

EPIDUO[®]

adapaleno e peróxido de benzoíla

GEL

1,0 mg/g e 25,0 mg/g

EPIDUO[®] gel

adapaleno e peróxido de benzoíla

APRESENTAÇÕES

Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g, apresentado em bisnagas plásticas com 2g, 4g, 10g, 15g e 60g.

USO TÓPICO.

USO ADULTO e PEDIÁTRICO (acima de 9 anos de idade)

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

adapaleno.....	1 mg
peróxido de benzoíla.....	25 mg
excipiente	q.s.p. 1 g

Excipiente constituído de docusato de sódio, edetato dissódico, glicerol, poloxâmer, propilenoglicol, copolímero de acrilamida / aciloildimetiltaurato de sódio, iso-hexadecano, polissorbato 80, oleato de sorbitana e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento cutâneo da acne vulgaris, na presença de comedões, pápulas e pústulas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Eficácia clínica de EPIDUO em pacientes com idade de 12 anos ou mais:

A segurança e eficácia clínica de EPIDUO[®] gel aplicado uma vez por dia para o tratamento da acne vulgar foram estabelecidas em dois estudos de 12 semanas, multicêntricos, controlados, de desenho similar, comparando EPIDUO[®] com seus componentes ativos individuais, adapaleno e peróxido de benzoíla, e com o veículo gel em pacientes com acne.

Um total de 2185 pacientes participou destes dois estudos, aproximadamente 49% homens e 51% mulheres, com 12 anos de idade ou mais velhos (idade média 18,3 anos, faixa 12-50 anos) apresentando de 20 a 50 lesões inflamatórias e 30 a 100 lesões não-inflamatórias no início do estudo.

Os pacientes foram tratados uma vez por dia, à noite, no rosto e em outras áreas afetadas, quando necessário.

Os critérios de eficácia foram:

1. Taxa de sucesso, percentual de pacientes classificados como “curados” e “quase curados” na Semana 12, com base na Avaliação Global pelo Investigador (IGA).
2. Mudança e Percentual de mudança do início do estudo até a Semana 12 para

- contagem de lesões inflamatórias
- contagem de lesões não-inflamatórias
- contagem total de lesões

Em ambos os estudos, o EPIDUO[®] gel (adapaleno e peróxido de benzoíla) demonstrou ser mais eficaz comparado aos componentes individuais e ao veículo-gel. Além disso, o efeito benéfico “líquido” obtido com EPIDUO[®] (descontando-se o efeito do veículo) foi maior do que a soma dos benefícios líquidos obtidos com seus componentes individuais, indicando, portanto uma potencialização das atividades terapêuticas destas substâncias quando usadas em uma combinação de dose fixa. Em ambos os estudos foi observado de maneira consistente um efeito rápido do tratamento para lesões inflamatórias na primeira semana. O benefício sobre os nódulos da acne não foi bem estabelecido.

Tabela 1: Eficácia clínica de EPIDUO Gel em dois estudos comparativos

Thiboutot, D.M. et al - Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind controlled study. J. AM. Acad. Dermatol 2007: 57: 791 – 199.				
Week 12 LOCF; ITT	EPIDUO Gel Adapalene/Benzoyl Peroxide N =149	Adapalene 0.1% N =148	Benzoyl Peroxide 2.5% N=149	Gel Vehicle N=71
Success rate (cured or almost cured)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Median reduction (% reduction)				
Inflammatory lesions count	17 (62.8%)	13 (45.7%) p<0.001	13 (43.6%) p<0.001	11 (37.8%) p<0.001
Non-inflammatory lesions count	22 (51.2%)	17 (33.3%) p<0.001	16 (36.4%) p<0.001	14 (37.5%) p<0.001
Total lesions count	40 (51.0%)	29 (35.4%) p<0.001	27 (35.6%) p<0.001	26 (31.0%) p<0.001

Gold, L.S. et AL – A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. Cutis. 2009; 84:110-116.

