

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epiduo 0,1 % / 2,5 % geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää:

Adapaleenia 1 mg (0,1 %)

Bentsoyyliperoksidia 25 mg (2,5 %)

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Propyleeniglykoli (E1520; 4,00 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai hyvin haalean keltainen läpinäkymätön geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acne vulgariksen paikallishoitoon, silloin kun siihen liittyy komedoita, papuloita ja pustuloita (ks. kohta 5.1).

Epiduo on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja 9-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Epiduoa levitetään puhtaalle ja kuivalle iholle koko aknealueelle kerran päivässä illalla. Geeliä levitetään sormenpäällä ohueksi kalvoksi välttämällä silmiä ja huulia (ks. kohta 4.4)

Jos ärsytystä ilmenee, potilasta tulee neuvoa käyttämään ei-komedogeenisiä kosteusvoiteita, käyttämään lääkettä harvemmin (esim. joka toinen päivä), keskeyttämään hoito väliaikaisesti tai lopettamaan hoito kokonaan.

Lääkärin tulee päättää hoidon kesto kliinisen tilan perusteella. Kliinisen paranemisen ensimmäiset merkit ilmaantuvat yleensä 1-4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Epiduon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu alle 9-vuotiailla lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Raskautta suunnittelevat naiset (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epiduo-geeliä ei tule levittää vaurioituneelle iholle, joka on joko rikkoutunut (haavat tai hiertymät), jossa on ihottumaa tai joka on palanut auringossa.

Epiduoa ei saa joutua silmiin, suuhun, sieraimiin tai limakalvoille. Jos valmistetta joutuu silmään, silmä on pestävä välittömästi lämpimällä vedellä.

Tämä valmiste sisältää propyleeniglykolia (E1520), joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

Jos ilmenee reaktio, joka viittaa herkkyyteen mille tahansa valmisteen aineelle, Epiduon käyttö tulee lopettaa.

Liiallista altistumista auringonvalolle tai UV-säteilylle tulee välttää.

Epiduo ei saa joutua kosketuksiin värillisten materiaalien kanssa, kuten esimerkiksi hiusten tai värjättyjen kankaiden kanssa, koska se saattaa vaalentaa niitä tai poistaa niistä väriä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aikaisemman kokemuksen mukaan adapaleenilla tai bentsoyyliperoksidilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden, mahdollisesti iholle annettavien ja samanaikaisesti Epiduon kanssa käytettävien lääkevalmisteiden kanssa. Kuitenkaan muita retinoideja tai bentsoyyliperoksidia tai näiden kanssa samalla tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos käytetään deskvamatiivisia, ärsyttäviä tai kuivattavia kosmeettisia aineita, sillä ne voivat lisätä ärsytystä Epiduon kanssa samanaikaisesti käytettynä.

Adapaleenin imeytyminen ihmisen ihon läpi on vähäistä (ks. kohta 5.2), minkä takia yhteisvaikutukset systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä ja lääkeaine metaboloituu kokonaan bentsoehapoksi, joka eliminoituu nopeasti. Tämän vuoksi bentsoehapon yhteisvaikutukset systeemisten lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Suun kautta otettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun paikallisesti käytettäviä retinoideja käytetään valmistetietojen mukaisesti, niiden systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksittäiset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteen liikkäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Raskaus

Epiduo on vasta-aiheinen raskauden aikana ja raskautta suunnitellessa (ks. kohta 4.3).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja adapaleenin paikallisesta käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla suun kauttaannon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Kliiniset kokemukset adapaleenin ja bentsoyyliperoksidin paikallisesta annosta raskauden aikana ovat rajalliset.

Jos potilas käyttää valmistetta raskauden aikana tai tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Tutkimuksia Epiduo-geelin (adapaleeni/bentsoyyliperoksidi) kulkeutumisesta eläimen tai ihmisen maitoon iholleannon jälkeen ei ole tehty.

