

מרץ 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

## **Epiduo Gel - עדכון עלונים**

**אנו מבקשים להביא לידיעתכם שעודכנו העלונים של התכשיר**

**המרכיבים הפעילים:**

1 gram of gel contains: Adapalene 1 mg (0.1%) and Benzoyl Peroxide 25 mg (2.5%)

**התוויה:**

Cutaneous treatment of *Acne vulgaris* when comedones, papules and pustules are present.

**היצרן:** Laboratories Galderma, France

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים.

**השינויים המשמעותיים בעלונים:**

**הוספו בהתוויות הנגד:**

הריון ותכנון הריון.

סעיף 4.6 בעלון לרופא (Fertility, pregnancy and lactation) וסעיף הריון והנקה בעלון לצרכן עודכנו בהתאמה.

**אזהרות:** אין למרוח את התכשיר על עור עם כוויות שמש.

**הוספו תופעות הלואי הבאות:**

Anaphylactic reaction, dyspnoea, skin discolouration, (hyperpigmentation and hypopigmentation), urticaria, application site burn (Most of the cases of "application site burn" were superficial burns but cases with second degree burn or severe burn reactions have been reported).

**בנוסף לעידכונים הנ"ל, בעלון לצרכן הוספה גם תופעת לוואי של תחושת עילפון.**

מצ"ב קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים. יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה. למידע המלא יש לעין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל' 02-5893939, או בדוא"ל [RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il).

בכבוד רב,

מגר' חנה הירש,

רוקחת ממונה

**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986**  
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

## אפידו ג'ל

### החומרים הפעילים:

כל 1 גרם ג'ל מכיל:  
אדפולן (Adapalene) 1 מ"ג (0.1%)  
בנזואיל פראוקסיד (Benzoyl Peroxide) 25 מ"ג (2.5%)

לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.  
ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.** עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.  
תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

הג'ל מיועד לשימוש בילדים מגיל 9 ומעלה, במתבגרים ובמבוגרים.

## 1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לטיפול באקנה (פצעי בגרות).

### קבוצה תרפויטית:

טיפול מקומי נוגד אקנה: אדפולן - רטינואיד (נגזרת של ויטמין A). בנזואיל פראוקסיד - פראוקסידים.

## 2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר (לרשימת המרכיבים הנוספים - ראה סעיף 6).
- את בהריון או מתכננת הריון.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

בתחילת השימוש, יש לנסות למרוח את הג'ל במשך מספר ימים על פני שטח קטן בעור, כדי לוודא שאינך מפתח תסמינים של תגובה אלרגית לתרופה (ראה 'תגובה אלרגית' בסעיף 4).

- אין למרוח את הג'ל על אזורים בהם העור פגוע (כגון שריטות, חתכים), או על אזורים עם כוויות שמש או אם ישנה אקזמה בעור.
- יש להימנע ממגע של הג'ל עם העיניים, הפה, הנחיריים, ואזורים רגישים נוספים. אם בטעות נוצר מגע של הג'ל עם אזורים אלה, יש לשטוף מיד את המקום עם הרבה מים חמימים.
- הימנע מחשיפה נרחבת לשמש או לקרינת UV ודאג להגנה מתאימה במידה ואתה חייב להיחשף לשמש (בגדים ארוכים, כובע, תכשירי הגנה מהשמש וכו').
- יש לשמור שהג'ל לא יבוא במגע עם השיער ועם אריגים צבעוניים (לדוגמה בגדים, מגבות, מצעים), היות שהוא עלול לגרום לשינוי הצבע (כגון הפיכתו לדהוי או לבן).
- הקפד לשטוף ידיים היטב לאחר השימוש.

**ילדים ומתבגרים:** הג'ל מיועד לשימוש בילדים מגיל 9 ומעלה, במתבגרים ובמבוגרים.

**תגובות בין תרופתיות:** אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות:

- תרופות נוספות נגד אקנה המכילות רטינואידים ו/או בנזואיל פראוקסיד: אין להשתמש במהלך הטיפול באפידו.
- מוצרים קוסמטיים העלולים לגרות, לייבש או לקלף את העור: יש להימנע משימוש בזמן הטיפול באפידו.

