo:

EPIDUO FORTE gel está contraindicado en el embarazo o en mujeres que planean quedar embarazadas.

No hay o son limitados los datos sobre el uso de adapaleno tópico en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales por vía oral han demostrado toxicidad para reproducción con una alta exposición sistémica.

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoilo aplicados localmente en el embarazo es limitada.

Si el producto se usa accidentalmente durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe suspender el tratamiento.

Lactancia:

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de **EPIDUO FORTE gel adapaleno**. **Los datos farmacocinéticos disponibles en ratas han demostrado la excreción de adapaleno en la leche después de la administración oral o intravenosa de adapaleno.**

No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar este medicamento, ponderando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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

Para evitar la exposición del lactante **por contacto** se debe evitar la aplicación de **este medicamento adapaleno** sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con EPIDUO **FORTE** gel

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EPIDUO **FORTE** gel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

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

Estas reacciones se producen normalmente al comienzo del tratamiento, y tienden a disminuir gradualmente con el paso del tiempo.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema palpebral
	Frecuencia indeterminada *	Edema palpebral
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia indeterminada *	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuencia indeterminada *	Sensación de opresión en la garganta, Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón cutánea, irritación cutánea.
	Poco frecuente	Sequedad cutánea, prurito, erupción.
	Frecuencia indeterminada *	Dermatitis alérgica de contacto, inflamación facial, dolor cutáneo (dolor punzante) y ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación**

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

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

Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron más frecuentes con **EPIDUO FORTE gel que con** EPIDUO gel (0,1%/2,5%), en relación al vehículo. En el estudio pivotal (ver sección 5.1), el 9,2% de los sujetos en la población combinada tratada con EPIDUO **FORTE** gel tuvieron reacciones adversas relacionadas con la piel y el 3,7% de la población tratada con EPIDUO gel (0,1%/2,5%), en relación con el grupo **con** vehículo **gel** (2,9%).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

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

- Ensayos clínicos:

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

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

SOBREDOSIS

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

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas, o comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina:

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones anti-acné para uso tópico. **Retinoides para uso tópico en acné. Adapaleno, combinaciones. código ATC: D10AD53.**

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Epiduo Forte **gel** 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 **los** 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

- **Peróxido de benzoílo:** Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo posee actividad antimicrobiana, particularmente frente a *Cutibacterium acnes*, anormalmente presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. El mecanismo de acción del peróxido de 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.

Eficacia y Seguridad Clínica

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

Los criterios de eficacia fueron:

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

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

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

Los análisis estadísticos se realizaron para comparar e interpretar los resultados del estudio en dos etapas:

- EPIDUO **FORTE** gel vs vehículo **gel** en la población total de pacientes con acné moderado y grave (IGA=3 e IGA=4).
- EPIDUO **FORTE gel** vs vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné grave (IGA=4).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Tabla 2: Eficacia clínica en la población total: pacientes con acné vulgar moderado a grave en la semana 12 (población combinada IGA=3 y 4, MI, ITT)

Parámetros de eficacia	EPIDUO FORTE 0,3%/2,5% GEL (N=217)	ADAPALENO 1 mg/g + PERÓXIDO DE BENZOILO 25 mg/g GEL (N=217) ^A	VEHÍCULO DEL GEL (N=69)
Tasa de éxito (mejora de 2 grados e IGA “curado” o “casi curado” mínimo)	33,7% ^B	27,3%	11,0%
Diferencia en lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	27,8 ^B (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Diferencia en lesiones no inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	40,5 ^B (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI=Imputación Múltiple; ITT=Intención de tratar

^{A)} Este estudio no fue diseñado ni fue lo suficientemente potente para comparar formalmente la eficacia de EPIDUO **FORTE** gel con la dosis menor de adapaleno **1 mg/g +** peróxido de benzoilo **25 mg/g**, ni para comparar la dosis menor de adapaleno 1 mg/g + peróxido de benzoilo **25 mg/g** con el vehículo **gel**.