Vaikutuksia rintalapsen ei odoteta esiintyvän, koska imettävän naisen systeeminen altistus Epiduolle on mitätön. Epiduoa voidaan käyttää imetyksen aikana.

Jotta lapsi ei joutuisi kosketuksiin Epiduo-geelin kanssa, Epiduon levittämistä rintakehän alueelle tulee välttää.

Hedelmällisyys

Epiduo-geelillä ei ole tehty ihmisen hedelmällisyystutkimuksia.

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu adapaleenin tai bentsoyyliperoksidin vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Epiduo voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia antopaikassa:

<i>Elinjärjestelmä (MedDRA)</i>	<i>Yleisyys</i>	<i>Haittavaikutus</i>
Silmät	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Silmäluomien turvotus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Anafylaktinen reaktio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Ahtauden tunne kurkussa, hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kuiva iho, kosketusihottuma (ärsytys), ihoärsytys, polttelu, punoitus, ihon kuoriutuminen (hilseily)
	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Kutina, auringonpoltama
	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Allerginen kosketusihottuma, kasvojen turvotus, ihokipu (pistävä kipu), rakkulat, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio ja hypopigmentaatio), urtikaria, antokohdan palovamma**

* Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

**useimmat "antokohdan palovammat" olivat pinnallisia palovammoja, mutta on ilmoitettu tapauksia, joissa on ollut reaktiona toisen asteen palovamma tai vaikea palovamma.

Jos ihoärsytystä ilmenee Epiduon levittämisen jälkeen, se on yleensä lievää tai kohtalaista, ja paikalliset merkit ja oireet (punoitus, kuivuus, hilseily, polttelu ja ihon kipu (ihon pistely)) ovat pahimmillaan ensimmäisen viikon aikana ja sitten lievenevät itsestään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Epiduo on tarkoitettu käytettäväksi vain kerran päivässä iholle.

Jos valmistetta niellään vahingossa, asianmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet D10AD Retinoidit;
ATC-koodi: D10AD53.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epiduossa on kaksi vaikuttavaa ainetta, joilla on erilaiset, mutta toisiaan täydentävät, vaikutusmekanismit.

Adapaleeni: Adapaleeni on kemiallisesti stabiili naftoehapon johdannainen, jolla on retinoidien kaltainen vaikutus. Biokemialliset ja farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni vaikuttaa *acne vulgariksen* patogeenisiin: se moduloi voimakkaasti solujen erilaistumista ja keratinisaatiota, ja sillä on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Adapaleeni sitoutuu spesifisiin retinoiinihappotumareseptoreihin. Tämänhetkiset tiedot viittaavat siihen, että iholle käytetty adapaleeni normalisoi follikkeliepitelisolujen erilaistumista, mikä vähentää mikrokomedoiden muodostumista. Adapaleeni estää ihmisen liuskatumaisten leukosyyttien kemotaktisia ja kemokineettisiä vasteita *in vitro* -tutkimusmalleissa. Se estää myös arakidonihapon metaboloitumista tulehduksen välittäjäaineiksi. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni estää AP-1-transkriptiotekijöitä ja Tollin kaltaisten reseptoreiden (TLR) 2 ilmentymistä. Tämä viittaa siihen, että adapaleeni vähentää aknen soluvälitteistä tulehduksellista komponenttia.

Bentsoyyliperoksidi: bentsoyyliperoksidin on osoitettu olevan antimikrobinen, ja akneihon hiusfollikkeleissa epätavallisen runsaasti esiintyvä *Propionibacterium acnes* on sille erityisen herkkä. Lisäksi bentsoyyliperoksidilla on havaittu eksfoliativisia ja keratolyttisiä ominaisuuksia. Bentsoyyliperoksidi on myös sebostaattinen; se ehkäisee akneen liittyvää liiallista talin eritystä.

