

GALDERMA

EPIDUO[®]
(adapaleno + peróxido de benzoíla)

Galderma Brasil Ltda.

GEL

1,0 mg/g + 25 mg/g

GALDERMA

Epiduo®

adapaleno + peróxido de benzoíla

APRESENTAÇÕES

Gel contendo adapaleno 1 mg/g e peróxido de benzoíla 25 mg/g, apresentado em bisnagas plásticas com 30 g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

adapaleno..... 1 mg

peróxido de benzoíla..... 25 mg

excipiente q.s.p.1 g

Excipientes constituídos de docusato de sódio, edetato dissódico, glicerol, poloxâmer, propilenoglicol, copolímero de acrilamida e acriloidimetiltaurato 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:

GALDERMA

- 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® gel (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

Tabela 2: Eficácia clínica de Epiduo® gel no tratamento da acne

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.
--

GALDERMA

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 3: 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.

Tabela 4: Eficácia clínica em crianças de 9 a 11 anos

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 pilosebáceo, 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;

GALDERMA

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 ($C_{\text{máx}}$ 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 princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

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.

Este medicamento é contraindicado para menores de 9 anos de idade.

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.

GALDERMA

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

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.

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.

Não se espera que Epiduo[®] afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

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 retinoides, 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). **Após aberto, válido por 6 meses.**

Este medicamento possui prazo de validade de 18 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

GALDERMA

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Epiduo® gel apresenta-se na forma de um gel branco a amarelo palha opaco.

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 dermatológico.

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pele seca, dermatite de contato irritativa, irritação da pele, sensação de queimação da pele, eritema, descamação da pele (escamação)
	Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	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.**

GALDERMA

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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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. Lícia Raduan – CRF-SP nº: 109.399

Fabricado por:

Laboratoires Galderma

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran – França

Importado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9 – Condomínio Tech Town

CEP: 13186-904 – Hortolândia – SP

CNPJ: 00.317.372/0001-46

ou

GALDERMA

Fabricado por:

G. Production Inc.

19400 Route Transcanadienne

Baie d'Urfé, H9X 3S4, Canadá

Importado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9 – Condomínio Tech Town

CEP: 13186-904 – Hortolândia – SP

CNPJ: 00.317.372/0001-46

ou

Fabricado e Registrado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9 – Condomínio Tech Town

13186-904 – Hortolândia – SP

CNPJ: 00.317.372/0001-46

Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor 0800-0155552
sac@galderma.com

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/05/2022.



GALDERMA

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	0511868/14-9	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	VP/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	2354252/16-7	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	3. Quando não devo usar este medicamento?;	VP	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.
							4. O que devo saber antes de usar este medicamento?;		
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?;		
							2. Resultados de eficácia;	VPS	
							3. Características farmacológicas;		
							4. Contraindicações;		
							5. Advertências e Precauções.		
28/11/2016	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnagas laminadas com 2g, 4g, 10g, 15g,

GALDERMA

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 g ou 60g de gel.
02/01/2019	0001426/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	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.
							9. Reações adversas	VPS	
12/02/2021	0577832/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentações	VP	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnaga laminada com 30 g de gel.
							Apresentações; 9. Reações adversas	VPS	
11/05/2021	1818765/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2020	3277100/20-2	11023 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	29/03/2021	Apresentações; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?;	VP	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnaga laminada com 30

GALDERMA

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
							6. Como devo usar este medicamento?; 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?; Dizeres legais		g de gel.
							Apresentações; 8. Posologia e modo de usar; 5. Advertências e precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; Dizeres legais	VPS	
27/05/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentações; Dizeres legais	VP/VPS	Gel contendo adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g. Apresentado em bisnaga laminada com 30 g de gel.

GALDERMA

EPIDUO[®] 0.3
(adapaleno + peróxido de benzoíla)

Galderma Brasil Ltda.

GEL

3,0 mg/g + 25 mg/g

EPIDUO® 0.3

adapaleno + peróxido de benzoíla

APRESENTAÇÕES

Gel contendo adapaleno 3mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g, apresentado em bisnagas plásticas com 5g ou frasco plástico com 45g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

adapaleno	3 mg
peróxido de benzoíla	25 mg
excipiente	q.s.p. 1 g

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epiduo® 0.3 é indicado para o tratamento tópico da acne vulgar, na presença de comedões (cravos), pápulas e pústulas (espinhas inflamatórias).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de **Epiduo® 0.3** aplicado uma vez ao dia durante 12 semanas para o tratamento da acne vulgar foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por veículo, comparando **Epiduo® 0.3** ao gel de veículo em indivíduos com acne vulgar. O estudo também avaliou o gel de adapaleno e peróxido de benzoíla 0,1% / 2,5%, um produto de menor concentração do que **Epiduo® 0.3** (adapaleno 0,3% e peróxido de benzoíla 2,5%). Neste estudo, 217 indivíduos foram tratados com **Epiduo® 0.3**, 217 indivíduos com adapaleno e peróxido de benzoíla (0,1%/2,5%) e 69 indivíduos com o veículo em gel.

