

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää:

adapaleeni 3 mg (0,3% w/w)

bentsoyyliperoksidi, vesipitoinen; määrä vastaa 25 mg:aa (2,5% w/w) vedetöntä bentsoyyliperoksidia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: propyleeniglykoli (E1520) 40 mg/g (4,0%)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai hyvin haalean keltainen läpinäkymätön geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli on tarkoitettu *acne vulgariksen* paikallishoitoon silloin, kun siihen liittyy komedoita, useita papuloita ja pustuloita (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja 12-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä levitetään kerran päivässä illalla koko kasvojen ja vartalon aknealueelle puhtaalle ja kuivalle iholle.

Lääkäri päättää hoidon kesto kliinisen tilan ja hoitovasteen perusteella. Kliinisen paranemisen ensimmäiset merkit alkavat yleensä näkyä 1-4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Jos 4-8 viikon hoidon jälkeen ei havaita paranemista, jatkohoidon hyödyllisyyttä pitää harkita uudelleen.

Epiduosta on olemassa pienempi vahvuus (Epiduo 0,1% / 2,5% geeli), jota pitää harkita käytettäväksi keskivaiketta *acne vulgarista* sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1).

Koko kasvojen alueella esiintyvien lukuisten papulopustuloiden hoidossa saavutettiin parempi teho Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä hoidetuilla henkilöillä kuin vertailuvalmisteella (Epiduo 0,1% / 2,5% geeli) hoidetuilla. Lääkäri voi valita potilaan kliinisen tilan ja sairauden vaikeusasteen mukaan kumpaa pitoisuutta käytetään.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Epiduo 0,3% / 2,5% geelin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu iäkkäillä potilailla, jotka ovat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Epiduo 0,3% / 2,5% geelin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Antotapa

Vain iholle.

Levitä ohut kerros Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä kasvojen ja/tai vartalon aknealueelle kerran päivässä peseytymisen jälkeen. Käytä herneen kokoinen määrä kasvojen kullekin alueelle (esim. otsa, leuka, kumpikin poski) välttäen silmiä ja huulia (ks. kohta 4.4).

Potilaita pitää neuvoa pesemään kätensä lääkevalmisteen levittämisen jälkeen.

Kosmeettisia tuotteita voi käyttää, kun lääkevalmiste on kuivunut.

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

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 0,3% / 2,5% geeliä ei tule levittää vaurioituneelle iholle, joka on joko rikkoutunut (haavat tai hiertymät), palanut auringossa tai jossa on ihottumaa.

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

Jos ilmenee reaktio, joka viittaa herkkyteen mille tahansa valmisteen aineelle, Epiduo 0,3% / 2,5% geelin käyttö pitää lopettaa.

Liiallista altistumista auringonvalolle tai UV-säteilylle pitää välttää.

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli ei saa joutua kosketuksiin värillisten materiaalien kanssa, kuten esimerkiksi hiusten tai värjättyjen kankaiden kanssa, koska se saattaa vaalentaa tai värjätä niitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 40 mg propyleeniglykolia (E1520) per gramma, joka vastaa 4 % w/w.

Epiduo 0,3% / 2,5% geelin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea nodulaarinen tai syvä nodulokystinen akne. Koska vaikeaa nodulaarista/nodulokystistä aknea sairastavilla potilailla on suurentunut riski arpeutua pysyvästi aknevaurioiden vuoksi, näille potilaille ei suositella käytettäväksi Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä, koska terapeuttilinen vaste voi olla riittämätön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Aikaisemman kokemuksen mukaan adapaleenilla tai bentsoyyliperoksidilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden, mahdollisesti iholle annettavien ja samanaikaisesti Epiduo 0,3% / 2,5% geelin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden kanssa. Kuitenkaan muita retinoideja tai bentsoyyliperoksidia tai näiden kanssa samalla tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos käytetään kuorivia, ärsyttäviä tai kuivattavia kosmeettisia aineita, sillä ne voivat lisätä ärsytystä lääkevalmisteen kanssa käytettyinä.

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 Hedelmällisyys, 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 0,3% / 2,5% geeli 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.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla suun kautta annon 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 0,3% / 2,5% geelin kulkeutumisesta eläimen tai ihmisen maitoon iholle annon jälkeen ei ole tehty. Saatavilla oleva farmakokineettinen aineisto on osoittanut, että rotilla suun kautta tai suoneen annettu adapaleeni imeytyy maitoon.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Epiduo 0,3% / 2,5% geeli -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jotta lapsi ei joutuisi kosketuksiin geelin kanssa, Epiduo 0,3% / 2,5% geelin levittämistä rintakehän alueelle pitää välttää, jos sitä käytetään imetysaikana.

Hedelmällisyys

Epiduo 0,3% / 2,5% 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

Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Noim 10 %:lla potilaista voidaan odottaa esiintyvän haitallisia ihoreaktioita.

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli -hoitoon tyypillisesti liittyvät haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia antopaikan reaktioita, kuten ihoärsytys, jonka oireita ovat pääasiassa hilseily, kuivuus, punoitus ja polttelu/pistely. Suositus on käyttää kosteusvoidetta, vähentää lääkkeen käyttötiheyttä tilapäisesti joka toiseen päivään, tai keskeyttää hoito tilapäisesti kunnes voidaan palata kerran päivässä annosteluun. Näitä reaktioita esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja ne yleensä lievittyvät ajan myötä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Epiduo 0,3% / 2,5% geelin vehikkelikontrolloiduissa faasi 3:n kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) (ks. taulukko 1):