Epiduon kliininen tehokkuus 12-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla

Epiduon turvallisuus ja tehokkuus *acne vulgariksen* hoidossa kerran päivässä annostelulla arvioitiin kahdessa samantyyppisessä kliinisessä 12 viikon kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa Epiduoa verrattiin sen yksittäisiin aktiivisiin komponentteihin, adapaleeniin ja bentsoyyliperoksidiin, sekä vehikkeliin aknepotilailla. Tutkimuksiin 1 ja 2 osallistui yhteensä 2185 potilasta. Miesten osuus näissä kahdessa tutkimuksessa oli noin 49 % ja naisten osuus 51 %. Potilaat olivat iältään vähintään 12 vuotta (keskimääräinen ikä: 18,3 vuotta; vaihteluväli 12-50) ja lähtötasolla heillä esiintyi 20-50 tulehduksellista leesiota ja 30-100 ei-tulehduksellista leesioita. Potilaat käsitelivät kasvot ja muut aknealueet kerran päivässä iltaisin.

Tehokkuuskriteerit olivat:

- 1) Onnistumisprosentti, niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka luokiteltiin 'Parantuneiksi' tai 'Lähes parantuneiksi' viikolla 12 yleisarvioinnin (Investigators's Global Assessmentin) perusteella;
- 2) Muutos ja prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolla 12
 - tulehduksellisten leesioiden määrissä
 - ei-tulehduksellisten leesioiden määrissä
 - leesioiden kokonaismäärässä

Kummankin tutkimuksen tehokkuustulokset on esitetty Taulukossa 1 ja yhdistetyt tulokset Taulukossa 2. Epiduo osoittautui molemmissa tutkimuksissa tehokkaammaksi kuin sen yksittäiset aktiiviset komponentit ja vehikkeli. Epiduosta saatu nettohyöty (aktiivinen komponentti miinus vehikkeli) oli suurempi kuin yksittäisten komponenttien yhteenlaskettu hyöty, mikä osoittaa, että näiden aineiden vaikutukset potentioituvat käytettäessä niitä sopivana yhdistelmänä. Epiduon varhainen teho tulehduksellisiin leesioiden määrään viikolla 1 havaittiin yhdenmukaisesti tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2. Ei-tulehdukselliset leesiot (avoimet ja sulkeutuneet komedot) reagoivat hoitoon ensimmäisen ja neljännen hoitoviikon välillä. Hyötyä näppylöihin aknessa ei ole osoitettu.

Taulukko 1: Kliininen tehokkuus kahdessa vertailevassa tutkimuksessa

Tutkimus 1				
Tutkimus 1 Viikko 12 LOCF; ITT	Adapaleeni+BPO N=149	Adapaleeni N=148	BPO N=149	Vehikkeli N=71
Hoidon onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p=0.008	23 (15,4 %) p=0.003	7 (9,9 %) p=0.002
Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0.001	13 (43,6 %) p<0.001	11 (37,8 %) p<0.001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0.001	16 (36,4 %) p<0.001	14 (37,5 %) p<0.001
Leesioiden kokonaismäärä	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0.001	27 (35,6 %) p<0.001	26 (31,0 %) p<0.001
Tutkimus 2				
Tutkimus 2 Viikko 12 LOCF; ITT	Adapaleeni+BPO N=415	Adapaleeni N=420	BPO N=415	Vehikkeli N=418
Hoidon onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0.001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0.001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0.001
Leesioiden kokonaismäärä	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

Taulukko 2 Kliininen tehokkuus yhdistetyissä vertailevissa tutkimuksissa

	Adapaleeni+BPO N=564	Adapaleeni N=568	BPO N=564	Vehikkeli N=489
Onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Leesioiden kokonaismäärä	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Epiduon kliininen teho 9 - 11 -vuotiailla lapsilla

Pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin Epiduo geelillä päivittäin 12 viikon ajan 285 aknea sairastavaa lasta, jotka olivat 9-11 -vuotiaita (53 % oli 11-vuotiaita, 33 % oli 10-vuotiaita ja 14 % oli 9-vuotiaita) ja joilla oli lähtötilanteessa IGA-asteikon 3 (kohtalainen) akne, vähintään 20 mutta korkeintaan 100 leesiota (ei-tulehtuneet ja tulehtuneet) kasvoilla (mukaan lukien nenä) ja joita hoidettiin Epiduo geelillä kerran päivässä 12 viikon ajan.