Week 12 LOCF; ITT	EPIDUO Gel Adapalene/Benzoyl Peroxide N =415	Adapalene 0.1% N =420	Benzoyl Peroxide 2.5% N=415	Gel Vehicle N=418
Success rate (cured or almost cured)	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
Median reduction (% reduction)				
Inflammatory lesions count	16 (62.1%)	14 (50.0%) p<0.001	16 (55.6%) p=0.068	10 (34.3%) p<0.001
Non-inflammatory lesions count	24 (53.8%)	22 (49.1%) p=0.048	20 (44.1%) p<0.001	14 (29.5%) p<0.001
Total lesions count	45 (56.3%)	39 (46.9%) p=0.002	38 (48.1%) p<0.001	24 (28.0%) p<0.001

Tabela 2: Eficácia clínica dos dois estudos comparativos combinados

	EPIDUO Gel Adapalene/Benzoyl Peroxide N =564	Adapalene 0.1% N =568	Benzoyl Peroxide 2.5% N=564	Gel Vehicle N=489
Success rate (cured or almost cured)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Median reduction (% reduction)				
Inflammatory lesions count	16.0 (62.1%)	14.0 (50.0%)	15.0 (54.0%)	10.0 (35.0%)
Non-inflammatory lesions count	23.5 (52.8%)	21.0 (45.0%)	19.0 (42.5%)	14.0 (30.7%)
Total lesions count	41.0 (54.8%)	34.0 (44.0%)	33.0 (44.9%)	23.0 (29.1%)

- Eficácia clínica de Epiduo em crianças de 9 a 11 anos:

Durante estudo clínico pediátrico, 285 crianças com acne vulgar, com idades entre 9-11 anos (53% dos indivíduos tinham 11 anos de idade, 33% tinham 10 anos de idade e 14% eram de 9 anos), com uma

pontuação de 3 (moderado) em escala IGA e um mínimo de 20, mas não mais de 100 (total de lesões não inflamatórias e / ou inflamatório) sobre a face (incluindo o nariz) no início do estudo, e foram tratados com o Epiduo gel uma vez por dia durante 12 semanas. O estudo conclui que os perfis de eficácia e segurança de Epiduo Gel neste grupo específico, com idade entre 9 e 11 anos, são consistentes com os resultados de outros estudos piloto em pacientes com acne vulgar com 12 anos ou mais, mostrando a eficácia significativa, com uma tolerância aceitável. Um efeito de tratamento precoce sustentada de Epiduo Gel comparação com placebo foi observado de forma consistente em todas as lesões (inflamatória, não-inflamatória e Total) na 1ª semana, continuando por 12 semanas.

Study 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=142	Vehicle Gel N=143
Success (Clear, Almost Clear)	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Median Reduction (% Reduction) in		
Inflammatory Lesion Count	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Noninflammatory Lesion Count	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Total Lesion Count	26 (66.9%)	8 (18.4%)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

EPIDUO[®] gel associa dois princípios ativos, o adapaleno e o peróxido de benzoíla, que agem por mecanismos de ação diferentes, porém complementares. A combinação de ambos os princípios ativos em um mesmo produto é mais conveniente e assegura a adesão do paciente ao tratamento.

A combinação de adapaleno e peróxido de benzoíla atua sobre 3 fatores fisiopatológicos da acne: regula o processo de diferenciação e queratinização no canal pilossebáceo, inibe a proliferação de *Propionibacterium acnes* e diminui a inflamação.

Este perfil farmacológico foi confirmado por estudos clínicos. Estudos em pacientes com acne demonstraram que EPIDUO[®] gel é eficaz na redução de lesões de acne não-inflamatórias (microcomedões, comedões abertos e fechados) e inflamatórias (pápulas e pústulas).

A eficácia clínica de EPIDUO[®] gel foi superior àquela alcançada pelos princípios ativos isolados, utilizados nas mesmas concentrações (adapaleno gel 0,1% e peróxido de benzoíla gel 2,5%) indicando potencialização das atividades terapêuticas destas substâncias quando utilizadas na forma de uma combinação fixa. As lesões

não inflamatórias (comedões abertos e fechados) responderam de maneira perceptível entre a primeira e quarta semana de tratamento.

- Adapaleno: O adapaleno é um derivado do ácido naftoico, quimicamente estável, com uma atividade similar à dos retinoides. Estudos do perfil farmacológico e bioquímico demonstraram que o adapaleno atua sobre fatores importantes da patogênese da acne vulgaris: é um potente modulador da diferenciação celular e da queratinização, e tem propriedades anti-inflamatórias. O adapaleno se liga aos receptores nucleares específicos do ácido retinoico, mas difere da tretinoína por não se ligar às proteínas de ligação citossólicas.

A evidência atual sugere que o adapaleno tópico normaliza a diferenciação das células epiteliais do folículo, resultando em uma diminuição na formação de microcomedões. Em modelos de ensaios *in vitro*, o adapaleno inibe as respostas quimiotáticas (direcionais) e quimiocinéticas (randômicas) dos leucócitos polimorfonucleares humanos; e também inibe o metabolismo por lipoxidação do ácido araquidônico para mediadores inflamatórios. Estudos *in vitro* demonstraram a inibição dos fatores AP-1 e a inibição da expressão dos receptores tipo toll 2. Este perfil sugere que o componente inflamatório da acne mediado por células é reduzido pelo adapaleno.