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Silmät	Melko harvinainen	Silmäluomien eryteema
	Tuntematon*	Silmäluomien turvotus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	Melko harvinainen	Parestesia (kihelmöinti antopaikassa)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon*	Ahtauden tunne kurkussa, hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Atooppinen ihottuma, ekseema, polttelu, ihoärsytys
	Melko harvinainen	Kuiva iho, kutina, ihottuma
	Tuntematon*	Allerginen kosketusihottuma, kasvojen turvotus, ihokipu (pistävä kipu) ja rakkulat, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio ja hypopigmentaatio), urtikaria, antokohdan palovamma**

*Markkinoille tulon jälkeinen turvallisuusseuranta sen jälkeen kun Epiduo 0,1% / 2,5% geeli tuli markkinoille maailmanlaajuisesti, tuntemattoman suuruudesta käyttäjäjoukosta

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

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli aiheutti ihoon liittyviä haittavaikutuksia useammin kuin Epiduo geeli (adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5%) vehikkeliin verrattuna. Pivotaalitutkimuksessa (ks. kohta 5.1), yhdistetyn tutkimusaineiston Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä hoidetuista henkilöistä 9,2%:lla oli ihoon liittyviä haittavaikutuksia, Epiduo geelillä hoidetuista 3,7%:lla ja vehikkeliryhmässä 2,9%:lla.

Joidenkin yllä mainittujen lisäksi muita haittavaikutuksia on ilmoitettu aikaisemmin hyväksytyyn adapaleeniin ja bentsoyyliperoksidin yhdistelmävalmisteeseen, Epiduo geelin (adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5%) käytön yhteydessä:

- Kliiniset tutkimukset:

Muita Epiduo geelin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ärtynyt kosketusihottuma (yleinen) ja auringonpolttama (melko harvinainen).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli on tarkoitettu käytettäväksi vain kerran päivässä iholle. Epiduo 0,3% / 2,5% geelin liiallinen käyttö voi aiheuttaa vaikeaa ärsytystä. Tässä tapauksessa keskeytä hoito ja odota, että iho on toipunut.

Jos valmistetta niellään vahingossa, asianmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ulkoisesti käytettävät akneläkkeet

ATC-koodi: D10AD53

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epiduo 0,3% / 2,5% geelissä 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* patogeneesiin: 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-tekijöitä ja Tollin kaltaisten reseptoreiden 2

ilmentymistä. Tämä viittaa siihen, että adapaleeni vähentää aknen soluvälitteistä tulehduksellista komponenttia.

- **Bentsoyyliperoksidi:** Bentsoyyliperoksidin on osoitettu olevan antimikrobinen, ja akneihon hiusfollikkeleissa epätavallisen runsaasti esiintyvä *Cutibacterium acnes* on sille erityisen herkkä. Bentsoyyliperoksidin vaikutusmekanismiin on selitetty liittyvän sen suureen lipofiilisyyteen, minkä ansiosta se pääsee orvaskeden läpi hiusfollikkelin bakteerien ja keratinosyyttien solumembraaneihin. Bentsoyyliperoksidi on hyvin tehokas laajaspektrinen antibakteerinen aine acne vulgariksen hoidossa. Sen on osoitettu vaikuttavan bakteriosidisesti tuottamalla vapaita radikaaleja, jotka hapettavat proteiineja ja muita bakteerien seinämän solujen olennaisia osia. Bentsoyyliperoksidin pienin inhibitorinen pitoisuus on bakteriosidinen ja sen on osoitettu tehoavan antibioottiherkkiin ja antibiooteille resistentteihin *C. acnes*-kantoihin. Lisäksi bentsoyyliperoksidilla on havaittu eksfoliativisia ja keratolyttisiä ominaisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran päivässä annostellun Epiduo 0,3% / 2,5% geelin turvallisuus ja tehokkuus acne vulgariksen hoidossa arvioitiin 12 viikon kliinisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä verrattiin geelin vehikkeliin 503 aknepotilaalla. Tutkimuksessa hoidettiin 217 potilasta Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä, 217 potilasta adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5% geelillä ja 69 potilasta vehikkeligeelillä.

Tehokkuuskriteerit olivat:

- Onnistumisprosentti, joka määritettiin niiden potilaiden prosentiosuudeksi, jotka luokiteltiin viikolla 12 'Parantuneiksi' tai 'Lähes parantuneiksi' IGA (Investigators's Global Assessment) -asteikossa nähtyyn kahden portaan paranemiseen perustuen. IGA:n arvio 'Parantunut' vastasi tilannetta, missä iho on terve ilman tulehduksellisia tai ei-tulehduksellisia leesioita. IGA:n 'Lähes parantunut' vastasi tilannetta, jossa oli vähän erillisiä komedoita ja harvoja pieniä papuloita.
- Absoluuttisen muutoksen keskiarvo lähtötasosta viikolla 12 sekä tulehduksellisten leesioiden että ei-tulehduksellisten leesioiden määrissä.

Lähtötasolla 50%:lla tutkimukseen otetuista potilaista akne oli arvioitu "keskivaikeaksi" (IGA=3) ja 50%:lla "vaikeaksi" (IGA=4). Koko tutkimuspopulaation osalta sallittujen nodulusten määrä oli korkeintaan kaksi. Henkilöillä oli keskimäärin 98 leesiota (vaihteluväli: 51-226), joista tulehduksellisten leesioiden määrän keskiarvo oli 38 (vaihteluväli: 20-99) ja ei-tulehduksellisten leesioiden määrän keskiarvo oli 60 (vaihteluväli: 30-149). Potilaiden ikä oli 12-57 vuotta (keskiarvo: 19,6 vuotta), ja potilaista 273 (54,3%) oli 12-17 -vuotiaita. Miehiä (47,7%) ja naisia (52,3%) otettiin tutkimukseen yhtä paljon.