A resposta ao tratamento foi definida como a porcentagem de indivíduos que foram classificados como “Clear” ou “Almost Clear” na Semana 12, com pelo menos uma melhoria de dois graus com base na Avaliação Global do Investigador (IGA), e alteração absoluta média da linha de base na Semana 12 na contagem de lesões inflamatórias e não inflamatórias. Uma pontuação de IGA de “Clear” correspondeu a pele clara sem lesões inflamatórias ou não inflamatórias. Uma pontuação IGA de “Clear” correspondeu a pele sem lesões inflamatórias ou não inflamatórias. Uma pontuação IGA de “Almost Clear” correspondeu a alguns comedões espalhados e algumas pápulas pequenas.

Na linha de base, 50% dos indivíduos foram classificados como “moderados” (IGA Grau 3) e 50% foram classificados como “graves” (IGA Graus 4) na escala IGA.

Os indivíduos tinham uma média de 98 (intervalo: 51-226) lesões totais, das quais o número médio de lesões inflamatórias foi 38 (intervalo: 20-99) e o número médio de lesões não inflamatórias foi 60 (intervalo: 30-149). Os sujeitos variaram em idade de 12 a 57 anos, com 273 (54,3%) de sujeitos de 12 a 17 anos de idade. Aproximadamente igual número de homens (48%) e mulheres (52%) foram inscritos.

A taxa de sucesso do IGA, a redução média e a redução percentual nas contagens de lesões de acne na linha de base após 12 semanas de tratamento são apresentadas na tabela a seguir.

Tabela 1 - Eficácia clínica de **Epiduo® 0.3** na semana 12 em indivíduos com acne vulgar

	Epiduo® 0.3 (N = 217)	adapaleno 0,1% + peróxido de benzoíla 2,5% (N=217)*	Veículo em gel
IGA: melhoria para “Clear” e “Almost Clear”	33,7%	27,3%	11,0%
Lesões inflamatórias: redução média absoluta (porcentagem)	27,8 (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Lesões não inflamatórias: redução média absoluta (porcentagem)	40,5 (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

*Este estudo não foi desenhado ou desenvolvido para comparar a eficácia de **Epiduo® 0.3** com o gel de adapaleno e peróxido de benzoíla (0,1% + 2,5%), nem para comparar a o gel de adapaleno e peróxido de benzoíla (0,1% + 2,5%) com o veículo (controle).

Referência:

1. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3 %/Benzoyl Peroxide 2.5 % Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Jun;17(3):293-303.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Epiduo® 0.3 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.

- 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. 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 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, particularmente contra o *P. acnes*, que está anormalmente presente na unidade pilosebácea afetada pela acne. O mecanismo de ação do peróxido de benzoíla tem sido explicado por sua atividade altamente lipofílica, permitindo sua penetração através da epiderme nas membranas celulares bacterianas e de queratinócitos da unidade pilosebácea. O peróxido de benzoíla é reconhecido como um agente antibacteriano de amplo espectro muito eficaz no tratamento da acne vulgar. Foi demonstrado que exerce efeito bactericida ao gerar radicais livres que oxidam proteínas e outros componentes celulares essenciais na parede da bactéria. A concentração inibitória mínima de peróxido de benzoíla é bactericida e demonstrou eficácia em cepas de *P. acnes* sensíveis e resistentes a antibióticos. Além disso, o peróxido de benzoíla demonstrou atividades esfoliativas e ceratolíticas.

Farmacocinética

Um estudo farmacocinético foi conduzido em 26 indivíduos adultos e adolescentes (12 a 33 anos de idade) com acne vulgar grave que foram tratados com aplicações uma vez ao dia durante um período de 4 semanas com, em média, 2,3 gramas/dia (variação de 1,6-3,1 gramas/dia) de **Epiduo® 0.3** ou gel de adapaleno 0,3%

aplicado como uma camada fina no rosto, ombros, parte superior do tórax e parte superior das costas. Após um tratamento de 4 semanas, 16 indivíduos (62%) tiveram concentrações plasmáticas de adapaleno quantificáveis acima do limite de quantificação de 0,1 ng/mL, com uma $C_{\text{máx}}$ média de $0,16 \pm 0,08$ ng/mL e uma AUC_{0-24h} média de $2,49 \pm 1,21$ ng.h/mL.