- Peróxido de benzoíla: O peróxido de benzoíla demonstrou atividade antimicrobiana de amplo espectro, particularmente contra o *P. acnes*, que está anormalmente presente na unidade pilosebácea afetada pela acne. Além disso, o peróxido de benzoíla demonstrou atividades exfoliativa e queratolítica, ambas benéficas para o tratamento da acne. O peróxido de benzoíla também é seboestático, impedindo a produção excessiva de sebo associada à acne.

Farmacocinética:

EPIDUO[®] gel possui perfil farmacocinético similar ao apresentado pelo adapaleno gel 0,1%.

Em um estudo farmacocinético de 30 dias de exposição ao EPIDUO gel ou ao adapaleno gel 0,1% conduzido em pacientes com acne sob condições maximizadas (aplicação de 2 g de gel por dia), o adapaleno não foi quantificável na maioria das amostras plasmáticas (limite de quantificação de 0,1 ng/ml).

Foram medidos níveis baixos de adapaleno ($C_{máx}$ entre 0,1 e 0,2 ng/ml) em duas amostras de sangue coletadas de indivíduos tratados com EPIDUO[®] gel e em três amostras de indivíduos tratados com adapaleno gel 0,1%.

O AUC_{0-24h} mais alto de adapaleno determinado no grupo tratado com EPIDUO[®] gel foi de 1,99 ng.h/ml.

Estes resultados são comparáveis àqueles obtidos em estudos clínicos farmacocinéticos prévios com várias formulações de adapaleno 0,1% onde a exposição sistêmica ao adapaleno foi consistentemente baixa.

A penetração percutânea do peróxido de benzoíla é baixa, e quando aplicado sobre a pele transforma-se em ácido benzóico que é rapidamente eliminado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes ativos ou a qualquer dos excipientes.

A experiência clínica com adapaleno e peróxido de benzoíla tópico aplicado localmente durante a gravidez é limitada, mas os poucos dados disponíveis não indicam efeitos nocivos em pacientes expostos no início da gravidez.

Categoria de risco do fármaco na gravidez: categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e Lactação: os estudos em animais por via oral demonstraram toxicidade reprodutiva com a exposição sistêmica de alta dose. A experiência clínica com a aplicação tópica de adapaleno e peróxido de benzoíla na gravidez é limitada, porém os dados disponíveis não indicam efeitos prejudiciais em pacientes expostos durante a fase inicial da gravidez.

Devido aos dados limitados disponíveis e a possibilidade de uma leve passagem cutânea do adapaleno, o EPIDUO[®] não deve ser utilizado durante a gravidez. Em caso de ocorrência de gravidez deve-se descontinuar o uso do produto.

Venda sob prescrição médica – Atenção – Não use este medicamento sem consultar seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos em animais sobre a transferência ao leite materno após a aplicação cutânea de EPIDUO[®] gel. A exposição sistêmica, entretanto, é insignificante e EPIDUO[®] pode ser utilizado durante a amamentação, desde que autorizado pelo médico. As mães que amamentam não devem aplicar o produto no tórax, para evitar contato do produto com a criança.

Pacientes idosos: uso a critério médico.

Uso pediátrico: não foram realizados estudos de segurança e eficácia em crianças menores de 9 anos de idade.

Não aplique EPIDUO[®] gel sobre a pele danificada (cortes ou abrasões) ou sobre a pele eczematosa.

Evite o contato do produto com os olhos, boca, narinas e mucosas. Em caso de contato com os olhos, enxaguar imediatamente com água morna.

Este produto contém propilenoglicol (E1520) que pode causar irritação da pele.

Em caso de reações sugerindo sensibilidade a algum componente da fórmula, deve-se descontinuar o uso de EPIDUO[®] gel.

Deve-se evitar a exposição excessiva à luz solar ou à radiação UV.

Evite o contato do produto com os cabelos ou tecidos coloridos, uma vez que pode resultar em descoloração.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram conduzidos estudos de interação com EPIDUO[®] gel.

Pela experiência prévia com adapaleno e peróxido de benzoíla, não há interações conhecidas com outros medicamentos tópicos. Entretanto, não se deve usar concomitantemente outros retinóides, peróxido de benzoíla ou drogas com modo de ação similar. Utilizar com cautela outros produtos cosméticos com efeitos descamantes, irritantes ou ressecantes, que poderão provocar efeitos irritantes adicionais.

A absorção de adapaleno através da pele humana é baixa e, portanto é improvável a interação com medicamentos sistêmicos.