Tässä pivotaalitutkimuksessa 55,2 %:lla vaikeaa aknea sairastavista potilaista oli aknea vartalolla. Potilaat hoitivat kasvoja ja muita aknealueita vartalolla tarpeen mukaan kerran päivässä iltaisin.

Tilastollisia analyysejä tehtiin asteittain tutkimuksen tulosten vertaamiseksi ja tulkitsemiseksi:

- Epiduo 0,3% / 2,5% geeli vs. vehikkeligeeli koko potilasaineistossa, jossa oli keskivaikeaa ja vaikeaa aknea sairastavia potilaita (IGA=3 ja IGA=4).
- Epiduo 0,3% / 2,5% geeli vs. vehikkeligeeli vaikeaa aknea sairastavien potilaiden (IGA=4) alaryhmässä.

Taulukossa 2 esitetään tulokset tehosta koko aineistossa, sekä keskivaikeaa että vaikeaa aknea sairastavien potilaiden hoidossa.

Taulukko 2: Kliininen teho koko aineistossa: potilaat, joilla oli kohtalainen ja vaikea acne vulgaris viikolla 12 (yhdistetty IGA = 3 ja 4, MI, ITT populaatio)

Tehon mittarit	Epiduo 0,3% / 2,5% geeli (N=217)	Adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5% geeli (N = 217) ^a	Vehikkeligeeli (N=69)
Onnistuminen (vähintään 2 asteen paraneminen ja IGA "parantunut" tai "lähes parantunut")	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Tulehduksellisten leesioiden muutos, vähenemisen keskiarvo (prosenttia)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2 %)
Ei-tulehduksellisten leesioiden muutos, vähenemisen keskiarvo (prosenttia)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= moninkertainen imputointi; ITT= Intent-to-treat

a) Tätä tutkimusta ja sen voimaa ei ollut suunniteltu vertaamaan virallisesti Epiduo 0,3% / 2,5%.n ja miedomman adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5%.n tehoa, eikä miedomman adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5%.n ja vehikkeligeelin tehoa

b) $p < 0,001$ vs vehikkeli

Ensisijaisen tehoanalyysin tulokset vaikeaa aknea sairastavilla on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Kliininen teho potilailla, joilla oli vaikea acne vulgaris (IGA = 4, MI, ITT populaatio)

Tehon mittarit	Epiduo 0,3% / 2,5% geeli (N=106)	Adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5% geeli (N = 112)	Vehikkeligeeli (N=34)
Onnistuminen (vähintään 2 asteen paraneminen ja IGA "parantunut" tai "lähes parantunut")	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Tulehduksellisten leesioiden muutos, vähenemisen keskiarvo (prosenttia)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Ei-tulehduksellisten leesioiden muutos, vähenemisen keskiarvo (prosenttia)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= moninkertainen imputointi; ITT= Intent-to-treat

a) $p = 0,029$ vs vehikkeli

b) $p < 0,001$ vs vehikkeli

Adapaleeni 0,1% / bentsoyyliperoksidi 2,5% geeli oli tässä tutkimuksessa vertailuhoitona. Henkilöillä joilla akne oli arvioitu "keskivaikeaksi" (IGA aste 3), Epiduo 0,3% / 2,5% geeli ei ollut vertailuhoitoa tehokkaampi. "Vaikeaa" aknea (IGA aste 4) sairastavien ryhmän analyysissä Epiduo 0,3% / 2,5% geeli oli tehokkaampi kuin vehikkeli, hoitoeron ollessa 20,1% (31,9% vs 11,8%; 95% CI: [6,0%, 34,2%]), $p = 0,029$, kun taas vertailuhoito ei eronnut vehikkelistä (hoitoero vehikkeliin verrattuna 8,8%).

Epiduo 0,3 % / 2,5 % geelin tehoa aknearpien hoidossa selvitetiin OSCAR-tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, tutkijan suhteen sokkoutettu, vehikkelikontrolloitu tutkimus, jossa vertailtiin tutkittavan kasvojen oikean ja vasemman puoliskon eroa. Tutkittavat olivat 16–35-vuotiaita miehiä ja naisia (n = 67), joilla oli keskivaikea tai vaikea kasvojen acne vulgaris. Akneleesioiden lukumäärä oli keskimäärin 40 (18 tulehduksellista leesiota, 22 ei-tulehduksellista leesiota) kummallakin kasvopuoliskolla. Tutkittavien merkittävällä enemmistöllä (93 %) akne arvioitiin keskivaikeaksi (IGA). Akneleesioita oli tasaisesti molemmilla kasvopuoliskoilla, kummallakin puoliskolla 12 arpea, joiden pituus oli valtaosin 2–4 mm. Enemmistöllä tutkittavista arvet olivat IGA-arvion mukaan lieviä (63 %), ja noin 30 %:lla ne olivat keskivaikeita.

Tutkimukseen otettiin mukaan 16–35-vuotiaita miehiä ja naisia, joiden ihon fototyyppi oli Fitzpatrickin asteikolla I–IV.

Suurin osa tutkimukseen mukaan otetuista henkilöistä oli naisia (65,7 %) ja rodultaan pääasiassa valkoisia (86,6 %) ja loput aasialaisia (13,4%), etnistä taustaa ei dokumentoitu. Yleisimmät ihon fototyypit olivat II (47,8 %) ja III (34,3 %). Loput olivat fototyyppiä IV (13,4 %) ja I (4,5 %).

Kaikki tutkimukseen soveltuneet henkilöt satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa yöksi 24 viikon ajan Epiduo 0,3 % / 2,5 % geeliä kasvojen toiselle puoliskolle ja vehikkeligeeliä toiselle. Ensisijainen päätetapahtuma oli atrofisten aknearpien lukumäärä per kasvopuolisko viikolla 24.

Ensisijaisen päätetapahtuman analyysi osoitti, että lääkehoito vähensi aknearpien lukumäärää (ks. taulukko 4).