O sujeito mais exposto tinha $C_{\text{máx}}$ de adapaleno e AUC_{0-24h} de 0,35 ng/mL e 6,41 ng.h/mL, respectivamente. A excreção de adapaleno parece ser principalmente por via biliar. O peróxido de benzoíla é absorvido pela pele, onde é convertido em ácido benzóico e eliminado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Epiduo® 0.3 não deve ser utilizado em caso de alergia ao princípio ativo ou aos componentes da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não aplicar **Epiduo® 0.3** sobre a pele machucada (cortes e arranhões), sobre a pele eczematosa ou sobre a pele com queimadura solar.

Evitar o contato do produto com os olhos, pálpebras, boca e membranas mucosas. Em caso de contato com os olhos, enxaguar imediatamente e abundantemente com água morna.

Se ocorrer alergia a algum componente da fórmula, deve-se interromper o uso de **Epiduo® 0.3**.

Assim como acontece com outros retinoides, o uso de ceras depilatórias deve ser evitado durante o tratamento com **Epiduo® 0.3**.

A exposição à luz solar e irradiação UV artificial, incluindo lâmpadas de bronzeamento deve ser minimizada durante a utilização de **Epiduo® 0.3**. O uso de protetores solares (com FPS 30 ou maior) e roupas protetoras sobre as áreas tratadas é recomendado quando a exposição não puder ser evitada.

Epiduo® 0.3 pode causar descoloração do cabelo e roupas coloridas.

Para minimizar o surgimento de reações, pode-se utilizar hidratantes não-comedogênicos (que não obstruam os poros) desde o início do tratamento, reduzir a frequência das aplicações (por exemplo: usar em dias alternados) ou interromper o uso do medicamento temporária ou definitivamente.

Durante o tratamento é possível que o uso concomitante de higienizadores abrasivos, produtos irritantes ou com efeito ressecante possam produzir efeitos irritantes adicionais.

A eficácia e segurança de **Epiduo® 0.3** em pacientes com acne nodular grave ou nodulocística profunda não foram estudadas. Como pacientes com acne nodular/nodulocística grave apresentam risco aumentado de cicatrizes permanentes secundárias às lesões de acne, o uso de **Epiduo® 0.3** nesses pacientes não é recomendado devido ao risco de resposta terapêutica insuficiente.

Gravidez e lactação: Não utilizar **Epiduo® 0.3** em caso de gravidez ou se a paciente estiver considerando ficar grávida. Se for descoberto que a paciente está grávida durante o tratamento, interromper o uso do medicamento. Se a paciente estiver amamentando, devem ser avaliados os riscos e benefícios de usar este medicamento durante a amamentação. Para minimizar a exposição potencial através do leite materno, orientar a utilização de **Epiduo® 0.3** na menor área da pele e pela menor duração possível durante a amamentação. Não aplicar **Epiduo® 0.3** diretamente no mamilo e na aréola, a fim de evitar a exposição direta ao bebê.

Nenhum estudo sobre transferência ao leite materno humano foi realizado após a aplicação cutânea de **Epiduo® 0.3**. Os dados farmacocinéticos disponíveis em ratos mostraram a excreção de adapaleno no leite após administração oral ou intravenosa de adapaleno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista (categoria de risco do fármaco na gravidez: C).

Não foram realizados estudos relacionados à fertilidade humana com **Epiduo® 0.3**.

Pacientes com deficiência da função hepática ou renal: Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Uso em idosos: Não foram realizados estudos com população maior de 65 anos de idade.

Uso pediátrico: A segurança e eficácia de **Epiduo® 0.3** não foi estudada em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade.

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

Não se espera que **Epiduo® 0.3** afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se conhecem interações com o uso concomitante de **Epiduo® 0.3** e outros medicamentos tópicos.

Pela experiência prévia com adapaleno e peróxido de benzoíla, não há interações conhecidas com outros medicamentos tópicos. Entretanto, não se deve usar concomitantemente outros retinoides, 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

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Apresentação com 5g: Após aberto, válido por 7 dias.