Tutkimuksen mukaan Epiduo geelin teho ja turvallisuus tässä nuorten ikäryhmässä olivat samanlaiset kuin muissa keskeisissä tutkimuksissa, joissa 12-vuotiailla ja vanhemmilla aknepotilailla on osoitettu merkittävä teho ja hyväksyttävä siedettävyyttä.

Epiduo geelin pysyvä teho geelivehikkeliin verrattuna osoitettiin aina kaikkien leesioiden hoidossa (tulehdukselliset, ei-tulehdukselliset, ja kokonaismäärä) viikosta 1 viikkoon 12 saakka.

Tutkimus 3		
Viikko 12 LOCF; IIT	Adapaleeni+BPO N=142	Vehikkeli N=143
Tulos (Parantunut, Lähes parantunut)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa		
Tulehduksellisten leesioiden määrä	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Leesioiden kokonaismäärä	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokineetiikka

Epiduolla on samankaltaiset farmakokineettiset ominaisuudet kuin yksinään annetulla 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä.

30 päivän kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa aknepotilaat saivat joko yhdistelmägeeliä tai 0,1-prosenttista adapaleenigeeliä maksimiosuhteissa (2 g geeliä päivässä), adapaleeni ei ollut kvantifioitavissa suurimmasta osasta plasmanäytteistä (kvantifiointiraja 0,1 ng/ml). Pienet adapaleenipitoisuudet (C_{max} 0,1-0,2 ng/ml) mitattiin kahdesta verinäytteestä, jotka otettiin Epiduolla hoidetuilta potilailta, ja kolmesta verinäytteestä, jotka otettiin 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä hoidetuilta potilailta. Suurin yhdistelmägeeliryhmässä saatu adapaleenin AUC_{0-24h} oli 1,99 ng·h/ml.

Nämä tulokset ovat verrattavissa tuloksiin, jotka saatiin aiemmista useilla eri 0,1-prosenttisillä adapaleeniformulaatioilla tehdyistä kliinisistä farmakokineettisistä tutkimuksista, joissa systeeminen adapaleenialtistus oli yhdenmukaisesti alhainen.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä. Kun sitä levitetään iholle, se muuttuu kokonaan nopeasti eliminoituvaksi bentsoehapoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, fototoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Adapaleenin reproduktiotoksisuutta koskevat tutkimukset on tehty rotalla ja kanilla suun ja ihon kautta. Teratogeenisuus on osoitettu suurilla systeemisillä altistuksilla (vähintään 25 mg/kg/vrk:n peroraaliset annokset). Pienemmillä altistuksilla (dermaalinen annos 6 mg/kg/vrk) ilmeni muutoksia kylkiluiden ja nikamien määrässä.

Korkeintaan 13 viikkoa kestäneet Epiduon paikallista sietokykyä koskevat tutkimukset ja toistuvan iholle annon toksisuustutkimukset tehtiin rotalla, koiralla ja minisiialla, ja ne osoittivat paikallista ärsytystä ja herkistymismahdollisuutta, kuten bentsoyyliperoksidia sisältävältä yhdistelmävalmisteelta voidaan odottaa. Systeeminen altistus adapaleenille yhdistelmävalmisteen toistuvan iholle annon jälkeen on eläimillä hyvin pieni ja yhdenmukainen kliinisen farmakokineettisen tiedon kanssa. Bentsoyyliperoksidi muuttuu iholla nopeasti ja kokonaan bentsoehapoksi ja imeytymisen jälkeen se eliminoituu virtsaan ja aiheuttaa vain vähäisen systeemisen altistuksen.

Adapaleenin reproduktiotoksisuutta hedelmällisyyden suhteen tutkittiin rotalla suun kautta annettaessa.

Lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen, F1-sukupolven poikasten selviytymiseen, kasvuun ja kehitykseen vieroitukseen asti ja myöhempään lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu adapaleenihoidon jälkeen, kun suun kautta annettava annos oli enintään 20 mg/kg/vrk.

Rotalla tehdyissä reproduktio- ja kehitystoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa ryhmät altistettiin saamaan bentsoyyliperoksidia suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk (5 ml/kg). Tutkimuksissa bentsoyyliperoksidi ei ollut teratogeeninen eikä vaikuttanut lisääntymiskykyyn, kun annos oli enintään 500 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Dokusaattinatrium
Glyseroli
Poloksameeri
Propyleeniglykoli (E1520)
Simulgel 600PHA (akryyliamidin ja natriumakryloylidimetyylitauraatin kopolymeeri, isoheksadekaani, polysorbaatti 80, sorbitaaniolaatti)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Epiduon säilyvyys käyttöönoton jälkeen on vähintään 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Epiduo on saatavilla kahden eri pakkaustyyppin pakkauksissa:

Putki:

5 g:n, 15 g:n, 30 g:n, 45 g:n, 60 g:n ja 90 g:n valkoiset muoviputket, joilla HD-polyeteenirakenne ja HD-polyeteenistä valmistettu pää, joka on suljettu valkoisella polypropeenillä kierrekorkilla.

Moniannospakkaus, ilmattomalla pumpulla varustettu:

15 g:n, 30 g:n, 45 g:n ja 60 g:n polypropyleenistä ja polyetyleenistä (low density ja high density) tehdyt valkoiset moniannospakkaukset, joissa on ilmaton pumppu ja napsautettava korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi
puh: +46 18 444 0330
faksi: +46 18 444 0335
e-mail: nordic@galderma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22970

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.2008/28.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epiduo 0,1% / 2,5% gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

Adapalen 1 mg (0,1%)

Bensoylperoxid 25 mg (2,5%)

Hjälpämne med känd effekt: Propylenglykol (E1520; 4,00 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Vit till mycket blekt gul, ogenomskinlig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan behandling av *acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer (se avsnitt 5.1). Epiduo är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Epiduo ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området, på rengjord och torr hud. Gelen ska appliceras i ett tunt lager med fingertopparna. Undvik ögon och läppar (se avsnitt 4.4).

Om irritation uppstår bör patienten instrueras att använda ett icke-komedogent mjukgörande preparat, att använda medicineringen mindre frekvent (t ex varannan dag), att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

Behandlingslängden ska avgöras av läkaren baserat på det kliniska tillståndet. Tidiga tecken på klinisk förbättring syns vanligen efter 1-4 veckors behandling.

Epiduos säkerhet och effekt har inte studerats hos barn under 9 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

- Gravitet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.6)
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Epiduo gel ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapsår), eksem eller solbränna.

Epiduo bör inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om gelen kommer i ögat, skölj omedelbart med varmt vatten.

Den här produkten innehåller propylenglykol (E1520) som kan orsaka hudirritation.

Om en reaktion uppstår som tyder på känslighet mot något av innehållsämnen, ska användningen av Epiduo avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

Epiduo bör inte komma i kontakt med färgat material såsom hår och färgade tyger, eftersom gelen kan orsaka blekning och missfärgning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Från tidigare erfarenhet av adapalen och bensoylperoxid finns inga kända interaktioner med andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Epiduo. Andra retinoider eller bensoylperoxider eller läkemedel med liknande verkningsätt ska emellertid inte användas samtidigt med Epiduo. Försiktighet bör iaktas om kosmetika som har en avflagande, irriterande eller uttorkande effekt används, eftersom de kan ge en additiv irriterande effekt till Epiduo.

Absorptionen av adapalen genom human hud är låg (se avsnitt 5.2) och därför är interaktioner med systemiska läkemedel osannolika.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid genom huden är låg och läkemedlet metaboliseras fullständigt till bensoesyra vilken elimineras snabbt. Det är därför inte sannolikt att en potentiell interaktion mellan bensoesyra och systemiska läkemedel inträffar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikal administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Epiduo är kontraindicerat vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.3).