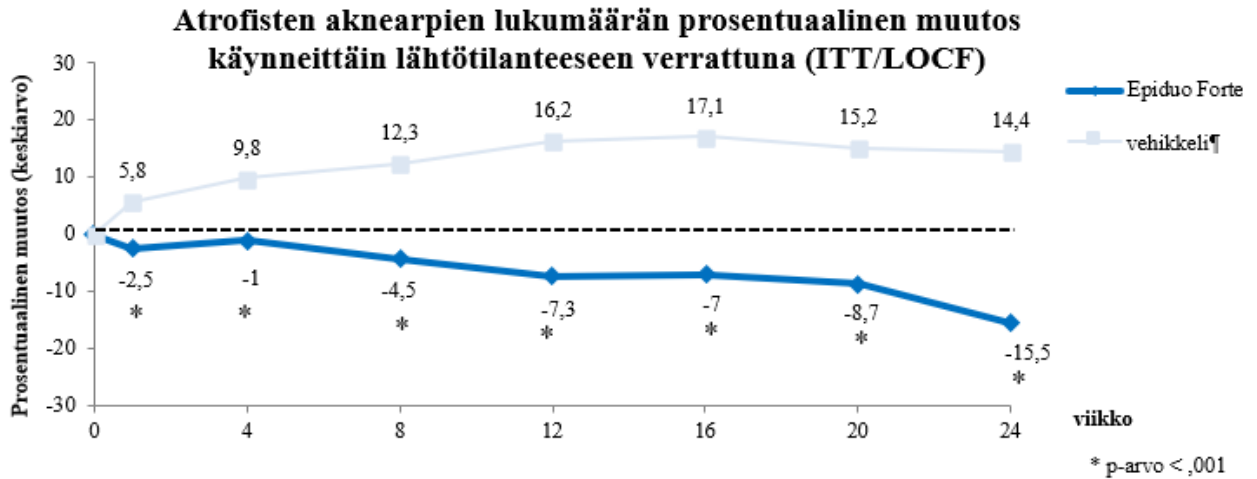
Taulukko 4: Aknearpien lukumäärä (hoitoaikeen mukaan [ITT] / puuttuvat arvot korvattu potilaan viimeisimmällä arvolla [LOCF])

Akne arpien lukumäärä (ITT/LOCF)	Epiduo 0,3 % / 2,5 % geeli	Vehikkeligeeli	Hoitojen ero	Tilastollinen merkitsevyys
keskiarvo ± keskihajonta	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p < 0,0001
mediaani	8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0; 12,0)	(8,0; 19,0)	(-7,0; 0,0)	
(min, max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo 0,3 % / 2,5 % geeli vähensi ensisijaisesti 2–4 mm:n arpia (Epiduo 0,3 % / 2,5 % geelin keskiarvo: 9,0 ± 5,4; vehikkeligeelin keskiarvo: 12,1 ± 7,0; keskimääräinen ero hoidon ja vehikkelin välillä: -3,1 ± 4,1), kun taas > 4 mm:n arpien väheneminen oli vähäisempää (Epiduo 0,3 % / 2,5 % geelin keskiarvo: 0,6 ± 0,8; vehikkeligeelin keskiarvo: 1,2 ± 1,9; keskimääräinen ero hoidon ja vehikkelin välillä: -0,6 ± 1,5).

Kuva 1 osoittaa käynneittäin atrofisten aknearpien lukumäärän muutoksen Epiduo 0,3 % / 2,5 % geelillä ja vehikkeligeelillä hoidetuilla kasvopuoliskoilla.

Kuva 1



* nimellinen p-arvo, ei mukautettu toistettuihin analyyseihin

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä tehtiin farmakokineettinen tutkimus 26:lla nuorella ja aikuisella (12-33 vuotiaita), joilla oli vaikea acne vulgaris. Tutkittavia hoidettiin levittämällä geeliä kaikille mahdollisesti sairastuneille alueille kerran päivässä 4 viikon ajan. Epiduo 0,3% / 2,5% geeliä levitettiin keskimäärin 2,3 g/päivä (vaihteluväli 1,6-3,1 g/päivä) ohut kerros kasvoille, hartioille, rintakehän ja selän yläosaan. Neljän viikon hoidon jälkeen 16 henkilöllä (62%) oli mitattavia adapaleenin plasmapitoisuuksia, jotka ylittivät määrittämissä rajat (LOQ 0,1 ng/ml) ja joiden C_{max} -arvojen keskiarvo oli $0,16 \pm 0,08$ ng/ml ja AUC_{0-24h} -arvojen keskiarvo oli $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. Eniten altistuneella henkilöllä adapaleenin C_{max} -arvo oli 0,35 ng/ml ja AUC_{0-24h} -arvo 6,41 ng.h/ml.

Epiduo geelillä ja Epiduo 0,3% / 2,5% geelillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että bentsoyyliperoksidi ei vaikuta adapaleenin imeytymiseen ihon läpi. Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä; iholle levitettynä 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 (suun kautta vähintään 25 mg/kg/vrk). Pienemmillä altistuksilla (annos iholle 6 mg/kg/vrk) ilmeni muutoksia kylkiluiden ja nikämien määrässä.

Korkeintaan 13 viikkoa kestäneet Epiduon ja Epiduo 0,3% / 2,5% geelin paikallista sietokykyä koskevat tutkimukset ja toistuvan iholle annon toksisuustutkimukset tehtiin rotalla, koiralla ja/tai minisiialla, ja ne osoittivat paikallista ärsytystä ja herkistymismahdollisuutta, kuten bentsoyyliperoksidiä sisältävältä yhdistelmävalmisteelta voidaan odottaa. Systeminen altistus adapaleenille yhdistelmävalmisteen toistuvan iholle annon jälkeen on eläimillä hyvin pieni, yhdenmukaisesti kliinisen farmakokineettisen tiedon kanssa. Bentsoyyliperoksidi muuttuu iholle 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 adapaleenihoiton jälkeen, kun suun kautta annettava annos oli enintään 20 mg/kg/vrk.

