FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epiduo Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:
Adapaleno 3 mg (0.3%)
Peróxido de benzoilo, hidratado, equivalente a 25 mg (2.5%) de peróxido de benzoilo anhidro.

Excipiente con efecto conocido: propilenglicol (E1520) 40 mg/g (4.0%). Polisorbato 80 (E433) ≤4 mg/g.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.
Gel opaco blanco a amarillo muy pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epiduo Forte gel está indicado en el tratamiento cutáneo del acné vulgar, en presencia de comedones, numerosas pápulas y pústulas (ver sección 4.2 y 5.1).

Epiduo Forte gel está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma 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 antes de acostarse y 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 signos iniciales de mejoría clínica aparecen normalmente después de 1 a 4 semanas de tratamiento. Si no se observa mejoría después de 4-8 semanas de tratamiento, se debe reconsiderar el beneficio del tratamiento continuado.

Una dosis más baja de Epiduo está disponible (Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g) y esta concentración se debe considerar en pacientes con acné vulgar moderado (ver sección 5.1).

Cuando la cara completa presenta numerosas papulopúsutlas, se observa un incremento del beneficio clínico en los sujetos tratados con Epiduo Forte gel en comparación con la terapia de referencia (Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel). Los médicos pueden elegir entre las dos concentraciones, según el estado clínico y la gravedad del paciente que presente.

Población especial
Edad avanzada
La seguridad y eficacia de este medicamento no se ha establecido en pacientes a partir de 65 años de edad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Disfunción renal y hepática
Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal y hepática.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido evaluada en niños menores de 12 años de edad.

Forma de administración
Solamente uso cutáneo.
Aplicar una fina película de Epiduo Forte gel sobre las áreas afectadas en la cara y/o el tronco una vez al día después de lavar las áreas. Usar una cantidad del tamaño de un guisante para cada área de la cara (por ejemplo, frente, barbilla y mejillas), evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4).

Los pacientes deben lavarse las manos después de aplicar el medicamento.
Los cosméticos deben aplicarse después de que el medicamento se haya secado.

Si se produce 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 el uso de la medicación.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6.)
- Mujeres que planenan quedarse embarazadas (ver sección 4.6.)
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento no debe aplicarse sobre piel dañada, ni sobre piel no intacta (cortes o abrasiones), ni con quemaduras solares o piel eczematosa.

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

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

Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV.

Este medicamento no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el pelo o tejidos ya que puede producir decoloración.

Epiduo Forte gel no debe utilizarse durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo adecuado (ver sección 4.6).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene 40 mg de propilenglicol (E1520) en cada unidad de dosis, equivalente a 40 mg/g.

Este medicamento contiene polisorbato 80 (E433); que puede causar reacciones alérgicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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 conjuntamente 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 resecantes, ya que éstos pueden producir efectos irritativos aditivos con el medicamento.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoines administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides adminsitrados 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 la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo

Epiduo Forte está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas.

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

Los estudios en animales por la vía oral mostraron toxicidad sobre la reproducción a altas exposiciones sistémicas (ver sección 5.3).

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

Si el producto se usa durante elembarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en humanos tras la aplicación cutánea de este medicamento. 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

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con este medicamento.

Sin embargo, no se han encontrado efectos de adapaleno o peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en ratas en estudios de reproducción. (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden esperar experimentar reacciones adversas en la piel. 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 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 ocurren normalmente al inicio en el tratamiento, y tienden a disminuirse gradualmente con el paso del tiempo.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a 1<100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raro (<1/10,000), frecuencia no conocida (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: Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de	Frecuencia	Reacciones Adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Órganos		
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema en párpados
	Frecuencia no conocida*	Edema en párpados
Sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediasténicos	Frecuencia no conocida*	Opresión en la garganta, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón cutánea, irritación cutánea, eritema, exfoliación de la piel (descamación).
	Poco frecuentes	Sequedad cutánea, prurito, erupción.
	Frecuencia no conocida*	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 1 mg/g + 25 mg/g gel, 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 (adapaleno 1 mg/g + peróxido de benzoilo 25 mg/g) en comparación con un 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 en comparación a un grupo con vehículo gel (2.9 %).