Det finns ingen eller begränsad mängd data från topikal användning av adapalen hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering med orala doser (se avsnitt 5.3).

Klinisk erfarenhet från lokalt applicerad adapalen och bensoylperoxid under graviditet är begränsad. Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Inga studier på passage till mjölk efter kutan applicering av Epiduo (adapalen/bensoylperoxid) gel har utförts på vare sig djur eller människa.

Inga effekter på det diande barnet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för Epiduo av den ammande mamman är försumbar. Epiduo kan användas under amning.

För att undvika exponering av det nyfödda barnet ska applicering av Epiduo på bröstet undvikas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har gjorts med Epiduo gel.

I reproduktionsstudier påvisades emellertid inga effekter av adapalen eller bensoylperoxid på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Epiduo kan orsaka följande biverkningar vid appliceringsstället:

<i>Organsystemklass (MedDRA)</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkning</i>
Ögon	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Anafylaktisk reaktion
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Torr hud, irriterativ kontaktdermatit, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation (avflagnings av huden)
	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	pruritus, solsveda
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**

* Data från säkerhetsövervakningen efter marknadsföring

**De flesta fall av "brännsår vid appliceringsstället" var ytliga sår, men andra gradens brännskador eller allvarliga brännskador har rapporterats.

Om hudirritation uppstår efter applicering av Epiduo är intensiteten vanligen mild eller måttlig, med lokala toleranstecken och -symptom (erytem, torrhet, fjällning, brännande känsla och smärta i huden (stickande smärta)) framförallt under den första veckan och som sedan avtar spontant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Epiduo ska endast användas en gång per dag på huden.

Om gelen av misstag intas peroralt bör lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, D10AD Retinoider för utvärtes behandling mot akne;
ATC-kod: D10AD53

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Epiduo kombinerar två aktiva substanser vilka verkar genom olika, men kompletterande, verkningsätt.

Adapalen: Adapalen är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoid-liknande aktivitet. Studier på den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalen är verksamt mot patogenin vid *acne vulgaris*: den är en potent modulerare av celdifferentieringen och keratiniseringen och har anti-inflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinsyrareceptorer. Aktuella data tyder på att topiskt applicerat adapalen normaliserar differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i minskad bildning av mikrokomedoner. Adapalen hämmar de kemotaktiska (riktade) och kemokinetiska (randomiserade) svaren av humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro*-försöksmodeller; det hämmar också metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. *In vitro*-studier har visat hämning av AP-1-faktorer och hämning av uttrycket av toll-liknande receptorer 2. Den här profilen tyder på att den cellmedierade inflammatoriska komponenten i akne reduceras av adapalen.

Bensoylperoxid: Bensoylperoxid har visat sig ha anti-bakteriell aktivitet; framförallt mot *P. acnes*, vilken finns i abnorma mängder i den akne-angripna hår- och talgkörtelfollikeln. Dessutom har bensoylperoxid visat avfjällande och keratolytisk aktivitet. Bensoylperoxid är också sebestatiskt och motverkar den överdrivna talgproduktionen som är associerad med akne.

Klinisk effekt av Epiduo hos patienter i åldern 12 år och äldre

Säkerheten och effektiviteten för Epiduo applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* fastställdes i två kliniska 12-veckor långa kontrollerade multicenterstudier av liknande design, jämförande Epiduo med dess individuella aktiva komponenter, adapalen och bensoylperoxid, och med gelvehikeln hos acnepatienter. Totalt 2185 patienter inkluderades i Studie 1 och Studie 2.

Fördelningen av patienter i de två studierna var ungefär 49% män och 51% kvinnor, 12 år gamla eller äldre (medelålder 18,3 år, spridning 12 – 50), som uppvisade 20-50 inflammatoriska lesioner och 30-100 icke-inflammatoriska lesioner vid studiens start. Patienterna behandlade ansiktet och andra acneangripna områden vid behov en gång dagligen till kvällen.