Rotalla tehdyissä reproduktio- ja kehitystoksisuutta selvittävässä 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.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni voi olla hyvin hitaasti hajoavaa ja myrkyllistä ympäristölle (ks. kohta 6.6).

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleenista voi aiheutua riski vesistöille.

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.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Epiduo 0,3% / 2,5% geeli on saatavilla kahden eri pakkaustyypin pakkauksissa:

Putkilo:

2 g:n ja 5 g:n muoviputkilot, joilla HD-polyeteenirakenne ja HD-polyeteenistä valmistettu pää, joka on suljettu polypropeenillä kierrekorkilla.

Moniannospakkaus, ilmattomalla pumpulla varustettu:

15 g:n, 30 g:n, 45g:n ja 60 g:n polypropeenistä ja HD-polyeteenistä tai polypropeenistä, HD-polyeteenistä ja VLD-polyeteenistä tehdyt moniannospakkaukset, joissa on ilmaton pumppu ja

napsautettava korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tästä lääkevalmisteesta voi aiheutua riski ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
SE-752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2016/21.9.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epiduo 0,3% / 2,5% gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller:

adapalen 3 mg (0,3% w/w)

bensoylperoxid, hydratiserad, motsvarande 25 mg (2,5% w/w) bensoylperoxid, vattenfri.

Hjälpämne med känd effekt: propylenglykol (E1520) 40 mg/g (4,0%)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Vit till mycket blekt gul, ogenomskinlig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epiduo 0,3% / 2,5% gel är avsett för kutan behandling av acne vulgaris med förekomst av komedoner, många papler och pustler (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Epiduo 0,3% / 2,5% gel är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Epiduo 0,3% / 2,5% gel ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området i ansiktet och på bålen på ren och torr hud.

Läkaren ska avgöra behandlingslängden på basis av det kliniska tillståndet och det terapeutiska svaret på behandlingen. Tidiga tecken på klinisk förbättring observeras vanligen efter 1-4 veckors behandling. Om ingen förbättring observeras efter 4-8 veckors behandling ska nyttan med behandlingen omprövas.

Epiduo finns i en lägre styrka (Epiduo 0,1% / 2,5% gel) och denna koncentration bör övervägas för patienter med måttlig acne vulgaris (se avsnitt 5.1).

Vid förekomst av många papulopustler i hela ansiktet observerades större klinisk nytta hos de försökspersoner som behandlades med Epiduo 0,3% / 2,5% gel jämfört med referensbehandlingen (Epiduo 0,1% / 2,5% gel). Läkaren kan välja mellan de två styrkorna på basis av patientens kliniska tillstånd och dess svårighetsgrad.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Epiduo 0,3% / 2,5% gel för geriatriska patienter från 65 års ålder har inte

fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Epiduo 0,3% / 2,5% gel har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Epiduo 0,3% / 2,5% gel har inte studerats hos barn under 12 år.

Administreringsätt

Endast för kutan användning.

Applicera ett tunt lager Epiduo 0,3% / 2,5% gel på angripna områden i ansiktet och/eller på bålen en gång dagligen efter att ha tvättat huden. Använd en ärtstor mängd för varje område i ansiktet (t.ex. pannan, hakan, vardera kinden) och undvik ögon och läppar (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna efter varje applicering av läkemedlet. Kosmetika kan användas när läkemedlet har torkat.

Om irritation uppstår ska patienten instrueras att använda en icke-komedogen fuktighetskräm, att använda läkemedlet mindre ofta (t.ex. varannan dag) eller att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Epiduo 0,3% / 2,5% gel ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapsår), solbränna eller på eksem.

Läkemedlet ska inte komma i kontakt med ögon, läppar, mun, näsborrar eller slemhinnor. Skölj omedelbart med varmt vatten om gelen kommer in i ögat.

Vid en reaktion som tyder på överkänslighet för någon komponent i formuleringen ska användningen av Epiduo 0,3% / 2,5% gel avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

Epiduo 0,3% / 2,5% gel kan orsaka blekning och missfärgning och ska därför inte komma i kontakt med något färgat material, t.ex. hår och färgat tyg.

Detta läkemedel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) per gram motsvarande 4 % w/w.

Effekt och säkerhet för Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hos patienter med svår nodulär eller djup nodulocystisk akne har inte studerats. Eftersom patienter med svår nodulär / nodulocystisk akne löper ökad risk för permanent ärrbildning sekundärt till aknelesioner, rekommenderas inte användning av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel till dessa patienter på grund av risken för otillräckligt behandlingssvar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Epiduo 0,3% / 2,5% gel.

Från tidigare erfarenheter av adapalen och bensoylperoxid finns det inga kända interaktioner med

andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Epiduo 0,3% / 2,5% gel. Andra retinoider eller bensoylperoxider eller läkemedel med liknande verkningsätt ska emellertid inte användas samtidigt. Försiktighet bör iaktas vid användning av kosmetika som verkar peelande, irriterande eller uttorkande, eftersom de tillsammans med läkemedlet kan förstärka den irriterande effekten.

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

Den perkutana penetreringen av bensoylperoxid genom huden är låg och läkemedlet metaboliseras fullständigt till bensoesyra som elimineras snabbt. Det är därför inte sannolikt att någon potentiell interaktion mellan bensoesyra och systemiska läkemedel sker.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikalt 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 0,3% / 2,5% gel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Det finns inga eller begränsad mängd data från topikal användning av adapalen i gravida kvinnor.

