

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 gram gel inneholder:

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

benzoylperoksid, vandig, tilsvarende 25 mg (2,5 % w/w) vannfri benzoylperoksid.

Hjelpestoff med kjent effekt: propylenglykol (E1520) 40 mg/g (4,0 %).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Hvit til svakt gul, ugjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel er indisert for kutan behandling av *Acne vulgaris* ved tilstedeværelse av komedoner, tallrike papler og pustler (se pkt. 4.2 og 5.1).

Epiduo 0,3% / 2,5% gel er indisert til voksne og ungdom fra 12 år og oppover.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel påføres om kvelden én gang daglig på ren og tørr hud på hele det akneangrepne området i ansiktet og på overkroppen.

Varigheten av behandlingen bør bestemmes av legen på bakgrunn av total klinisk tilstand og terapeutisk respons på behandlingen. Tidlige kliniske tegn på bedring sees normalt etter 1 til 4 ukers behandling. Dersom det ikke blir observert noen bedring etter 4-8 ukers behandling, skal fordelene ved fortsatt behandling vurderes på nytt.

En lavere styrke av Epiduo er tilgjengelig (Epiduo 0,1 % / 2,5 % gel), og denne konsentrasjonen bør vurderes hos pasienter med moderat akne vulgaris (se pkt. 5.1).

Når hele ansiktet er rammet med tallrike papulopustler, ble det observert økt klinisk effekt hos personer behandlet med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel sammenlignet med referansebehandlingen (Epiduo 0,1 % / 2,5 % gel). Legene kan velge mellom de to konsentrasjonene basert på den aktuelle pasientens kliniske tilstand og alvorlighetsgrad.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hos geriatriske pasienter i alderen 65 år og oppover har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hos barn under 12 år har ikke blitt studert.

Administrasjonsmåte

Kun til kutan bruk.

Påfør et tynt lag Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel på de berørte områdene i ansiktet og/eller på overkroppen én gang daglig etter vask. Bruk en mengde på størrelse med en ert til hver del av ansiktet (f.eks. panne, hake, hvert av kinnene), og unngå øyne og lepper (se pkt. 4.4).

Pasientene skal informeres om å vaske hendene etter påføring av legemidlet.

Kosmetikk kan påføres etter at legemidlet har tørket.

Hvis irritasjon oppstår bør pasienten anbefales å bruke ikke-komedogene fuktighetskremer, bruke legemidlet sjeldnere (f. eks. annenhver dag), stoppe bruken midlertidig eller avbryte behandlingen helt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel skal ikke påføres på skadet hud, enten sprukket (kutt eller skrubbsår), solbrent eller eksematøs hud.

Legemidlet bør ikke komme i kontakt med øyne, lepper, munn, nesebor eller slimhinner. Dersom legemidlet kommer i øynene, skyll umiddelbart med lunkent vann.

Dersom det forekommer en reaksjon som tyder på overfølsomhet overfor en av komponentene i formuleringen, bør behandlingen med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel avbrytes.

Overdreven eksponering for sollys eller UV-stråling bør unngås.

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel bør ikke komme i kontakt med farget materiale, inkludert hår og fargede tekstiler, fordi dette kan medføre bleking og misfarging.

Dette legemidlet inneholder 40 mg propylenglykol (E1520) i hvert gram tilsvarende 4 % w/w.

Effekt og sikkerhet av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hos pasienter med alvorlig nodulær eller dyp nodulocystisk akne har ikke blitt studert. Ettersom pasienter med alvorlig nodulær / nodulocystisk akne har forhøyet risiko for permanente arr sekundært til aknelesjoner, er bruk av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel ikke anbefalt hos disse pasientene på grunn av risiko for utilstrekkelig terapeutisk respons.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke gjennomført noen interaksjonsstudier med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel.

Ut fra tidligere erfaring med adapalen og benzoylperoksid er det ingen kjente interaksjoner med andre legemidler som kan bli brukt på huden samtidig med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel. Imidlertid bør ikke

andre retinoider, benzoylperoksid eller legemidler med en tilsvarende virkningsmekanisme brukes samtidig. Forsiktighet bør utvises ved bruk av kosmetikk med peelende, irriterende eller uttørkende effekt, da de kan medføre en additiv, irriterende effekt med legemidlet.