Además de las anteriores, otras reacciones adversas fueron comunicadas con Epiduo gel (Adapaleno 1 mg/g / Peróxido de benzoilo 25 mg/g), la combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoilo aprobada previamente.

- Ensayos clínicos:
  Otras reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos con Epiduo gel son dermatitis irritativa de contacto (frecuente) y quemadura solar (poco frecuente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Epiduo Forte gel es sólo para uso cutáneo una vez al día. La aplicación excesiva de Epiduo Forte gel puede conducir a irritación severa. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones anti-acné para uso tópico, Código ATC: D10AD53

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

Epiduo Forte gel combina dos principios activos, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- ***Adapaleno*:** Adapaleno es un derivado del ácido naftoico químicamente estable con actividad retinoide. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. Farmacodinámicamente, adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia hasta la fecha sugiere que adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares resultando en una disminución en la formación del microcomedón. Adapaleno inhibe las respuestas quimiotáctica (direccional) y quimiocinética (aleatoria) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo *in vitro*; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico a mediadores inflamatorios. Los estudios *in vitro* mostraron inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores Toll like 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio de mediación celular del acné es reducido por adapaleno.

- ***Peróxido de benzoilo***: Peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividad antimicrobiana, particularmente frente a *Cutibacterium acnes*, que está presente de manera anormal en la unidad pilosebácea afectada de acné. El mecanismo de acción del peróxido de benzoilo se ha explicado por la actividad altamente lipofílica, permitiendo su penetración a través de la epidermis en las membranas de las células bacterianas y queratiocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoilo es reconocido como un agente antibacteriano de amplio espectro muy efectivo en el tratamiento del acné vulgar. Además ha demostrado ejercer un efecto bactericida al generar radicales libres que oxidan las proteínas y otros componentes celulares esenciales en la pared bacteriana. La concentración mínima inhibitoria de peróxido de benzoilo es batericida y ha demostrado efectividad contra cepas de *C. acnes* sensibles y resistentes a antibíogico. De forma adicional, peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividades exfoliativas y queratolíticas.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte gel aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar se evaluaron en un estudio clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico de 12 semanas, comparando Epiduo Forte 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 1 mg/g / peróxido de benzoilo 25 mg/g gel y 69 pacinetes con el vehículo gel.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El criterio de eficacia fue:

- Tasa de éxito, definido como el porcentaje de sujetos "Limpios" o "Casi limpios" a la semana 12 con la menos una mejora de 2 grados según la Valoración Global del Investigador (IGA). Una puntuación IGA de "Limpio" corresponde a piel limpia sin lesiones inflamatorias o lesiones no inflamatorias. Una puntuación IGA de "Casi limpio" corresponde a uno pocos comedones dispersados y unas pocas pápulas pequeñas.

- La media de cambio absoluto desde el nivel basal hasta la semana 12 en el recuento de ambas lesiones, inflamatorias y no inflamatorias.

A nivel basal, el 50% de los pacientes incluidos tenían acné grave evaluada 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 número medio de lesiones inflamatorias fue 38 (rango: 20-99) y de lesiones no inflamatorias 60 (rango: 30-149). La edad de los pacientes se encontraba en un rango de 12 a 57 años (edad media: 19,6 años), con 273 (54,3%) 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 usaron el medicamento en las áreas afectadas de acné de la cara y el tronco según necesidad, una vez al día por la noche.

Los análisis estadísticos se realizaron para comparar e interpretar los resultados del estudio de forma escalonada:

- Epiduo Forte gel versus vehículo gel en la población total de pacientes con acné moderada y grave (IGA=3 e IGA=4).
- Epiduo Forte gel versus 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.