Apresentações com 15g, 30g, 45g e 60g: Após aberto, válido por 6 meses.

Este medicamento possui prazo de validade de 18 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Epiduo® 0.3 é um gel opaco de coloração branca a amarelo clara.

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 dermatológico.

Epiduo® 0.3 deve ser aplicado sobre as áreas afetadas pela acne uma vez ao dia à noite sobre a pele limpa e seca. Deve-se aplicar uma camada fina do creme com a ponta dos dedos, evitando o contato com os olhos, pálpebras, lábios e mucosas. Após uso do produto, lavar as mãos para retirar o excesso de produto.

Recomenda-se o uso de um hidratante não comedogênico (que não obstrui os poros), conforme necessário, desde o início do tratamento, permitindo tempo suficiente antes e após a aplicação do gel **Epiduo® 0.3** para permitir que a pele seque.

A duração do tratamento deve ter como base o quadro clínico geral e a resposta terapêutica do paciente ao tratamento. Os primeiros sinais de melhora clínica geralmente aparecem após 1 a 4 semanas de tratamento. Se nenhuma melhora for observada após 4-8 semanas de tratamento, o benefício da continuação do tratamento deve ser reconsiderado.

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

Aproximadamente 10% dos pacientes podem apresentar reações adversas na pele. As reações adversas relacionadas ao tratamento tipicamente associadas ao uso de **Epiduo® 0.3** incluem reações leves a moderadas no local de aplicação, como irritação da pele caracterizada principalmente por descamação, ressecamento, eritema e queimação/sensação de picada. A recomendação é usar hidratante, reduzir temporariamente a frequência de aplicação para dias alternados ou interromper temporariamente o uso até que a programação diária possa ser retomada. Essas reações geralmente ocorrem no início do tratamento e tendem a diminuir gradualmente ao longo do tempo.

As reações adversas ao medicamento listadas na tabela a seguir são apresentadas por classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis), e foram reportadas com **Epiduo® 0.3** no estudo clínico de Fase 3 controlado por veículo (ver item “2. Resultados de eficácia”).

Epiduo® 0.3 pode causar as seguintes reações adversas:

GALDERMA

Sistema corporal (MedDRA)	Frequência	Reação adversa
Desordem nos olhos	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Eritema das pálpebras
	Desconhecida*	Edema das pálpebras
Sistema nervoso	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Parestesia (formigamento no local de aplicação)
Sistema respiratório, torácico e distúrbios do mediastino	Desconhecida*	Aperto na garganta, dispneia
Doenças da pele e tecido subcutâneo	Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Irritação da pele, eczema, sensação de queimação na pele e dermatite atópica
	Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Prurido (coceira), <i>rash</i> cutâneo e pele seca
	Desconhecidas*	Dermatite alérgica de contato, inchaço da face, dor da pele (sensação de picada) e bolhas (vesículas), descoloração da pele (hiperpigmentação ou hipopigmentação), urticária e queimadura no local de aplicação**
Sistema imune	Desconhecida*	Reação anafilática

*Dados de vigilância pós-comercialização relatados desde o lançamento global do Epiduo 0,1%/2,5% gel, de uma população de tamanho desconhecido

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

Os eventos adversos relacionados à pele foram mais frequentes com **Epiduo® 0.3** do que com Epiduo (adapaleno 0,1% /peróxido de benzoíla 2,5%) em comparação com o veículo. No estudo principal (ver item “2. Resultados de eficácia”), 9,2% dos indivíduos na população combinada tratada com **Epiduo® 0.3** tiveram eventos adversos relacionados com a pele, e 3,7% na população tratada com Epiduo em comparação com o grupo veículo em gel (2,9%).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A aplicação excessiva de **Epiduo® 0.3** não produz resultados terapêuticos melhores ou mais rápidos. Se for utilizado em excesso, **Epiduo® 0.3** pode causar vermelhidão, descamação ou irritação grave da pele. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido e deve-se aguardar a recuperação da pele.

Em caso de ingestão acidental, 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 nº: 1.2916.0068

Farm. Resp.: Dra. Lícia Raduan - CRF-SP nº 109.399

Importado e registrado por:

Galderma Brasil Ltda.

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

GALDERMA

CNPJ 00.317.372/0001-46

Fabricado por:

Laboratoires Galderma
Zone Industrielle de Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
França

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2022.



GALDERMA

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
30/06/2023	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2021	1203378/21-2	11116 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração	19/12/2022	N/A	VP/VPS	Gel contendo adapaleno 3mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g.