Absorpsjonen av adapalen gjennom huden er lav (se pkt. 5.2), og interaksjon med legemidler gitt systemisk er derfor lite sannsynlig.

Perkutan penetrering av benzoylperoksid i huden er lav, og virkestoffet metaboliseres fullstendig til benzosyre, som elimineres hurtig. Det er derfor lite sannsynlig at en potensiell interaksjon mellom benzosyre og legemidler gitt systemisk forekommer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Oralt administrerte retinoider har vært forbundet med medfødte misdannelser. Når det brukes i forskrevne doser antas det at topikalt administrerte retinoider medfører lav systemisk eksponering på grunn av minimal hudabsorpsjon. Det kan imidlertid være individuelle faktorer (f.eks. skadet hudbarriere, overdreven bruk) som bidrar til økt systemisk eksponering.

Graviditet

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel er kontraindisert (se pkt. 4.3) undergraviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide.

Det finnes ingen eller begrensede data fra topikal bruk av adapalen hos gravide kvinner. Dyrestudier der legemiddelet ble gitt oralt, har vist reproduksjonstoksisitet ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Klinisk erfaring med lokal bruk av adapalen og benzoylperoksid hos gravide er begrenset.

Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, bør behandlingen seponeres.

Amming

Ingen studier på overføring til melk hos dyr eller mennesker har blitt utført etter kutan applikasjon av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel. Tilgjengelige farmakokinetiske data hos rotter har vist at adapalen utskilles i melk etter peroral eller intravenøs administrasjon av adapalen.

En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Det må besluttet om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel skal seponeres/avstås fra ut fra en vurdering av fordelene av amming for barnet opp mot fordelene av behandling for moren.

For å unngå at barnet eksponeres, skal påføring av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel på brystet unngås ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført noen fertilitetsstudier med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel på mennesker. I reproduksjonsstudier ble det imidlertid ikke funnet noen effekter av adapalen eller benzoylperoksid på fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Omkring 10 % av pasientene kan forvente å oppleve hudrelaterte bivirkninger. Behandlingsrelaterte bivirkninger som typisk er forbundet med bruk av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel omfatter milde til moderate reaksjoner på påføringsstedet, slik som hudirritasjon som i hovedsak kjennetegnes av flassing, tørrhet, erytem og brennende/stikkende følelse. Det anbefales å bruke en fuktighetskrem, midlertidig redusere påføringsfrekvensen til annenhver dag, eller avbryte bruken midlertidig inntil påføring én gang daglig kan gjenopptas. Disse reaksjonene oppstår gjerne tidlig i behandlingen og avtar vanligvis over tid.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er klassifisert etter organsystem og hyppighet med bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data) og ble rapportert med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel i en vehikkelkontrollert klinisk fase 3-studie (se tabell 1).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Erytem på øyelokket
	Ikke kjent*	Øyelokksødem
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent*	Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Parestesi (prikking på påføringsstedet)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent*	Stramhet i halsen, dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Atopisk dermatitt, eksem, brennende følelse i huden, hudirritasjon
	Mindre vanlige	Tørr hud, pruritus, utslett
	Ikke kjent*	Allergisk kontaktdermatitt, hevelse i ansiktet, smerter i huden (stikkende smerte) og blemmer (vesikler), misfarging av huden (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urticaria, brannsåre på påføringsstedet**

*Overvåkningsdata etter markedsføring rapportert etter global markedsføring av Epiduo 0,1 % / 2,5 % gel, fra en pasientgruppe av ukjent størrelse

**De fleste tilfeller av "brannsåre på påføringsstedet" var overflatiske brannsåre, men det er rapportert om tilfeller av annengradsforbrenning eller alvorlig forbrenning.

Hudrelaterte bivirkninger forekom hyppigere med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel enn med Epiduo gel (adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 %) sammenlignet med vehikkel. I den pivotale studien (se pkt. 5.1) hadde 9,2 % av forsøkspersonene i den kombinerte pasientgruppen som fikk behandling med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hudrelaterte bivirkninger og 3,7 % i pasientgruppen som ble behandlet med Epiduo gel sammenlignet med gruppen som fikk vehikkelgel (2,9 %).