#### **היריון והנקה:**

- אין להשתמש בג'ל אם את בהריון או מתכננת הריון. אם הרית במהלך הטיפול באפידו, יש להפסיק את השימוש ולפנות לרופא להתייעצות והמשך מעקב.
- ניתן להשתמש בג'ל במהלך תקופת ההנקה. כדי למנוע חשיפה של התינוק לתכשיר על ידי מגע יש להימנע ממריחת הג'ל על אזור החזה.

אם הינך בהריון או מניקה יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופות.

#### **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:**

הג'ל מכיל פרופילן גליקול (propylene glycol) שעלול לגרום לגירוי בעור.

### **3. כיצד תשתמש בתרופה?**

יש להשתמש תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה. משך הטיפול בג'ל, המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. תרופה זו מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.

#### **המינון ואופן השימוש המקובלים בדרך כלל:**

- יש למרוח באופן שווה שכבה דקה של הג'ל על אזורי האקנה (פצעי הבגרות) פעם ביום, בערב לפני השינה.
- הימנע ממגע עם העיניים, השפתיים והנחיריים. ראה גם 'אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה'.
- יש לוודא שהעור נקי ויבש בטרם מורחים את הג'ל.
- לאחר השימוש בג'ל יש לשטוף ידיים היטב.
- הרופא יורה לך במשך כמה זמן עליך להשתמש בג'ל.

#### **אין לעבור על המנה המומלצת.**

אם אתה חש שהשפעת הג'ל חזקה מדי או חלשה מדי, שוחח על כך עם הרופא או הרוקח. אם אתה חווה גירוי מתמשך בעת מריחת הג'ל, פנה לרופא. ייתכן שתבקש למרוח קרם לחות, להשתמש בג'ל בתדירות נמוכה יותר, להפסיק לזמן קצר או להפסיק את השימוש בג'ל לגמרי.

**אם השתמשת במנת יתר או אם בטעות השתמש או בלע ילד או אדם כלשהו מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.**

- בשימוש יתר בג'ל לא יתקבלו תוצאות טובות או מהירות יותר ומאידך, העור עלול להפוך למגורה ואדום.

**אם שכחת להשתמש בתרופה זו בזמן הדרוש, אין להשתמש במנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה.**

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אין להשתמש או ליטול תרופות בחושך! בדוק התוויות והמנה בכל פעם שאתה משתמש בתרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באפידו עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**הפסק את הטיפול ופנה מיד לרופא או לחדר מיון אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:**

תגובה אלרגית חמורה (כולל שוק אנאפילקטי) או סימני רגישות כלשהם שיכולים לכלול בין היתר: היצרות בגרון, התנפחות **הצוואר**, **הפה** העיניים, הפנים, השפתיים או הלשון; עילפון **(כולל תחושת עילפון)**; קשיי נשימה. יש להפסיק את הטיפול אם מתפתחות תופעות של אורטיקריה (סוג של פריחה) או גרד בפנים או בגוף.

**פנה לרופא אם במהלך השימוש בג'ל, אתה חש בגירוי מתמשך.**

##### תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100): תופעות עוריות כגון: יובש, גירוי, פריחה מקומית כתוצאה מדלקת עור ממגע (irritative contact dermatitis), תחושת צריבה, אודם, קילוף/קשקשת.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000): גרד, כוויות שמש.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה): נפיחות (בצקת) בפנים ובעפעפיים, היצרות בגרון, כאב בעור (עקצוץ), שלפוחיות, תגובות אלרגיות כתוצאה ממגע (allergic contact dermatitis); קשיי נשימה, אורטיקריה, שינוי בצבע העור, כוויה באזור המריחה (כוויות אלה הן בדרך כלל שטחיות, אך דווחו גם מקרים של כוויות חמורות יותר הכוללות שלפוחיות).