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

Den kliniska erfarenheten av lokalt applicerat 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 av passage till mjölk efter kutan applicering av Epiduo 0,3% / 2,5% gel på djur eller människa har utförts. Tillgängliga farmakokinetiska data för råttor har visat utsöndring av adapalen i mjölk efter oral eller intravenös administrering av adapalen.

En risk för det diande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Epiduo 0,3% / 2,5% gel efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

För att undvika att barnet kommer i kontakt med läkemedlet ska Epiduo 0,3% / 2,5% gel inte appliceras på bröstet vid användning under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har utförts med Epiduo 0,3% / 2,5% 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

Epiduo 0,3% / 2,5% gel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Cirka 10 % av patienterna kan förväntas få biverkningar i huden. Typiska behandlingsrelaterade biverkningar vid användning av Epiduo 0,3% / 2,5% gel är lindriga till måttliga reaktioner på appliceringsstället, såsom hudirritation främst i form av fjällning, torrhet, erytem och brännande känsla/sveda. Rekommendationen är att använda en fuktighetskräm, att tillfälligt minska appliceringsfrekvensen till varannan dag eller att tillfälligt avbryta användningen till dess att schemat med applicering en gång dagligen kan återupptas.

Dessa reaktioner uppträder vanligen tidigt under behandlingen och tenderar att minska gradvis med tiden.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystemklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades för Epiduo 0,3% / 2,5% gel i en vehikelkontrollerad klinisk fas 3-studie (se tabell 1).

Tabell 1: Biverkning

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mindre vanliga	Erytem på ögonlock
	Ingen känd frekvens*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Parestesi (stickningar på appliceringsstället)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Atopisk dermatit, eksem, brännande känsla i huden, hudirritation
	Mindre vanliga	Torr hud, pruritus, hudutslag
	Ingen känd frekvens*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta) och blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**

*Övervakningsdata som är rapporterat efter den globala lanseringen av Epiduo 0,1% / 2,5% gel, från en population av okänd storlek.

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

Hudrelaterade biverkningar var vanligare med Epiduo 0,3% / 2,5% gel än med Epiduo gel (adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5%) jämfört med vehikeln. I den pivotala studien (se avsnitt 5.1) förekom hudrelaterade biverkningar hos 9,2% av försökspersonerna i den kombinerade populationen som behandlades med Epiduo 0,3% / 2,5% gel och hos 3,7% av populationen som behandlades med Epiduo gel jämfört med gruppen som fick vehikelgel (2,9%).

Utöver några av de ovanstående, rapporterades även andra biverkningar med Epiduo gel (adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5%), den tidigare godkända fasta kombinationen av adapalen och bensoylperoxid:

- Kliniska prövningar:

Andra biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar med Epiduo gel var irritativ kontaktdermatit (vanlig) och solsveda (mindre vanlig).

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Epiduo 0,3% / 2,5% gel är endast avsett att användas kutant en gång dagligen. Överdriven applicering av Epiduo 0,3% / 2,5% gel kan leda till svår irritation. Vid sådan irritation ska användningen avbrytas till dess att huden har återhämtat sig.

Vid oavsiktlig förtäring ska lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, ATC-kod: D10AD53

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Epiduo 0,3% / 2,5% gel kombinerar två aktiva substanser med olika men kompletterande verkningsmekanismer.

- **Adapalen:** Adapalen är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoidliknande aktivitet. Studier av den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalen påverkar patologin vid acne vulgaris: det är en potent modulerare av celldifferentiering och keratinisering och har antiinflammatoriska egenskaper. Mekaniskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinisyreceptorer. 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 (icke riktade) svaren hos humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro*-försöksmodeller; det hämmar också metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. Studier *in vitro* har visat hämning av AP-1-faktorer och hämning av uttrycket av toll-liknande receptorer 2. Denna profil tyder på att adapalen minskar den cellmedierade inflammatoriska komponenten vid akne.
- **Bensoylperoxid:** Bensoylperoxid har visats ha antibakteriell aktivitet, i synnerhet mot *Cutibacterium acnes*, som finns i onormalt stora mängder i den akneangripna hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxids verkningsmekanism har förklarats med dess kraftigt lipofila aktivitet, som möjliggör penetrering genom epidermis in i bakteriernas och keratinocytens cellmembran i hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxid är känd som ett mycket effektivt bredspektrumantibakteriellt medel i behandlingen av acne vulgaris. Den har visats ha en bakteriedödande effekt genom att alstra fria radikaler som oxiderar proteiner och andra viktiga cellkomponenter i bakterieväggen. Den minsta hämmande koncentrationen av bensoylperoxid är

bakteriedödande och har visat effekt på antibiotikakänsliga och antibiotikaresistenta stammar av *C. acnes*. Dessutom har bensoylperoxid visat avfjällande och keratolytisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten för Epiduo 0,3% / 2,5% gel applicerat en gång dagligen för behandling av acne vulgaris utvärderades i en 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, klinisk multicenterstudie som jämförde Epiduo 0,3% / 2,5% gel med gelvehikeln hos 503 patienter med akne. I denna studie behandlades 217 patienter med Epiduo 0,3% / 2,5% gel, 217 patienter med adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% gel och 69 patienter med vehikelgelen.

Effektmått var:

- Framgångsfrekvensen definierad som procentandelen patienter som bedömdes vara "helt fria" eller "nästan helt fria" från akne vecka 12 med en minst tvågradig förbättring baserat på Investigator's Global Assessment (IGA). IGA-poängen "helt fri" motsvarade aknefri hud utan inflammatoriska eller icke-inflammatoriska lesioner. IGA-poängen "nästan helt fri" motsvarade några få spridda komedoner och några få små papler.
- Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen till vecka 12 av antalet inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner.