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

Parámetros de eficacia	**Epiduo Forte gel (N=217)**	**Adapaleno 1 mg/g + peróxido de benzoilo 25 mg/g gel (N=217)[a]**	**Vehículo gel (N=69)**
Tasa de Éxito (mejora de 2 grados e IGA "limpio" o "casi limpio" mínimo)	33,7% [b]	27,3%	11,0%
Cambio en Lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	27,8 [b] (68, 7%)	26,5 (69.3%)	13,2 (39,2%)
Cambio en Lesiones no inflamatorias	40,5 [b] (68, 3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reducción de la media absoluta (porcentaje)			

MI= Imputación Múltiple; ITT= Intención de tratar

a) Este estudio no fue diseñado o tuvo el poder 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

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 pacietnes con acné vulgar grave (población IGA=4, MI, ITT)

Parámetros de eficacia	**Epiduo Forte gel (N=106)**	**Adapaleno 1 mg/g + peróxido de benzoilo 25 mg/g gel (N=112)**	**Vehículo gel (N=34)**
Tasa de ÉxitoÉxito (mejora de 2 grados e IGA "limpio" o "casi limpio" mínimo)	31,9% [a]	20,5%	11,8%
Cambio en Lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	37,3 [b] (74,4%)	30.2 (68%)	14,3 (33,0%)
Cambio 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 versus Vehículo.

b) p<0,001 versus Vehículo.

Adapaleno 1 mg/g / peróxido de benzoilo 25 mg/g gel se incluyó en este ensayo como una terapia de referencia. En sujetos clasificados como "moderados" (IGA Grado 3), Epiduo Forte gel no mostró mayor eficacia que la terapia de referencia. En el análisis pre-especificado en sujetos clasificados como "grave" (IGA Grado 4), Epiduo Forte gel alcanzó una mayor eficacia en comparación con el vehículo con una diferencia de 20.1% (31.9% vs 11.8%, 95% CI: [6.0%. 34.2%,], p=0.029), mientras que la terapia de referencia no (diferencia vs el vehículo de 8.8%).

El efecto de Epiduo Forte sobre las cicatrices del acné fue investigado en el estudio OSCAR. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego al investigador y con vehículo controlado, que utilizó una comparación intraindividual (mitad derecha de la cara frente a la mitad izquierda de la cara) investigando a sujetos masculinos y femenidos 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. La gran mayoría de los sujetos tuvieron 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 sujetos tuvieron un severidad global leve (63%) de las cicatrices y cerca del 30% tenían una severidad moderada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En este estudio se incluyeron sujetos masculinos y femeninos, de 16 a 35 años inclusive y con un fotofipo 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 resyo 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 en una mitad de la cara y el vehículo gel en la otra, una vez al día por la noche, durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el recuento de cicatrices de acné atrñofico por cada mitad en la semana 24.

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

Tabla 4: Cicatrices del acné totales (ITT/LOCF)