אם מופיעות תופעות לוואי עוריות לאחר השימוש בג'ל הן בדרך כלל בדרגת חומרה קלה עד בינונית, עם סימנים מקומיים של אדמומיות, יובש, קילוף של העור, תחושת צריבה, שריפה או כאב - הן מגיעות לשיאן במהלך שבוע הטיפול הראשון וחולפות לאחר מכן, ללא טיפול נוסף.

**אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון עליך להתייעץ עם הרופא.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

#### 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל- 25°C.

- לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש במשך 6 חודשים, אך לא יאוחר מתאריך התפוגה המוטבע על-גבי האריזה.

## 6. מידע נוסף

**נוסף על החומרים הפעילים התרופה מכילה גם:**

Propylene glycol, Glycerol, Simulgel 600PHA, Poloxamer, Edetate disodium, Docusate sodium, Purified water.

**כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?**

ג'ל בשפופרת פלסטיק: 15, 30 או 60 גרם.

ג'ל במשאבה: 15, 30, 45 או 60 גרם.

ייתכן ולא כל האריזות משווקות.

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

**היצרן:** מעבדות גלדרמה, צרפת.

**מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:** 156-10-34289

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות במאי 2016 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות במרץ 2020.

לשם הפשטות והקלות הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר, אך הג'ל מיועד לשני המינים.

Doctor leaflet

## 1. Name of the medicinal product

Epiduo

## 2. Qualitative and quantitative composition

1 gram of gel contains:

Adapalene 1 mg (0.1%)

Benzoyl Peroxide 25 mg (2.5%)

Excipient with known effect: Propylene glycol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. Pharmaceutical form

Gel.

## 4. Clinical particulars

### 4.1 Therapeutic indications

Cutaneous treatment of *Acne vulgaris* when comedones, papules and pustules are present.

### 4.2 Posology and method of administration

Epiduo should be applied to the entire acne affected areas once a day in the evening on a clean and dry skin. A thin film of gel should be applied, with the fingertips, avoiding the eyes and lips (see section 4.4).

If irritation occurs, the patient should be directed to apply non-comedogenic moisturizers, to use the medication less frequently (e.g. every other day), to suspend use temporarily, or to discontinue use altogether.

The duration of treatment should be determined by the doctor on the basis of the clinical condition. Early signs of clinical improvement usually appear after 1 to 4 weeks of treatment.

The safety and effectiveness of Epiduo have not been studied in children below 9 years of age.

### 4.3 Contraindications

**Pregnancy (see section 4.6)**

**Women planning a pregnancy (see section 4.6)**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

Epiduo Gel should not be applied to damaged skin, either broken (cuts or abrasions), eczematous **or sunburned**.

Epiduo should not come into contact with the eyes, mouth, nostrils or mucous membranes. If product enters the eye, wash immediately with warm water.

This product contains propylene glycol (E1520) that may cause skin irritation.

If a reaction suggesting sensitivity to any component of the formula occurs, the use of Epiduo should be discontinued.

Excessive exposure to sunlight or UV radiation should be avoided.

Epiduo should not come into contact with any coloured material including hair and dyed fabrics as this may result in bleaching and discoloration.

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

From previous experience with adapalene and benzoyl peroxide, there are no known interactions with other medicinal products which might be used cutaneously and concurrently with Epiduo. However, other retinoids or benzoyl peroxide or drugs with a similar mode of action should not be used concurrently. Caution should be exercised if cosmetics with desquamative, irritant or drying effects are used, as they may produce additive irritant effects with Epiduo.

Absorption of adapalene through human skin is low (see section 5.2), and therefore interaction with systemic

medicinal products is unlikely.

The percutaneous penetration of benzoyl peroxide in the skin is low and the drug substance is completely metabolised into benzoic acid which is rapidly eliminated. Therefore, the potential interaction of benzoic acid with systemic medicinal products is unlikely to occur.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Orally administered retinoids have been associated with congenital abnormalities. When used in accordance with the prescribing information, topically administered retinoids are generally assumed to result into low systemic exposure due to minimal dermal absorption. However, there could be individual factors (e.g. damaged skin barrier, excessive use) that contribute to an increased systemic exposure.