Vid baslinjen bedömdes 50% av de rekryterade patienterna ha "måttlig" akne (IGA=3) och 50% bedömdes ha "svår" akne (IGA=4). I den totala studiepopulationen var upp till 2 noduli tillåtna. Vad gäller antalet lesioner hade försökspersonerna i genomsnitt 98 lesioner totalt (intervall: 51-226), varav det genomsnittliga antalet inflammatoriska lesioner var 38 (intervall: 20-99) och det genomsnittliga antalet icke-inflammatoriska lesioner var 60 (intervall: 30-149). Patienternas ålder varierade mellan 12 och 57 år (genomsnittlig ålder: 19,6 år) och 273 (54,3%) patienter var 12-17 år. Ungefär lika många män (47,7%) som kvinnor (52,3%) rekryterades.

Av patienterna med svår akne i denna pivotala studie hade 55,2% akne på bålen. Patienterna behandlade ansiktet och andra akneangripna områden på bålen efter behov en gång dagligen, på kvällen.

Statistiska analyser utfördes för att jämföra och tolka studieresultaten stegvis:

- Epiduo 0,3% / 2,5% gel jämfört med vehikelgel i den totala populationen av patienter med måttlig till svår akne (IGA=3 och IGA=4).
- Epiduo 0,3% / 2,5% gel jämfört med vehikelgel i delgruppen av patienter med svår akne (IGA=4).

Effektresultaten i den totala populationen med måttlig och svår akne redovisas i tabell 2.

Tabell 2: Klinisk effekt i den totala populationen: patienter med måttlig till svår acne vulgaris vid vecka 12 (IGA=3 och IGA=4, MI, ITT-population)

Effektparametrar	Epiduo 0,3% / 2,5% gel (N=217)	Adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% gel (N=217) ^a	Vehikelgel (N=69)
Framgångsfrekvens (minst 2-gradig förbättring och IGA "helt fri" eller "nästan helt fri")	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Förändring av inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Förändring av icke-inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= Multipel imputation; ITT= Intent-to-treat

a) Denna studie var inte utformad för och hade inte statistisk kraft nog för en formell jämförelse mellan effekten av Epiduo 0,3% / 2,5% gel och den lägre styrkan adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% eller för jämförelse mellan adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% och vehikelgelen

b) $p < 0,001$ mot vehikel

Resultaten av primära effektanalyser i populationen med svår akne redovisas i tabell 3.

Tabell 3: Klinisk effekt hos patienter med svår acne vulgaris (IGA=4, MI, ITT-population)

Effektparametrar	Epiduo 0,3% / 2,5% gel (N=106)	Adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% gel (N=112)	Vehikelgel (N=34)
Framgångsfrekvens (minst 2-gradig förbättring och IGA "helt fri" eller "nästan helt fri")	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Förändring av inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Förändring av icke-inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Multipel imputation; ITT= Intent-to-treat

a) $p = 0,029$ mot vehikel

b) $p < 0,001$ mot vehikel

Adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% gel ingick som referensbehandling i studien. Hos försökspersoner som bedömdes ha "måttlig" akne (IGA grad 3) visade Epiduo 0,3% / 2,5% gel ingen effektfördel jämfört med referensbehandlingen. I analysen av försökspersoner som bedömdes ha "svår" akne (IGA grad 4) hade Epiduo 0,3% / 2,5% gel större effekt än vehikeln, med en behandlingsskillnad på 20,1% (31,9% mot 11,8%; 95% CI [6,0%, 34,2%], $p = 0,029$), medan referensbehandlingen inte hade det (behandlingsskillnad mot vehikeln på 8,8%).

Effekten av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel på aknerelaterad ärrbildning undersöktes i OSCAR-studien. Detta var en randomiserad, prövarblindad, vehikelkontrollerad multicenterprövning, i vilken varje individ utgjorde sin egen kontroll (höger ansiktshalva jämfördes med vänster ansiktshalva) och som undersökte män och kvinnor mellan 16 och 35 år (n = 67) med måttlig till svår akne i ansiktet och i genomsnitt 40 aknelesioner (18 inflammatoriska lesioner, 22 icke-inflammatoriska lesioner) på varje sida. Den absoluta majoriteten av försökspersonerna hade en utbredd, måttlig akne (93 %). Båda ansiktshalvorna var ungefär lika angripna av aknelesioner, med i snitt 12 akneärr på var sida av vilka de flesta var 2–4 mm. Majoriteten av försökspersonerna hade en utbredd lindrig (63 %) ärrbildning och omkring 30 % uppvisade måttlig ärrbildning.

Män och kvinnor från 16 till och med 35 år med hudtyp I till IV enligt Fitzpatrick-skalan inkluderades som försökspersoner i denna studie.

I försöksgruppen var de flesta kvinnor (65,7 %) och de flesta kategoriserades som vita (86,6 %) och övriga som asiater (13,4 %). Etnicitetsdata samlades inte in. De vanligaste hudtyperna var II (47,8 %) och III (34,4 %). 13,4 % av försökspersonerna hade hudtyp IV och 4,5 % hade hudtyp I.

Alla lämpliga försökspersoner randomiserades till att få Epiduo 0,3 % / 2,5 % på en ansiktshalva och vehikelgel på den andra, en gång dagligen på kvällen i 24 veckor. Det primära effektmåttet var antalet atrofiska akneärr per ansiktshalva efter 24 veckor.

Analysen av det primära effektmåttet visade att läkemedelsbehandlingen minskade det totala antalet akneärr (se tabell 4).