^{B)} p<0,001 versus vehículo **gel**

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

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

Parámetros de eficacia	EPIDUO FORTE 0,3%/2,5% GEL (N=106)	ADAPALENO 1 mg/g + PERÓXIDO DE BENZOILO 2,5% GEL (N=112)	VEHÍCULO DEL GEL (N=34)
Tasa de éxito (mejora de 2 grados e IGA “curado” o “casi curado” mínimo)	31,9% ^A	20,5%	11,8%
Diferencia en lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	37,3 ^B (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33%)
Diferencia en lesiones no inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	46,3 ^B (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI=Imputación Múltiple; ITT=Intención de tratar

^{A)} p=0,029 vs vehículo **gel**

^{B)} p<0,001 vs vehículo **gel**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

El gel adapaleno 0,1% / peróxido de benzoilo 25 mg/g gel se incluyó en este ensayo como un tratamiento de referencia. En sujetos clasificados como “moderados” (IGA=3), EPIDUO **FORTE** gel no ha demostrado una mayor eficacia vs el tratamiento de referencia. En el análisis pre-especificado en sujetos clasificados como “grave” (IGA=4), EPIDUO **FORTE** gel alcanzó una mayor eficacia en comparación con el vehículo con una diferencia de tratamiento de 20,1% (31,9% vs 11,8%, 95% CI: [6,0%, 34,2%], p=0,029), contrariamente al tratamiento de referencia (diferencia de tratamiento vs el vehículo de 8,8%).

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

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

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

La población incluida fue principalmente femenina (65,7%) y la mayoría de los sujetos fueron categorizados principalmente como raza blanca (86,6%) y el resto asiáticos (13,4%), la identidad étnica no fue recogida. Los fototipos de piel más frecuentes fueron el II (47,8%) y el III (34,3%) y el resto IV (13,4%) y (4,5%). Todos los sujetos elegidos fueron asignados al azar para recibir EPIDUO **FORTE gel** en una mitad de la cara y el vehículo en la otra mitad, una vez al día por la noche, durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el recuento de cicatrices de acné atrófico por cada mitad en la semana 24.

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

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

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

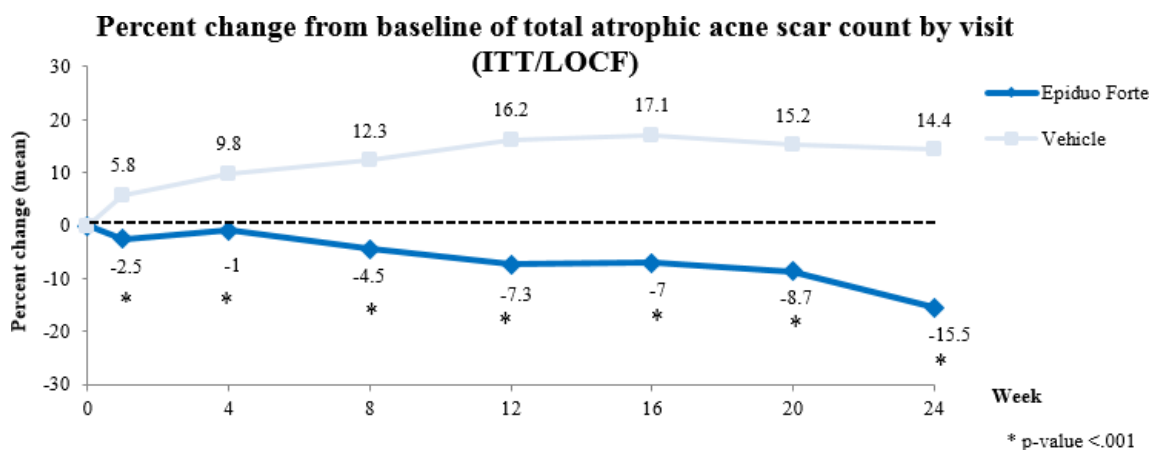
ITT=Intención de tratar; LOCF=últimas observaciones informadas; ET= desvío standard

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

La figura 1 muestra el cambio porcentual del recuento total de cicatrices atróficas del acné por visita para cada mitad de la cara que haya recibido EPIDUO **FORTE** gel y el vehículo.

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



Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con EPIDUO gel y EPIDUO **FORTE** gel han evidenciado que la absorción transdérmica de adapaleno no es afectada por el peróxido de benzoilo.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo es baja. Cuando se aplica en la piel, el peróxido de benzoilo se convierte completamente en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

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

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

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

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental

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

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

PRESENTACIONES

Frasco con bomba dosificadora **o Tubo**, conteniendo **X** g de gel. Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener herméticamente cerrado.

Elaborado por:

Laboratoires Galderma, Alby- sur-Chéran, Zone Industrielle de Montdésir, 74540 Alby Sur Chéran, Francia.

Importado y Distribuido por:

Chile: Galderma Chile Laboratorios Ltda., Av. Las Condes 11283, Oficina 1001-B, Las Condes, Santiago.

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

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

Uruguay: Uso tópico dérmico.