A penetração percutânea do peróxido de benzoíla na pele é baixa, sendo completamente metabolizado a ácido benzoico, que é eliminado rapidamente. Desta forma, é improvável que ocorra interação potencial com outros medicamentos sistêmicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 18 meses após a fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 6 meses.

EPIDUO[®] é um gel opaco branco a amarelo pálido. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO EXTERNO (USO TÓPICO).

EPIDUO[®] gel deve ser aplicado sobre as áreas afetadas pela acne uma vez por dia à noite, sobre a pele limpa e seca. Deve-se aplicar uma camada fina de gel com a ponta dos dedos, evitando o contato com os olhos, lábios e narinas.

A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico, com base na condição clínica. Os primeiros sinais de melhora clínica geralmente ocorrem após 1 a 4 semanas de tratamento.

Em caso de irritação, deve-se recomendar ao paciente a aplicação de hidratantes não-comedogênicos, a redução da frequência das aplicações (por exemplo, em dias alternados), a suspensão temporária ou a descontinuação do seu uso por completo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

EPIDUO[®] gel pode causar as seguintes reações adversas no local da aplicação:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frequência	Reações Adversas a Medicamentos
Desordens nos olhos	Desconhecido*	Edema na pálpebra
Sistema imune	Desconhecido	Reação anafilática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.	Desconhecido*	Constrição da garganta, dispneia.
Doenças da pele e tecido subcutâneo	Comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Pele seca, dermatite de contato irritativa, irritação da pele, sensação de queimação da pele, eritema, descamação da pele (escamação).
	Incomum ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Prurido, queimaduras solares.
	Desconhecido	Alergia de dermatite de contato, inchaço na face, dores na pele (dor aguda), bolhas (vesículas), descoloração da pele (hiperpigmentação e hipopigmentação), urticária, queimadura no local de aplicação**.

***Dados de Farmacovigilância**

****A maioria dos casos de “queimadura no local de aplicação” foram queimaduras superficiais, mas casos com queimadura de segundo grau ou reações graves a queimaduras foram relatados.**

Diferentes graus de irritação cutânea podem aparecer após aplicação de EPIDUO[®] gel, a intensidade é geralmente leve ou moderada, com sinais e sintomas de tolerabilidade locais: eritema (vermelhidão), ressecamento, descamação, queimadura no local de aplicação e dor na pele (dor aguda), sendo mais intensa durante as primeiras semanas e diminuindo espontaneamente.

Atenção: este produto é um medicamento que possui Nova Associação no País e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A aplicação excessiva de EPIDUO[®] gel não produz resultados terapêuticos melhores ou mais rápidos e pode provocar vermelhidão excessiva, descamação ou irritação grave da pele. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido.

Para acelerar a resolução de efeitos adversos, podem ser usadas compressas frias na pele, utilizando água gelada. Após o desaparecimento dos sinais e sintomas da irritação, a frequência da aplicação do produto pode ser reduzida. Em caso de alergia, deve-se descontinuar permanentemente o tratamento com EPIDUO gel.

EPIDUO[®] gel é exclusivamente para o uso tópico e não deve ingerido.

A dose oral aguda do adapaleno necessária para produzir efeitos tóxicos em camundongos é maior de 10 mg/kg (mais alta que 10g do gel por kg de peso corporal).

Entretanto, em caso de ingestão acidental, a menos que a quantidade ingerida seja pequena, deve ser instituída terapia sintomática e método apropriado para esvaziamento gástrico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2916.0068

Farm. Resp.: Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF: 31.358

Importado por:

GALDERMA BRASIL LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 9 - Condomínio Tech Town - 13186-904 - Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0004-99

Atendimento ao Consumidor 0800-0155552
sac@galderma.com

Fabricado por:

LABORATOIRES GALDERMA

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran – França

ou

Fabricado por:

G. PRODUCTION CANADA INC.

19400 route Transcanadienne

Baie d'Urfé, H9X 3S4, Canada

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/01/2019.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0511868149	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	N.A.	VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnagas laminadas com 2g, 4g, 10g, 15g, 30 g ou 60g de gel.
04/10/2016	N.A.	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2013	0866838/13-8	1617 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação de Uso	19/09/2016	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnagas laminadas com 2g, 4g, 10g, 15g, 30 g ou 60g de gel.
28/11/16	N.A.	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	DIZERES LEGAIS	VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnagas laminadas com 2g, 4g, 10g, 15g, 30 g ou 60g de gel.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/01/2019	Gerado após submissão	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnagas laminadas com 2g, 4g, 10g, 15g, 30 g ou 60g de gel.