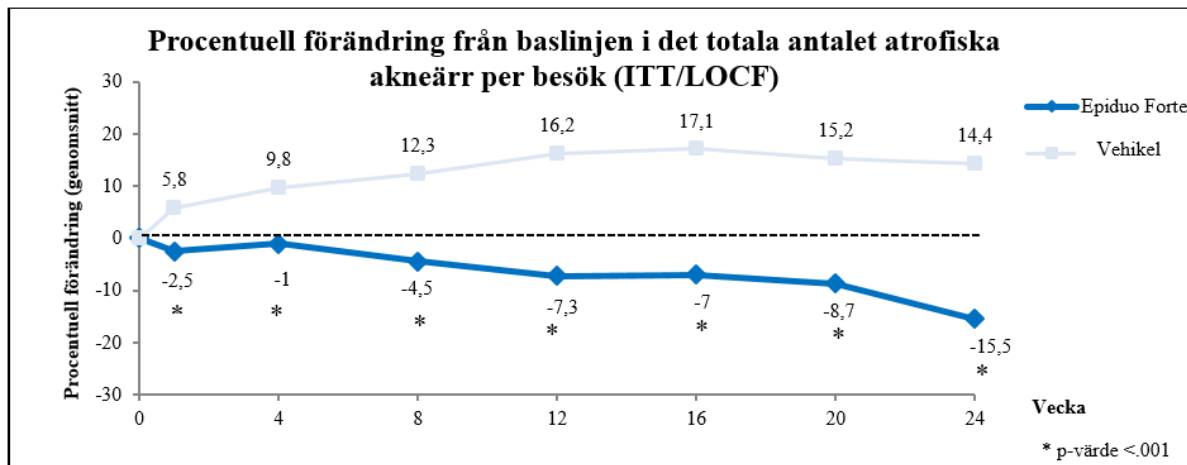
Tabell 4: Totalt antal akne ärr (ITT/LOCF)

Totalt antal akne ärr (ITT/LOCF)	Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel	Bärargel	Behandlingsskillnad	Statistiska resultat
Genomsnitt ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p < 0,0001
Median	8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0, 12,0)	(8,0, 19,0)	(-7,0, 0,0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel minskade främst ärr 2–4 mm (genomsnitt för Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel 9,0 ± 5,4; genomsnitt för vehikelgel 12,1 ± 7,0; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med bärare -3,1 ± 4,1), medan minskningen för ärr > 4 mm var mindre (genomsnitt för Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel 0,6 ± 0,8; genomsnitt för vehikelgel 1,2 ± 1,9; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med bärare -0,6 ± 1,5).

Figur 1 visar den procentuella förändringen av det totala antalet atrofiska ärr per besök på ansiktshalvorna som fått Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel respektive vehikel.

Figur 1



*nominellt p-värde, ej justerat för multipel testning

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

En farmakokinetisk studie utfördes med Epiduo 0,3% / 2,5% gel på 26 vuxna och tonåriga försökspersoner (i åldern 12–33 år) med svår acne vulgaris. Försökspersonerna behandlades med Epiduo 0,3% / 2,5% gel i ett tunt lager på ansiktet, axlarna, övre delen av bröstet och övre delen av ryggen. I genomsnitt applicerades 2,3 gram/dag (intervall: 1,6-3,1 gram/dag) en gång dagligen på alla potentiellt angripna områden under en 4-veckorsperiod. Efter 4 veckors behandling hade 16 försökspersoner (62%) kvantifierbara plasmakoncentrationer av adapalen över gränsen för kvantifierbarhet (LOQ 0,1 ng/ml), med ett genomsnittlig C_{max} på $0,16 \pm 0,08$ ng/ml och ett genomsnittligt AUC_{0-24h} på $2,49 \pm 1,21$ ng.tim/ml. Hos den mest exponerade försökspersonen låg C_{max} på 0,35 ng/ml och AUC_{0-24h} på 6,41 ng.tim/ml för adapalen.

Farmakokinetiska studier utförda med både Epiduo gel och Epiduo 0,3% / 2,5% gel har visat att den transdermala absorptionen av adapalen inte påverkas av bensoylperoxid.

Den perkutana penetreringen av bensoylperoxid är låg och vid applicering på huden metaboliseras den fullständigt till bensoesyra som elimineras snabbt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Djurstudier utförda med Epiduo eller Epiduo 0,3% / 2,5% gel inkluderade lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på rått, hund och/eller minigris i upp till 13 veckor och visade lokal irritation och en potential för sensibilisering, såsom förväntas för en kombinationsprodukt innehållande bensoylperoxid. Systemisk exponering för adapalen efter upprepad dermal applicering med den fasta kombinationsprodukten är mycket liten hos djur, vilket överensstämmer med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid omvandlas snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och

efter absorption elimineras den via urinen, med begränsad systemisk exponering.

Reproduktionstoxicitet för adapalen testades vid oral administrering till råttor 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.

Miljöriskbedömning

Studier för miljöriskbedömning har visat att adapalen har potential att vara mycket persistent och toxiskt för miljön (se avsnitt 6.6)

Studier för miljöriskbedömning har visat att adapalen kan utgöra en risk för den akvatiska miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Dokusatnatrium

Glycerol

Poloxamer

Propylenglykol (E1520)

Simulgel 600 PHA (sampolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetyltaurat, isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epiduo 0,3% / 2,5% gel säljs i två typer av förpackningar:

Tub:

2 g och 5 g plasttuber med cylinder av högdensitetspolyeten och överdel i högdensitetspolyeten, med en skruvkork av polypropen.

Flerdosbehållare med luftfri pump:

15 g, 30 g, 45 g och 60 g flerdosbehållare med luftfri pump och snäpplock, tillverkad av polypropen och högdensitetspolyeten eller polypropen, högdensitetspolyeten och polyeten med mycket låg densitet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33715

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

18.11.2016/21.9.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.03.2023