Effektkriterierna var

- 1) Behandlingsresultat, procentandel av patienterna som skattades som ”helt fri” eller ”nästan helt fri” från akne vid vecka 12 baserat på Investigator’s Global Assessment (IGA)
- 2) Förändring och procentuell förändring från studiens start vid vecka 12 vad gäller
 - Antal inflammatoriska lesioner
 - Antal icke-inflammatoriska lesioner
 - Totalt antal lesioner.

Effektresultaten från varje studie presenteras i Tabell 1 och kombinerat resultat i Tabell 2. Epiduo visades vara mer effektivt jämfört med dess individuella komponenter och gelvehikel i båda studierna. Totalt var den fördelaktiga nettoeffekten (aktiv substans minus vehikel) av Epiduo större än summan av de fördelaktiga nettoeffekterna från de individuella komponenterna, och detta indikerar en potentiering av den terapeutiska aktiviteten hos dessa substanser när de används i en fast doskombination. En tidig behandlingseffekt observerades genomgående i Studie 1 och Studie 2 för inflammatoriska lesioner vecka 1 av behandlingen. Icke-inflammatoriska lesioner (öppna och slutna komedoner) svarade märkbart mellan den första och fjärde veckan av behandlingen. Effekten på aknenoduli har inte fastställts.

Tabell 1. Klinisk effekt i två jämförande studier

Studie 1				
Studie 1 Vecka 12 LOCF; ITT	Adapalen + Bensoylperoxid N=149	Adapalen N=148	Bensoyl- peroxid N=149	Gelvehikel N=71
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	17 (62.8 %)	13 (45.7 %) p<0.001	13 (43.6 %) p<0.001	11 (37.8 %) p<0.001
Antal icke-inflammatoriska lesioner	22 (51.2 %)	17 (33.3 %) p<0.001	16 (36.4 %) p<0.001	14 (37.5 %) p<0.001
Totalt antal lesioner	40 (51.0 %)	29 (35.4 %) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0 %) p<0.001
Studie 2				
Studie 2 Vecka 12 LOCF; ITT	Adapalen + Bensoylperoxid N=415	Adapalen N=420	Bensoyl- peroxid N=415	Gelvehikel N=418
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	16 (62.1 %)	14 (50.0 %) p<0.001	16 (55.6 %) p=0.068	10 (34.3 %) p<0.001

Antal icke-inflammatoriska lesioner	24 (53.8 %)	22 (49.1 %) p=0.048	20 (44.1 %) p<0.001	14 (29.5 %) p<0.001
Totalt antal lesioner	45 (56.3 %)	39 (46.9 %) p=0.002	38 (48.1 %) p<0.001	24 (28.0 %) p<0.001

Tabell 2. Klinisk effekt i kombinerade jämförande studier

	Adapalen + Bensoylperoxid N=564	Adapalen N=568	Bensoylperoxid N=564	Gelvehikel N=489
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0(54.0)	10.0 (35.0)
Antal icke-inflammatoriska lesioner	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Totalt antal lesioner	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Klinisk effekt av Epiduo hos barn, 9 till 11 år

Under en pediatrik klinisk studie blev 285 barn med acne vulgaris, ålder 9-11 år (53% var 11 år, 33% var 10 år och 14 % var 9 år) behandlade med Epiduo gel en gång dagligen under 12 veckor. Vid studiens start hade de värdet 3 (måttlig) på IGA skalan och ett minimum av 20 men inte fler än totalt 100 lesioner (icke-inflammatoriska och/eller inflammatoriska) i ansiktet (inklusive näsan).

Studien drar slutsatsen att effektivitets- och säkerhetsprofilerna för Epiduo gel vid behandling av akne i ansiktet i den här specifika yngre åldersgruppen är överensstämmande med resultaten från andra pivotala studier i patienter från 12 år och äldre med acne vulgaris. Den visar även en signifikant effektivitet med en acceptabel tolerans.