##### Pregnancy

Epiduo is contraindicated (see section 4.3) in pregnancy, or in women planning a pregnancy.

There are no or limited amount of data from the use of adapalene topically in pregnant women.

Animal studies by the oral route have shown reproductive toxicity at high systemic exposure (see section 5.3).

Clinical experience with locally applied adapalene and benzoyl peroxide in pregnancy is limited but the few available data do not indicate harmful effects in patients exposed in early pregnancy.

Due to the limited available data and because a very weak cutaneous passage of adapalene is possible, Epiduo should not be used during pregnancy.

In case of unexpected pregnancy, If the product is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, treatment should be discontinued.

##### Breastfeeding

No study on animal or human milk transfer was conducted after cutaneous application of Epiduo (adapalene / benzoyl peroxide) Gel.

No effects on the suckling child are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Epiduo is negligible. Epiduo can be used during breast-feeding.

To avoid contact exposure of the infant, application of Epiduo to the chest should be avoided when used during breastfeeding.

##### Fertility

No human fertility studies were conducted with Epiduo gel.

However, no effects of adapalene or benzoyl peroxide on fertility were found in rats in reproductive studies (See section 5.3).

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

#### 4.8 Undesirable effects

Epiduo may cause the following adverse reactions at the site of application:

System Organ Class (MedDra)	Frequency	Adverse Drug Reaction
Eye disorders	Not known (cannot be estimated from the available data)*	Eyelid oedema
Immune system	Not known (cannot be estimated from the available data)*	Anaphylactic reaction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known (cannot be estimated from the available data)*	Throat tightness, dyspnoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Dry skin, irritative contact dermatitis, skin irritation, skin burning sensation, erythema, skin exfoliation (scaling)
	Uncommon ( $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ )	Pruritus, sunburn

	Not known (cannot be estimated from the available data)*	Allergic contact dermatitis, swelling face, pain of skin (stinging pain), blisters (vesicles), skin discolouration, (hyperpigmentation and hypopigmentation), urticaria, application site burn **
--	--	---

\*Post marketing surveillance data

\*\*Most of the cases of "application site burn" were superficial burns but cases with second degree burn or severe burn reactions have been reported.

If skin irritation appears after application of Epiduo, the intensity is generally mild or moderate, with local tolerability signs and symptoms (erythema, dryness, scaling, burning and pain of skin (stinging pain) peaking during the first week and then subsiding spontaneously.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## 4.9 Overdose

Epiduo is for once-daily cutaneous use only.

In case of accidental ingestion, appropriate symptomatic measures should be taken.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:

Adapalene : retinoids for topical use in acne D10AD03

Benzoyl Peroxide : peroxides D10AE01

#### Mechanism of action and Pharmacodynamic effects

Epiduo combines two active substances, which act through different, but complementary, mechanisms of action.

– **Adapalene:** Adapalene is a chemically stable, naphthoic acid derivative with retinoid-like activity. Biochemical and pharmacological profile studies have demonstrated that adapalene acts in the pathology of *Acne vulgaris*: it is a potent modulator of cellular differentiation and keratinisation and it has anti-inflammatory properties. Mechanistically, adapalene binds to specific retinoic acid nuclear receptors. Current evidence suggests that topical adapalene normalizes the differentiation of follicular epithelial cells resulting in decreased microcomedone formation. Adapalene inhibits the chemotactic (directional) and chemokinetic (random) responses of human polymorphonuclear leucocytes in *in vitro* assay models; it also inhibits the metabolism of arachidonic acid to inflammatory mediators. *In vitro* studies have shown inhibition of the AP-1 factors and the inhibition of the expression of toll like receptors 2. This profile suggests that the cell mediated inflammatory component of acne is reduced by adapalene.

– **Benzoyl peroxide:** Benzoyl peroxide has been shown to have antimicrobial activity; particularly against *P. acnes*, which is abnormally present in the acne-affected pilosebaceous unit. Additionally benzoyl peroxide has demonstrated exfoliative and keratolytic activities. Benzoyl peroxide is also sebostatic, counteracting the excessive sebum production associated with acne.

