

**EPIDUO GEL**  
(Gel Adapalen/Benzoyl Peroxid)

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ. Thuốc bán theo đơn.**

**Thành phần:**  
Mỗi gam gel Epiduo chứa adapalen 1mg (0,1%), benzoyl peroxid 25mg (2,5%).  
Tá dược: Simulgel 600 PHA, docusat natri, edetat dinatri, glycerol, poloxamer 124, propylen glycol, nước cất.

**ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC**  
**Các đặc tính được học:**  
Nhệm được lý tri liệu:  
Chế phẩm trị mụn trứng cá dùng tại chỗ, mã ATC: D10AD53  
Cơ chế tác dụng và các tác dụng được học:  
EPIDUO kết hợp hai hoạt chất có tác dụng thông qua các cơ chế tác dụng khác nhau nhưng bổ sung cho nhau.

- **Adapalen:** Adapalen là dẫn xuất acid naphthoic ổn định về mặt hóa học, có hoạt tính giống retinoid. Nghiên cứu thông số sinh hóa và dược lý cho thấy adapalen có tác dụng trên bệnh lý của mụn trứng cá: là một chất điều biến mạnh sự phân biệt tế bào, keratin hóa và có tác dụng chống viêm. Về mặt cơ chế, adapalen kết hợp với các thụ thể nhân của acid retinoic đặc hiệu. Bằng chứng hiện tại cho thấy adapalen dùng tại chỗ bình thường hóa sự biệt hóa tế bào biểu mô nang dẫn đến làm giảm sự hình thành nhân mụn trứng cá nhỏ (microcomedone). Adapalen ức chế đáp ứng hóa ứng động (định hướng) và hóa tăng động (ngẫu nhiên) của bạch cầu đa nhân trong mô hình thử nghiệm *in vitro*; adapalen còn ức chế sự chuyển hóa của acid arachidonic thành các chất trung gian gây viêm. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy sự ức chế yếu tố AP-1 và ức chế sự biểu hiện của thụ thể toll-like 2. Hồ sơ này cho thấy thành phần của mụn trứng cá gây viêm qua trung gian tế bào được làm giảm bởi adapalen.
- **Benzoyl peroxid:** Benzoyl peroxid là một chất có tác dụng diệt khuẩn, đặc biệt trên vi khuẩn *P. acnes* xuất hiện bất thường trong lỗ chân lông bị mụn. Ngoài ra benzoyl peroxid còn làm trơn vảy da và bong lớp sừng. Benzoyl peroxid còn có tác dụng làm giảm bã nhờn, chống lại việc sản xuất bã nhờn quá mức liên quan đến mụn trứng cá.

**CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**  
**Hiệu quả lâm sàng của Epiduo ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên**  
Độ an toàn và hiệu quả của Epiduo bởi một lần mỗi ngày để điều trị mụn trứng cá thông thường đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu lâm sàng có thiết kế tương tự trong 12 tuần, có đối chứng, so sánh Epiduo với các thành phần hoạt chất riêng lẻ - adapalen và benzoyl peroxid, và với chất dẫn dạng gel ở bệnh nhân bị mụn trứng cá. Tổng cộng có 2185 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu 1 và nghiên cứu 2. Sự phân bố bệnh nhân trong 2 nghiên cứu này là khoảng 49% nam và 51% nữ, từ 12 tuổi trở lên (tuổi trung bình: 18,3 tuổi; khoảng từ 12-50), có 20-50 tổn thương viêm và 30-100 tổn thương không viêm lúc ban đầu. Các bệnh nhân được điều trị vùng mặt và các vùng khác bị mụn một lần mỗi ngày khi cần thiết vào buổi tối.  
Tiêu chí về hiệu quả là:

- (1) Tỷ lệ thành công, tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá là 'Khỏi' và 'Gần như khỏi' ở tuần thứ 12 dựa trên đánh giá tổng thể của nhà nghiên cứu (IGA);
- (2) Thay đổi và thay đổi phần trăm so với ban đầu ở tuần thứ 12 về
  - Số lượng tổn thương viêm
  - Số lượng tổn thương không viêm
  - Tổng số tổn thương

Các kết quả về hiệu quả được trình bày đối với mỗi nghiên cứu trong Bảng 1 và kết quả kết hợp trong Bảng 2. Epiduo đã cho thấy là có hiệu quả hơn so với monad và chất dẫn dạng gel ở cả hai nghiên cứu. Nhìn chung, tác dụng có lợi thực (hoạt chất từ đi chất dẫn) thu được từ Epiduo lớn hơn tổng các lợi ích thực đạt được từ các thành phần riêng lẻ, do đó cho thấy khả năng về hoạt tính điều trị của các chất này khi được sử dụng ở dạng kết hợp liều cố định. Một tính điều trị sớm của Epiduo đã luôn được quan sát thấy trong nghiên cứu 1 và nghiên cứu 2 đối với các tổn thương viêm ở tuần thứ 1 của điều trị. Các tổn thương không viêm (mụn trứng cá hở và kín) đáp ứng đáng chú ý từ tuần thứ 1 đến tuần thứ 4 của điều trị. Lợi ích trên các nốt mụn trứng cá chưa được xác định.

**Bảng 1 Hiệu quả lâm sàng trong 2 thử nghiệm so sánh**

Nghiên cứu 1				
Nghiên cứu 1 Tuần thứ 12 LOCF; ITT (Nhóm theo ý định điều trị)	Adapalen + BPO (Benzoyl peroxid) N=149	Adapalen N=148	BPO N=149	Chất dẫn N=71
<b>Thành công (Khỏi, gần như khỏi)</b>	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
<b>Giảm trung bình (% giảm) về</b>				
Số lượng tổn thương viêm	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Số lượng tổn thương không viêm	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Tổng số tổn thương	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001

**Nghiên cứu 2**

Nghiên cứu 2 Tuần thứ 12 LOCF; ITT (Nhóm theo ý định điều trị)	Adapalen + BPO N=415	Adapalen N=420	BPO N=415	Chất dẫn N=418
<b>Thành công (Khỏi, gần như khỏi)</b>	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
<b>Giảm trung bình (% giảm) về</b>				
Số lượng tổn thương viêm	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Số lượng tổn thương không viêm	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Tổng số tổn thương	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

**Bảng 2 Hiệu quả lâm sàng trong các thử nghiệm so sánh kết hợp**

	Adapalen + BPO N=564	Adapalen N=568	BPO N=564	Chất dẫn dạng gel N=489
<b>Thành công (Khỏi, gần như khỏi)</b>	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
<b>Giảm trung bình (% giảm) về</b>				
Số lượng tổn thương viêm	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Số lượng tổn thương không viêm	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Tổng số tổn thương	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

**Hiệu quả lâm sàng của Epiduo ở trẻ em từ 9-11 tuổi**

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, 285 trẻ em bị mụn trứng cá thông thường, từ 9-11 tuổi (53% đối tượng là 11 tuổi, 33% đối tượng là 10 tuổi và 14% đối tượng là 9 tuổi) với điểm số 3 (trung bình) theo thang điểm đánh giá tổng thể của nhà nghiên cứu (IGA) và tổng số tổn thương tối thiểu là 20 nhưng không quá 100 (tổn thương không viêm và/hoặc tổn thương viêm) ở vùng mặt (bao gồm cả mũi) lúc ban đầu được điều trị bằng gel Epiduo một lần mỗi ngày trong 12 tuần. Nghiên cứu kết luận rằng hồ sơ về hiệu quả và độ an toàn của gel Epiduo ở nhóm tuổi trẻ hơn đặc biệt nổi bật với kết quả của các nghiên cứu then chốt khác ở các đối tượng bị mụn trứng cá thông thường từ 12 tuổi trở lên cho thấy hiệu quả đáng kể với khả năng dung nạp chấp nhận được. Một tác dụng điều trị sớm và kéo dài của gel Epiduo so với chất dẫn dạng gel đã luôn được quan sát thấy đối với tất cả các tổn thương (viêm, không viêm và tổng các tổn thương) ở tuần thứ 1 và tiếp tục đến tuần thứ 12.

**Nghiên cứu 3**

Tuần thứ 12 LOCF; ITT (Nhóm theo ý định điều trị)	Adapalen + BPO N=142	Chất dẫn dạng gel N=143
<b>Thành công (Khỏi, gần như khỏi)</b>	67 (47,2%)	22 (15,4%)
<b>Giảm trung bình (% giảm) về</b>		
Số lượng tổn thương viêm	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Số lượng tổn thương không viêm	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Tổng số tổn thương	26 (66,9%)	8 (18,4%)

**Các đặc tính dược động học**

Các đặc tính dược động học (PK) của Epiduo tương tự như hồ sơ dược động học của gel Adapalen 0,1% dùng đơn độc.

Trong một nghiên cứu dược động học lâm sàng 30 ngày được tiến hành ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá đã được thử nghiệm bằng gel kết hợp liều cố định hoặc bằng công thức phù hợp adapalen 0,1% trong điều kiện tối đa (bôi 2 g gel mỗi ngày), adapalen đã không thể định lượng được ở đa số mẫu huyết tương (giới hạn định lượng 0,1 ng/ml). Nồng độ adapalen thấp (nồng độ cao nhất trong huyết tương (C<sub>max</sub>) từ 0,1-0,2 ng/ml) đã đo được trong 2 mẫu máu lấy từ các đối tượng được điều trị bằng Epiduo và trong 3 mẫu máu lấy từ các đối tượng được điều trị bằng gel Adapalene 0,1%. Diện tích dưới đường cong (AUC) 0-24 giờ của adapalen cao nhất đã được xác định ở nhóm dùng dạng kết hợp liều cố định là 1,99 ng.giờ/ml. Các kết quả này tương đương với các kết quả thu được trong các nghiên cứu dược động học lâm sàng trước đây về các công thức Adapalene 0,1% khác nhau, trong đó nồng độ toàn thân của adapalen luôn thấp.

Sự thâm qua da của benzoyl peroxid thấp; khi bôi trên da, benzoyl peroxid được chuyển đổi hoàn toàn thành acid benzoic và được loại bỏ nhanh chóng.

**Đử liệu an toàn tiền lâm sàng**

Đử liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, tác dụng độc hại của ánh sáng hoặc tính gây ung thư.

Các nghiên cứu về độc tính đối với sinh sản với adapalen đã được thực hiện bằng cách dùng đường uống và đường ngoài da ở chuột cống và thỏ. Một tác dụng gây quái thai đã được chứng minh ở nồng độ toàn thân cao (liều uống từ 25 mg/kg/ngày). Ở nồng độ thấp hơn (liều dùng ngoài da 6 mg/kg/ngày), thay đổi về số lượng xương sườn hoặc đốt sống đã được quan sát thấy.

Các nghiên cứu trên động vật đã được thực hiện với Epiduo bao gồm các nghiên cứu về sự dung nạp tại chỗ và các nghiên cứu về độc tính trên da liều lặp lại ở chuột cống, chó và lợn con lên đến 13 tuần và đã cho thấy sự kích ứng tại chỗ và khả năng gây nhạy cảm, như đã được dự kiến đối với dạng kết hợp chứa benzoyl peroxid. Nồng độ toàn thân của adapalen sau khi dùng lặp lại dạng kết hợp liều cố định ở động vật là rất thấp, đồng nhất với các dữ liệu được động học lâm sàng. Benzoyl peroxid được chuyển đổi nhanh chóng và hoàn toàn thành acid benzoic trong da và sau khi hấp thu được thải trừ trong nước tiểu, với nồng độ toàn thân hạn chế.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị mụn trứng cá khi có các biểu hiện bit tắc, mụn sần, mụn mủ.

#### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Gel Epiduo nên được bôi trên toàn bộ vùng da có mụn trứng cá mỗi ngày một lần vào buổi tối trên da sạch và khô. Dùng đầu ngón tay thoa nhẹ một lớp gel mỏng lên vùng cần điều trị, tránh bôi lên vùng mắt và môi (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nếu bị kích ứng da, bệnh nhân nên sử dụng kem dưỡng ẩm không gây mụn bôi trực tiếp lên vùng da bị kích ứng, cần hạn chế dùng thuốc thường xuyên (ví dụ như dùng cách ngày), tạm ngưng sử dụng thuốc, hoặc ngưng điều trị với thuốc.

Cần tuân thủ theo thời gian điều trị được bác sĩ chỉ định dựa trên cơ sở tình trạng lâm sàng. Các dấu hiệu cải thiện lâm sàng sớm thường xuất hiện sau 1 đến 4 tuần điều trị.

Tính an toàn và hiệu quả của gel Epiduo chưa được nghiên cứu ở trẻ dưới 9 tuổi.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

#### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Epiduo chỉ dùng ngoài da. Không được bôi gel Epiduo lên những vùng da bị tổn thương, hoặc vết thương hở (bị đứt, bị xước), da bị cháy nắng hoặc da bị chàm.

Không được để gel Epiduo dính vào mắt, miệng, lỗ mũi hoặc các niêm mạc.

Trường hợp bị rơi vào mắt, hãy ngay lập tức rửa sạch bằng nước ấm.

Gel Epiduo có chứa propylen glycol có thể gây kích ứng da.

Nếu xảy ra một phản ứng cho thấy nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của công thức, phải ngưng sử dụng Epiduo.

Tránh tiếp xúc quá mức với ánh nắng mặt trời hoặc tia tử ngoại.

Tránh để gel Epiduo dính lên vật liệu có màu bao gồm tóc và vải nhuộm vì thuốc có thể làm bạc màu hoặc mất màu.

#### TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có nghiên cứu về tương tác nào đã được tiến hành với Epiduo.

Từ kinh nghiệm trước đây với adapalen và benzoyl peroxid, không có tương tác nào đã biết với các thuốc khác có thể được dùng ngoài da và đồng thời với Epiduo.

Tuy nhiên, không nên dùng đồng thời với các retinoid hoặc benzoyl peroxid hoặc thuốc khác có cơ chế tác dụng tương tự. Cần thận trọng nếu các mỹ phẩm có tác dụng làm tróc vảy da, kích ứng hoặc làm khô da được sử dụng vì chúng có thể gây ra các tác dụng kích ứng cộng thêm với Epiduo.

Sự hấp thu adapalen qua da người là thấp (xem Các đặc tính dược động học) và do đó không chắc xảy ra tương tác với các thuốc dùng toàn thân.

Sự thẩm qua da của benzoyl peroxid thấp và được chất được chuyển hóa hoàn toàn thành acid benzoic được loại bỏ nhanh chóng. Do đó, không chắc xảy ra tương tác tiềm tàng của acid benzoic với các thuốc dùng toàn thân.

#### PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

##### Thời kỳ mang thai:

Nghiên cứu trên động vật dùng thuốc bằng đường uống cho thấy độc tính sinh sản phơi nhiễm ở nồng độ toàn thân cao (Xem Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Kinh nghiệm lâm sàng dùng adapalen và benzoyl peroxid tại chỗ ở phụ nữ trong thời kỳ mang thai còn hạn chế nhưng dựa trên một số ít dữ liệu có sẵn không cho thấy tác dụng gây hại trong thời kỳ mang thai. Do các dữ liệu sẵn có còn hạn chế và do có khả năng adapalen kém hấp thu qua da cho nên không nên sử dụng Epiduo trong thời kỳ mang thai.

Cần ngưng điều trị trong trường hợp mang thai ngoài dự kiến.

##### Thời kỳ cho con bú:

Chưa có nghiên cứu về sự bài tiết qua sữa mẹ của thuốc được tiến hành trên người và động vật sau khi dùng gel Epiduo bôi ngoài da (adapalen/ benzoyl peroxid).

Không có ảnh hưởng nào tới trẻ bú được dự kiến do mức phơi nhiễm toàn thân ở phụ nữ cho con bú sử dụng Epiduo là không đáng kể. Epiduo có thể sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Cần tránh bôi gel Epiduo lên ngực trong thời kỳ cho con bú để trẻ sơ sinh không bị tiếp xúc với thuốc.

#### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Epiduo không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Epiduo có thể gây ra các tác dụng không mong muốn sau đây tại vùng điều trị:

Hệ cơ quan	Mức độ thường xuyên	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn thị giác	Không rõ*	Phù mí mắt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không rõ*	Cảm giác thắt chặt ở họng
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến ( $\geq 1/100$ đến $<1/10$ )	Khô da, viêm da tiếp xúc kích ứng, kích ứng da, cảm giác nóng ở da, ban đỏ, tróc vảy da
	Không phổ biến ( $\geq 1/1000$ đến $\leq 1/100$ )	Ngứa và cháy nắng.
	Chưa rõ (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có)	Viêm da tiếp xúc dị ứng, sưng mắt, đau ở da (đau nhói), phỏng rộp (bong nước)

\* Dữ liệu theo dõi hậu mãi

Các mức độ kích ứng da khác nhau có thể xảy ra sau khi bôi Epiduo, thường là nhẹ hoặc vừa phải, kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng dung nạp thuốc tại chỗ (ban đỏ, khô, tróc vảy, rát và đau da (đau nhói) ở mức cao nhất trong tuần điều trị đầu tiên sau đó giảm dần.

#### QUÁ LIỀU

Epiduo chỉ dùng bôi ngoài da một lần mỗi ngày.

Trong trường hợp vô tình nuốt phải thuốc, các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp nên được thực hiện.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**TRÌNH BÀY:** Hộp một tuýp 30g, Hộp một tuýp 15g, Hộp một tuýp 5g, Hộp một lọ 30g.

**HẠN DÙNG:** 18 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì. Thuốc chỉ dùng trong vòng 6 tháng sau ngày dùng lần đầu.

**CƠ SỞ SẢN XUẤT:** Laboratoires Galderma, Z.I. Montdesir, 74540, Alby Sur Cheran, Pháp.

VNAW-18002