En ihållande tidig behandlingseffekt av Epiduo Gel jämfört med gelvehikel observerades genomgående för alla lesioner (Inflammatoriska, Icke-inflammatoriska och totalt) vid vecka 1 och fortsättningsvis till vecka 12.

Studie 3		
Vecka 12 LOCF; ITT	Adapalen + Bensoylperoxid N=142	Gelvehikel N=143
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Medianreduktion (% reduktion) av		
Antal inflammatoriska lesioner	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Antal icke-inflammatoriska lesioner	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Totalt antal lesioner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för Epiduo liknar den farmakokinetiska profilen för enbart adapalen 0,1% gel.

I en 30-dagars klinisk farmakokinetikstudie, utförd på patienter med akne som testades antingen med den fasta kombinationsgelen eller med en matchande formulering av adapalen 0,1% under maximerat förhållande (med applicering av 2 g gel per dag), var adapalen inte detekterbar i majoriteten av plasmaproverna (detektionsgräns 0,1 ng/ml). Låga nivåer av adapalen (C_{max} mellan 0,1 och 0,2 ng/ml) uppmättes i två blodprover från försökspersoner som behandlats med Epiduo och i tre prover från försökspersoner som behandlats med Adapalen 0,1% gel. Det högsta AUC_{0-24h} -värdet för adapalen uppmätt i den fasta doskombinationsgruppen var 1,99 ng*t/ml.

Dessa resultat är jämförbara med dem som erhållits i tidigare kliniska farmakokinetikstudier på olika formuleringar av adapalen 0,1%, där den systemiska exponeringen för adapalen konsekvent var låg.

Den perkutana penetrationen för bensoylperoxid är låg; när det appliceras på huden omvandlas det fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på oral och dermal administrering av adapalen har utförts på råtta och kanin. En teratogen effekt sågs vid hög systemisk exponering (orala doser om 25 mg/kg/dag). Vid lägre exponering (dermal dos om 6 mg/kg/dag) sågs förändringar i antal revben eller ryggkotor.

I djurstudier utförda med Epiduo, inkluderande lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på råtta, hund och minigris i upp till 13 veckor, sågs lokal irritation och en potential för sensitisering, vilket kan förväntas för en kombinationsprodukt innehållande bensoylperoxid. Systemisk exponering för adapalen hos djur efter upprepad dermal applicering med den fasta kombinationsprodukten är mycket liten, vilket är i enlighet med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid omvandlas snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och elimineras efter absorption via urinen med en begränsad systemisk exponering.

Reproduktionstoxicitet för adapalen testades vid oral administrering till råtta med avseende på fertilitet.

Det var inga negativa effekter på reproduktiv förmåga och fertilitet, F1-kullens överlevnad, tillväxt och utveckling till avvänjning, och efterföljande reproduktionsförmåga efter behandling med orala doser av adapalen på upp till 20 mg/kg/dag.

En reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudie utförd på råttor, där grupper blev exponerade för orala doser bensoylperoxid på upp till 1000 mg/kg/dag (5 ml/kg) visade att bensoylperoxid inte inducerar teratogenicitet eller effekter på reproduktiv funktion vid doser upp till 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Dokusatnatrium

Glycerol

Poloxamer

Propylenglykol (E1520)

Simulgel 600PHA (copolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetylaurat, isohexadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Epiduo är stabilt vid användning minst 6 månader efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epiduo förvaras i två typer av förpackningar:

Tub:

5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g och 90 g vita plasttuber med HDPE struktur och en överdel i HDPE, med en vit skruvkork av polypropen.

Flerdosbehållare med icke ventilerad pump:

15 g, 30 g, 45 g och 60 g vit flerdosbehållare med icke ventilerad pump och snäpp på locket, gjord av polypropen och polyeten av låg och hög densitet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

Tel: +46 18 444 0330

Fax: +46 18 444 0335

e-mail: nordic@galderma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22970

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.2.2008/28.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.11.2019