#### Clinical efficacy of Epiduo in patients aged 12 years and older

The safety and efficacy of Epiduo applied once daily for the treatment of acne vulgaris were assessed in two 12-week, multicenter, controlled clinical studies of similar design, comparing Epiduo to its individual active components, adapalene and benzoyl peroxide, and to the gel vehicle in acne patients. A total of 2185 patients were enrolled in Study 1 and Study 2. The distribution of patients in the two studies was approximately 49% male and 51% female, 12 years of age or older (mean age: 18.3 years; range 12 – 50), presenting 20 to 50 inflammatory lesions and 30 to 100 non-inflammatory lesions at baseline. The patients treated the face and other acne affected areas as needed once daily in the evening.

The efficacy criteria were:

Success rate, percentage of patients rated 'Clear' and 'Almost Clear' at Week 12 based on the Investigator's Global Assessment (IGA);

Change and Percent Change from baseline at Week 12 in:

Inflammatory lesion counts

Non-inflammatory lesion counts



## Total lesion count

The efficacy results are presented for each study in Table 1 and combined results in Table 2. Epiduo was shown to be more effective compared to its monads and gel vehicle in both studies. Overall, the net beneficial effect (active minus vehicle) obtained from Epiduo was greater than the sum of the net benefits obtained from the individual components, thus indicating a potentiation of the therapeutic activities of these substances when used in a fixed-dose combination. An early treatment effect of Epiduo was consistently observed in Study 1 and Study 2 for Inflammatory Lesions at Week 1 of treatment. Non-inflammatory lesions (open and closed comedones) noticeably responded between the first and fourth week of treatment. The benefit on nodules in acne has not been established.

Table 1 Clinical efficacy in two comparative trials

<b>Study 1</b>				
<b>Study 1</b>	<b>Adapalene+BPO</b>	<b>Adapalene</b>	<b>BPO</b>	<b>Vehicle</b>
<b>Week 12 LOCF; ITT</b>	<b>N=149</b>	<b>N=148</b>	<b>N=149</b>	<b>N=71</b>
<b>Success (Clear, Almost Clear)</b>	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
<b>Median Reduction (% Reduction) in</b>				
Inflammatory Lesion Count	17 (62.8 %)	13 (45.7 %) p<0.001	13 (43.6 %) p<0.001	11 (37.8 %) p<0.001
Non-inflammatory Lesion Count	22 (51.2 %)	17 (33.3 %) p<0.001	16 (36.4 %) p<0.001	14 (37.5 %) p<0.001
Total lesion Count	40 (51.0 %)	29 (35.4 %) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0 %) p<0.001
<b>Study 2</b>				
<b>Study 2</b>	<b>Adapalene+BPO</b>	<b>Adapalene</b>	<b>BPO</b>	<b>Vehicle</b>
<b>Week 12 LOCF; ITT</b>	<b>N=415</b>	<b>N=420</b>	<b>N=415</b>	<b>N=418</b>
<b>Success (Clear, Almost Clear)</b>	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
<b>Median Reduction (% Reduction) in</b>				
Inflammatory Lesion Count	16 (62.1 %)	14 (50.0 %) p<0.001	16 (55.6 %) p=0.068	10 (34.3 %) p<0.001
Non-inflammatory Lesion Count	24 (53.8 %)	22 (49.1 %) p=0.048	20 (44.1 %) p<0.001	14 (29.5 %) p<0.001
Total Lesion Count	45 (56.3 %)	39 (46.9 %) p=0.002	38 (48.1 %) p<0.001	24 (28.0 %) p<0.001

Table 2 Clinical efficacy in combined comparative trials

	<b>Adapalene+BPO</b>	<b>Adapalene</b>	<b>BPO</b>	<b>Gel Vehicle</b>
	<b>N=564</b>	<b>N=568</b>	<b>N=564</b>	<b>N=489</b>
<b>Success (Clear, Almost Clear)</b>	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
<b>Median Reduction (% Reduction) in</b>				
Inflammatory Lesion Count	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0(54.0)	10.0 (35.0)
Non-inflammatory Lesion Count	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Total Lesion Count	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

## Clinical efficacy of Epiduo in children 9 to 11 years old

During a paediatric clinical trial, 285 children with acne vulgaris, aged 9-11 years (53% of the subjects were 11 years old, 33% were 10 years old and 14% were 9 years old) with a score of 3 (moderate) on the IGA scale and a minimum of 20 but not more than 100 total lesions (Non-inflammatory and/or Inflammatory) on the face (including the nose) at baseline were treated with Epiduo Gel once daily for 12 weeks.

The study concludes that the efficacy and safety profiles of Epiduo Gel in the treatment of facial acne in this specific younger age group are consistent with results of other pivotal studies in subjects with acne vulgaris aged 12 years and older showing significant efficacy with an acceptable tolerability.

A sustained early treatment effect of Epiduo Gel compared to Gel Vehicle was consistently observed for all Lesions (Inflammatory, Non-Inflammatory, and Total) at Week 1 and continuing to Week 12.

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

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) properties of Epiduo are similar to the PK profile of Adapalene 0.1% gel alone.

In a 30-day clinical PK study, conducted in patients with acne who were tested with either the fixed-combination gel or with an adapalene 0.1% matched formula under maximised conditions (with application of 2 gram gel per day), adapalene was not quantifiable in the majority of plasma samples (limit of quantification 0.1 ng/ml). Low levels of adapalene ( $C_{max}$  between 0.1 and 0.2 ng/ml) were measured in two blood samples taken from the subjects treated with Epiduo and in three samples from the subjects treated with Adapalene 0.1% Gel. The highest adapalene AUC<sub>0-24h</sub> determined in the fixed-combination group was 1.99 ng.h/ml.

These results are comparable to those obtained in previous clinical PK studies on various Adapalene 0.1% formulations, where systemic exposure to adapalene was consistently low.

The percutaneous penetration of benzoyl peroxide is low; when applied on the skin, it is completely converted into benzoic acid which is rapidly eliminated.

## 5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, phototoxicity or carcinogenicity.

Reproductive toxicology studies with adapalene have been performed by the oral and dermal routes of administration in the rat and rabbit. A teratogenic effect has been demonstrated at high systemic exposures (oral doses from 25 mg/kg/day). At lower exposures (dermal dose of 6 mg/kg/day), changes in the numbers of ribs or vertebrae were seen.

Animal studies performed with Epiduo include local tolerance studies and dermal repeat-dose toxicity studies in rat, dog and minipig up to 13 weeks and demonstrated local irritation and a potential for sensitisation, as expected for a combination containing benzoyl peroxide. Systemic exposure to adapalene following repeat dermal application of the fixed combination in animals is very low, consistent with clinical pharmacokinetic data. Benzoyl peroxide is rapidly and completely converted to benzoic acid in the skin and after absorption is eliminated in the urine, with limited systemic exposure.

Reproductive toxicity of adapalene was tested by the oral route in rats for fertility.

There were no adverse effects upon reproductive performance and fertility, F1 litter survival, growth and development to weaning, and subsequent reproductive performance following treatment with adapalene oral at doses up to 20 mg/kg/day.

A reproductive and developmental toxicity study conducted in rats exposed groups to oral doses of benzoyl peroxide of up to 1000 mg/kg/day (5 mL/kg) showed that Benzoyl peroxide did not induce teratogenicity or effects on reproductive function at doses up to 500 mg/kg/day.

## 6. Pharmaceutical particulars

### 6.1 List of excipients

Propylene glycol, Glycerol, Simulgel 600PHA, Poloxamer, Edetate disodium, Docusate sodium, Purified water.

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.  
After first opening, the gel should be used within 6 months.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 25°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

Tube:

15 g, 30 g, 60 g plastic tubes having a high density polyethylene body structure with a high density polyethylene head, closed with a polypropylene screw-cap.

Pump:

15g, 30g, 45g and 60g round airless bottle made of polypropylene, low density polyethylene, high density polyethylene and euricamide.

Not all packs may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**7. Manufacturer:** Laboratories Galderma, France

**8. Registration holder:** Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301.

**Registration number:** 156 10 34289

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in May 2016, and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in March 2020.