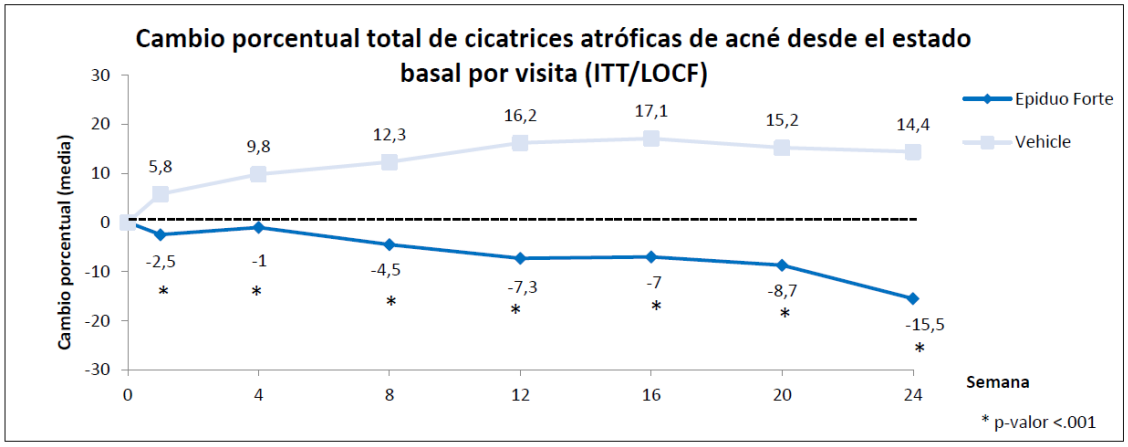
Cicatrices de acne totales (ITT/LOCF)	**Epiduo Forte**	**Vehículo gel**	**Diferencia de tratamiento**	**Resultado estadístico**
Media ± DE	9.5 ± 5.5	13.3 ± 7.4	-3.7 ± 4.4	p<0.0001
Mediana	8.0	13.0	-3.0	
(Q1, Q3)	(6.0, 12.0)	(8.0, 19.0)	(-7.0, 0.0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo Forte principalmente redujo cicatrices con un tamaño de 2-4 mm (media Epiduo Forte 9,0 ± 5,4; media del vehículo gel 12,1 ± 7,0; media diferencia de tratamiento frente al vehículo -3,1 ± 4,1), mientras que la reducción de las cicatrices > 4 mm fue menor (media Epiduo Forte 0,6 ± 0,8; media del vehículo gel 1,2 ± 1,9; media diferencia de tratamiento frente al vehículo -0,6 ± 1,5).

La figura 1 muestra el cambio porcentual total de las cicatrices atróficas del acné por visita para Epiduo Forte y el vehículo en las dos mitades de la cara, respectivamente.

Figura 1

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



*valor p nominal, no ajustado por comparaciones múltiples

Mecanismo de acción

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio clínico de farmacocinética con Epiduo Forte gel en 26 sujetos adultos y adolescentes (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 gel aplicado como una fina capa en la cara, hombros, parte alta del pecho y espalda. Después de 4 semanas de tratamientos, 16 sujetos (62%) tenían concentraciones de adapaleno en plasma cuantificables por encima del límite de cuantificación (LOQ de 0,1 ng/ml), con una C_{max} 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 C_{max} y AUC_{0-24h} de 0,35 ng/ml y 6,41 ng*h/ml, respectivamente.

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ambos geles, Epiduo y Epiduo Forte han evidenciado que la absorción transdérmica de adapaleno no afecta al peróxido de benzoilo.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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 observaron cambios en el número de costillas o vértebras a las exposiciones más bajas (dosis dérmicas de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con Epiduo o con Epiduo Forte gel incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en rata, perro y cerdo “minipig” de hasta 13 semanas y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mostraron 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 dérmica repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es consistente con los datos clínicos farmacocinéticos. El peróxido de benzoilo es rápida y completamente convertido a 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 adapalene oral en dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Un estudio sobre toxicidad en la reproducción y el desarrollo realizado en grupos de ratas expuestos a dosis orales de peróxido de benzoilo de hasta 1000 mg/kg/día (5 ml/kg) mostró 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 (ERA)

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 (ver sección 6.6).

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio
Docusato de sodio
Glicerol
Poloxámeros
Propilenglicol (E1520)
Simulgel 600PHA (copolímero de acrilamida y acriloildimetiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80 (E433), sorbitan oleato)
Agua Purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.
Una vez abierto: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Epiduo Forte gel se acondiciona en dos tipos de envase:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tubos:
Tubos de 2g y 5 g de plástico de polietileno de alta densidad con cabeza de polietileno de alta densidad y cerrados con tapones de rosca de polipropileno.

Envases multidosis con bombeo sin entrada de aire:
Envases multidosis con bombeo sin entrada de aire de 15g, 30g, 45g y 60g y con tapón a presión, hechos de polipropileno y polietileno de alta densidad o polipropileno, polietileno de alta densidad y polietileno de muy baja densidad.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios