

Ref.: RF750758 / 16

Reg. I.S.P. N° F-22888 / 16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta

EPIDUO FORTE ADAPALENO 0.3% / PEROXIDO DE BENZOILO 2.5% Gel tópico

Uso tópico

FORMULA:

Cada 100 g contiene:

Adapaleno 0,30g, Peróxido de benzoílo 2,50g.

Excipientes: Acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio, Isohexadecano, polisorbato 80, oleato de sorbitán, Docusato sódico; Edetato disódico; glicerol; Poloxámero 124 ; Propilenglicol; Água purificada c.s.p.

CÓDIGO ATC: D10AD53. Preparaciones anti acné para uso tópico.

INDICACIONES

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio, que puede llevar asociado el riesgo de formación de cicatrices.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Epiduo Forte combina dos sustancias activas, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- **Adapaleno:** El adapaleno es un derivado de ácido naftoico químicamente estable con actividad similar a dos retinoides. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que el adapaleno actúa en la patología del *acné vulgaris*: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. En cuanto al mecanismo, el adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia actual sugiere que el adapaleno tópico normaliza la diferenciación de células epiteliales foliculares que resulta en una disminución de la formación de microcomedones. El adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas (direccionales) y quimiocinéticas (aleatorias) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo *in vitro*; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios. Los estudios *in vitro* han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

mostrado inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de receptores 2 tipo toll. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio del acné mediado por células se ve reducido por la acción del adapaleno.

- **Peróxido de benzoílo:** Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo posee actividad antimicrobiana, particularmente frente a *P. acnes*, anormalmente presente en la unidad pilosebácea afectada por el acné. El mecanismo de acción del peróxido de benzoílo se ha explicado por una elevada actividad lipofílica, lo que permite penetrar a través de la epidermis en las membranas celulares bacterianas y de los queratinocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoílo es un compuesto antibacteriano de amplio espectro muy efectivo para el tratamiento del *acne vulgaris*. Se ha comprobado que sus propiedades bactericidas son debidas a la producción de radicales libres que oxidan proteínas y otros componentes celulares fundamentales de la pared bacteriana. La concentración inhibitoria mínima del peróxido de benzoílo es bactericida y se ha demostrado su eficacia en cepas de *Propionibacterium acnes* tanto sensibles como resistentes a los antibióticos. Además, el peróxido de benzoílo ha demostrado tener acción exfoliativa y queratolítica.

Seguridad y eficacia clínica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar se evaluaron en dos ensayos clínicos de 12 semanas, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados, en los que se comparaba Epiduo Forte frente al vehículo gel en 503 pacientes con acné. En este estudio, a 217 pacientes se les trató con Epiduo Forte gel, a 217 pacientes con Epiduo gel y a 69 pacientes con el vehículo. Los criterios de eficacia fueron:

- Tasa de éxito, definida como el porcentaje de sujetos cuya calificación en la semana 12 fue "curado" o "casi curado", con una mejora mínima de dos grados en la Evaluación Global del Investigador (IGA, *Investigator's Global Assessment*). La puntuación IGA "curado" corresponde a una piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias. La puntuación IGA "casi curado" se corresponde con la presencia de algunos comedones y unas pocas pápulas pequeñas.
- Promedio del cambio absoluto, desde el inicio del estudio hasta la semana 12, tanto en el número de lesiones inflamatorias como en el de no inflamatorias

Al inicio del estudio, el 50% de los participantes presentaban acné de una gravedad valorada como "moderada" (IGA=3) y en el otro 50% el acné fue valorado como "grave" (IGA=4). En cuanto al recuento de lesiones, la media en los participantes era de 98 (intervalo: 51-226), de los cuales el número medio de lesiones inflamatorias fue 38 (intervalo: 20-99) y el número medio de lesiones no inflamatorias fue 60 (intervalo: 30-149). La edad de los pacientes era de entre 12 y 57 años (edad promedia de 19,6 años), con el 54,3% de los pacientes (273) presentando una edad entre 12 y 17 años. El número de participantes de sexo masculino (47,7%) y femenino (52,3%) fue parecido.

Los pacientes trataron el rostro y otras áreas afectadas por el acné según necesidad, una vez al día por la noche.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

Se realizaron análisis estadísticos a distintos niveles para comparar e interpretar los resultados del estudio:

- Epiduo Forte gel frente al vehículo gel en la población total de pacientes con acné moderado a grave (IGA=3 e IGA=4).
- Epiduo Forte gel frente al vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné grave (IGA=4).

En la tabla 1 se muestran los resultados de eficacia de Epiduo Forte en la población combinada con acné moderado y acné grave.

La superioridad de Epiduo Forte gel en comparación con el gel vehículo se demostró para la población total del estudio con acné moderado a grave (IGA=3 e IGA=4) a la semana 12 en cuanto a tasa de éxito (33,7 % frente a 11,0 %, $p < 0,001$) y para las disminuciones en el recuento de lesiones inflamatorias (27,8 frente a 13,2, $p < 0,001$) y de lesiones no inflamatorias (40,5 frente a 19,7, $p < 0,001$). Consulte la tabla 1.

Tabla 1 Eficacia clínica en la población total: pacientes con *acne vulgaris* moderado a grave en la semana 12 (población ITT, MI, IGA combinado= 3 y 4)

Parámetros de eficacia	Epiduo Forte gel	Gel vehículo
Número de sujetos	N=217	N=69
Tasa de éxito (mejoría mínima de 2 grados e IGA de “curado” o “casi curado”)	33,7%*	11,0%
Cambio en el número de lesiones inflamatorias, Reducción media absoluta (%)	27.8* (68.7%)	13.2 (39.2%)
Cambio en el número de lesiones no inflamatorias, Reducción media absoluta (%)	40.5* (68.3%)	19.7 (37.4%)

ITT: intención de tratar; MI: imputaciones múltiples; IGA: Evaluación Global del Investigador;

* $p < 0,001$

En la tabla 2 se muestran los análisis de eficacia primaria para la población con acné grave.

La superioridad de Epiduo Forte gel en comparación con el gel vehículo se demostró para la población con acné grave (IGA=4) a la semana 12 en cuanto a tasa de éxito (31,9 % frente a 11,8 %, $p = 0,029$) y para las disminuciones en el recuento de lesiones inflamatorias (37,3 frente a 14,3, $p < 0,001$) y de lesiones no inflamatorias (46,3 frente a 17,8, $p < 0,001$). Consulte la tabla 2.

Tabla 2 Eficacia clínica en pacientes con *acne vulgaris* grave (Población ITT, MI; IGA = 4)

Parámetros de eficacia	Epiduo Forte gel	Gel vehículo
------------------------	------------------	--------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

Número de sujetos	N=106	N=34
Tasa de éxito (mejoría mínima de 2 grados e IGA "curado" o "casi curado")	31,9%*	11,8%
Cambio en el número de lesiones inflamatorias, Reducción media absoluta	37.3 ☼ (74.4%)	14.3 (33.0%)
Cambio en el número de lesiones no inflamatorias, Reducción media absoluta	46.3 ☼ (72.1%)	17.8 (30.8%)

ITT: intención de tratar; MI: imputaciones múltiples; IGA: Evaluación Global del Investigador;

* $p=0,029$

☼ $p<0,001$

En este ensayo se incluyó el gel de adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 % como tratamiento de referencia; sin embargo, ni el diseño ni la potencia estadística de este estudio permitían comparar estadísticamente la eficacia de Epiduo Forte con el tratamiento de referencia, de concentración inferior, ni el tratamiento de referencia con el vehículo de control. En sujetos cuyo acné se calificó de "moderado" (IGA de grado 3), la eficacia de Epiduo Forte era similar a la del tratamiento de referencia. En un análisis preespecificado en sujetos cuyo acné se calificó de "grave" (IGA de grado 4), se observó una mejoría mayor en los sujetos tratados con Epiduo Forte en comparación con los que recibieron el tratamiento de referencia.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio farmacocinético con Epiduo Forte gel en 26 pacientes adultos y adolescentes (edades entre 12 y 33 años) con *acne vulgaris* grave. Estos pacientes se trataron con aplicación una vez al día en todas las áreas afectadas durante un periodo de 4 semanas, cuya cantidad promedio fue de 2,3 gramos/día (intervalo: 1,6-3,1 gramos/día) de Epiduo Forte gel aplicado en forma de película delgada en el rostro, hombros, partes superiores del pecho y espalda. Tras 4 semanas de tratamiento, 16 pacientes (62%) presentaron concentraciones de adapaleno en plasma superiores al límite de cuantificación (LOQ de 0,1 ng/ml) con una $C_{\text{máx}}$ de $0,16 \pm 0,08$ ng/ml y una AUC_{0-24h} media de $2,49 \pm 1,21$ ng·h/ml. El sujeto en el que se registró la exposición máxima, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-24h} fueron de 0,35 ng/ml y de 6,41 ng·h/ml, respectivamente.

La exposición sistémica al adapaleno tiende a aumentar proporcionalmente a la dosis aplicada, como se observa en otro estudio en el que el sujeto más expuesto tratado con Epiduo Gel presentó una $C_{\text{máx}}$ de 0,13 ng/ml y un valor de AUC_{0-24h} de 1,99 ng.h/ml.

En estudios farmacocinéticos realizados tanto con Epiduo Gel como con Epiduo Forte Gel se ha demostrado que la absorción transdérmica de adapaleno no se ve afectada por el peróxido de benzoilo.

La penetración percutánea del peróxido de benzoilo en la piel es baja y cuando se lo aplica sobre la piel se convierte totalmente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Distribución

La unión del adapaleno a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a las lipoproteínas y la albúmina sérica, es superior al 99 %. En sangre humana con un hematocrito de 45 %, la fracción de eritrocitos de la sangre contenía sólo el 26 % del total de adapaleno, lo que indica que el adapaleno se distribuyó en menor medida en los eritrocitos.

La distribución del peróxido de benzoílo no pudo calcularse dado que se metaboliza a ácido benzoico, el cual es un compuesto endógeno.

Biotransformación

Tras una incubación de 24 horas de duración con hepatocitos humanos, se metabolizó más del 90% de adapaleno. Ambos metabolitos y el adapaleno pueden conjugarse, principalmente a través de glucuronidación y sulfatación.

El estudio del metabolismo del peróxido de benzoílo en piel humana *in vitro* confirmó que este compuesto se metaboliza a ácido benzoico antes de entrar a la circulación.

Eliminación

La excreción del adapaleno depende fundamentalmente de la vía biliar.

Tras la administración tópica en modelos animales, el peróxido de benzoílo se excretó de manera rápida y principalmente en orina (45% de la dosis administrada), casi exclusivamente en forma de ácido benzoico.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 con vías de administración oral y dérmica en ratas y conejos. Se ha demostrado un efecto teratogénico a altas exposiciones sistémicas (dosis orales a partir de 25 mg/kg/día). Se observó un cambio en el número de costillas o vértebras a exposiciones más bajas (dosis dérmicas de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con Epiduo o con Epiduo Forte incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en ratas, perros y cerdos “minipig” de hasta 13 semanas y mostraron irritación local y potencial de sensibilización, tal como era esperado para una combinación que contiene peróxido de benzoílo. La exposición sistémica al adapaleno tras la aplicación dérmica repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es consistente con los datos de farmacocinética clínica. El peróxido de benzoílo es rápida y completamente convertido en la piel a ácido benzoico, y tras la absorción es eliminado en la orina, con limitada exposición sistémica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Posología y Modo de AdministraciónPosología

Epiduo Forte debe aplicarse una vez al día por la noche, en la totalidad de las áreas del rostro y/o del tronco afectadas por el acné, sobre una piel limpia y seca.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en niños menores de 12 años de edad.

Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Modo de administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una fina película de gel con la punta de los dedos, evitando los ojos y los labios.

Los pacientes deben lavarse las manos tras cada aplicación del medicamento.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya secado en la piel.

Si se produjera irritación, se debería aconsejar a los pacientes el uso de cremas hidratantes no comedogénicas, disminuir la frecuencia de la administración (p. ej., cada dos días), suspender temporalmente el uso o interrumpirlo definitivamente.

Epiduo Forte se ha estudiado en tratamientos de hasta 12 semanas de duración en pacientes con acné entre moderado y grave. El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta terapéutica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. Dado que el riesgo de formación de cicatrices permanentes secundario a las lesiones del acné es mayor en los pacientes con acné grave, está justificado aumentar el grado de vigilancia clínica de estos pacientes para garantizar una respuesta terapéutica suficiente al tratamiento con Epiduo Forte.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel lastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel eccematosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, lavar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede ocasionar irritación de la piel.

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

La exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV debería evitarse.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con ningún material coloreado incluyendo el cabello o géneros teñidos ya que puede producir decoloración o blanqueamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Epiduo Forte.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Epiduo Forte. Sin embargo, no deben utilizarse de forma simultánea otros retinoides, peróxido de benzoílo o fármacos que tienen un mecanismo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o resecanes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo en la piel es baja y la sustancia se metaboliza completamente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de peróxido de benzoílo con medicamentos sistémicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

Los datos sobre el uso de adapaleno en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes.

Los estudios en animales mediante vía oral han demostrado toxicidad reproductiva a una exposición sistémica elevada.

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoílo administrados localmente durante el embarazo es limitada.

Debido a los limitados datos disponibles y dado que es posible una absorción cutánea, no debe usarse Epiduo Forte durante el embarazo.

En caso de embarazo inesperado, debe interrumpirse el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Lactancia

No se condujo ningún estudio de transferencia a través de la leche en animales o seres humanos después de la aplicación cutánea de Epiduo Forte gel.

Epiduo Forte **deberá administrarse con precaución** durante la lactancia.

Para evitar exposición del lactante por contacto, debe evitarse la aplicación de Epiduo Forte en el pecho cuando se utilice durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Epiduo Forte en la fertilidad.

No obstante, a través de estudios reproductivos en ratas no se han encontrado efectos del adapaleno o del peróxido de benzoilo sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable.

Reacciones Adversas**Resumen del perfil de seguridad**

Entre las reacciones adversas características observadas con un tratamiento de Epiduo Forte se cuentan reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, tales como irritación de la piel que incluye exfoliación de la piel, piel seca, eritema y sensación de ardor/picazón. Estas reacciones suelen ocurrir en una etapa temprana de tratamiento y su intensidad disminuye con el tiempo

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por Sistema de clase de Órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), raras ($>1/10\ 000$ a $<1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Epiduo Forte en un estudio clínico controlado con vehículo en fase III (ver la tabla 3).

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

<i>Sistema de Clase de Órganos (SOC)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacción adversa</i>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EPIDUO FORTE GEL TÓPICO

<i>Sistema de Clase de Órganos (SOC)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Eritema del párpado
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Parestesias (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Irritación de la piel, eczema, sensación de ardor en piel, dermatitis atópica
	Poco frecuentes	Prurito, erupción, piel seca

Si se produce irritación cutánea después de la aplicación de Epiduo Forte, la intensidad de la misma es generalmente de leve a moderada, con signos y síntomas frecuentes de tolerabilidad local (eritema, piel seca, exfoliación de la piel, ardor y dolor en la piel - dolor punzante), que alcanzan su punto más alto durante las primeras semanas y disminuyen después de manera espontánea.

Además de las anteriores, se han notificado otras reacciones con Epiduo gel (adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 %), la combinación fija previamente aprobada de adapaleno y peróxido de benzoilo:

- Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Epiduo gel son la dermatitis de contacto irritativa (frecuente) y la quemadura solar (poco frecuente).

- Datos de farmacovigilancia:

Desde el lanzamiento de Epiduo gel a nivel mundial se han notificado los siguientes eventos. Tales eventos han sido incluidos debido a su gravedad, a su relación causal con Epiduo o a su frecuencia de notificación. Los eventos adversos posteriores a la comercialización se han notificado de manera espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no pueden realizarse estimaciones sobre su frecuencia.

Trastornos oculares: edema palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sensación de opresión en la garganta.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante la notificación de reacciones adversas después de que el medicamento ha sido aprobado, ya que permite continuar monitorizando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

SOBREDOSIFICACION

Epiduo Forte es sólo para uso cutáneo una vez al día. La aplicación en exceso puede producir irritación grave. En tal caso, interrumpa su uso y espere hasta que la piel se haya recuperado. En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas, o comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962- 6666/2247 - Hospital A.
Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Frasco con bomba dosificadora, conteniendo X de gel.
Tubos conteniendo X 5g de gel (muestra médica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente debajo de 25°C.

Elaborado por:

G. Production Inc.
19400 Route Transcanadienne
Baie D´Urfé, QC, Canada H9X 3S4

Importado y Distribuido por:

Argentina: Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garín,
Garín. Prov. De Buenos Aires
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: xxxx
Dirección Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica
Fecha de última revisión: ____/____/____

Uruguay: Gramón Bagó de Uruguay S.A., Av. Joaquín Suárez 3359, Montevideo, Uruguay.

Paraguay: La Química Farmacéutica S.A.; Avda. Venezuela N°740, Teléfono N°: 595 21 222 391,
Asunción –Paraguay.

Ref.: RF750758 / 16

Reg. I.S.P. N° F-22888 / 16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EPIDUO FORTE GEL TÓPICO**

Chile: Importado por: Galderma Chile Laboratorios Ltda.

Bolivia: Importado y distribuido por: Laboratorios Droguería INTI S.A., Socabaya 242-266, La Paz
- Bolivia.