I tillegg til noen av de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert med Epiduo gel (adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 %), den tidligere godkjente faste kombinasjonen av adapalen og benzoylperoksid:

- Kliniske forsøk:

Andre bivirkninger rapportert i kliniske studier med Epiduo gel er irritativ kontaktdermatitt (vanlig) og solbrenthet (mindre vanlig).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel er kun til kutan bruk én gang daglig. Overdreven bruk av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel kan forårsake kraftig irritasjon. Dersom dette skjer, skal bruken avsluttes og man skal vente til huden er leget.

Dersom inntak skjer ved et uhell, bør hensiktsmessige symptomatiske tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot akne til lokal bruk, ATC-kode: D10AD53

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel kombinerer to virkestoffer som virker gjennom ulike, men komplementære virkningsmekanismer.

- **Adapalen:** Adapalen er et kjemisk stabilt derivat av naftalenkarboksylsyre med retinoid-lignende aktivitet. Studier av biokjemisk og farmakologisk profil har vist at adapalen virker i patologien til *Acne vulgaris*: den er en potent modulator av cellulær differensiering og keratinisering, og den har antiinflammatoriske egenskaper. Mekanistisk binder adapalen seg til spesifikke retinoidsyre-kjernereseptorer. Tilgjengelige data antyder at adapalen gitt topikalt, normaliserer differensieringen av follikulære epitelceller og medfører en redusert mikrokomedondannelse. Adapalen hemmer kjemotaktisk (retningsbestemt) og kjemokinetisk (tilfeldig) respons av humane polymorfnukleære leukocytter i *in vitro*-modeller. Den hemmer også metabolismen av arakidonsyre til inflammatoriske mediatorer. *In vitro*-studier har vist hemming av AP-1-faktorer og hemmet uttrykk av "toll like" reseptor 2. Denne profilen antyder at den cellemediert inflammatoriske komponenten ved akne reduseres av adapalen.
- **Benzoylperoksid:** Benzoylperoksid har vist seg å ha antimikrobiell aktivitet, særlig mot *Cutibacterium acnes*, som er til stede i unormale mengder i den aknepåvirkede pilosebakøse delen. Virkningsmekanismen til benzoylperoksid forklares ved dens svært lipofile aktivitet, som gjør at den penetrerer gjennom epidermis og inn i cellemembranene i bakterier og keratinocytter i den pilosebakøse enheten. Benzoylperoksid er kjent som et svært effektivt bredspektret antibakterielt middel i behandlingen av *acne vulgaris*. Den har vist baktericid effekt ved å generere frie radikaler som oksiderer proteiner og andre essensielle cellekomponenter i bakterieveggen. Den minste hemmende konsentrasjonen av benzoylperoksid er baktericid har vist effekt på antibiotika-sensitive og antibiotika-resistente stammer av *C. acnes*. I tillegg har benzoylperoksid vist eksfoliativ og keratolytisk aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel påført én gang daglig for behandling av *acne vulgaris* ble vist i en 12-ukers, multisenter, randomisert, dobbeltblind, kontrollert klinisk studie, som sammenlignet Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel med gelbasen alene hos 503 aknepasienter. I denne studien ble 217 pasienter behandlet med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel, 217 pasienter med adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 % gel og 69 pasienter med vehikkelgelen.

Effektkriteriene var:

- Suksessrate, definert som prosent av pasientene klassifisert som "fri" eller "nesten fri" ved uke 12 med minst to-graders forbedring basert på Investigator's Global Assessment (IGA). En IGA-gradering på "fri" tilsvarte hud fri fra inflammatoriske eller ikke-inflammatoriske lesjoner. En IGA-gradering på "nesten fri" tilsvarte noen få spredte komedoner og noen få små papler.
- Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i uke 12 i antallet av både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske lesjoner.

Ved baseline hadde 50 % av de deltagende pasientene akne i en alvorlighetsgrad vurdert som “moderat” (IGA = 3) og 50 % hadde graden “alvorlig” (IGA = 4). I den totale studiepopulasjonen ble det tillatt opptil to noduler. Når det gjelder antall lesjoner, hadde pasientene i gjennomsnitt 98 lesjoner (område: 51–226), der gjennomsnittlig antall inflammatoriske lesjoner var 38 (område: 20–99) og gjennomsnittlig antall ikke-inflammatoriske lesjoner var 60 (område: 30–149). Pasientenes alder var fra 12 til 57 år (gjennomsnittsalder: 19,6 år), med 273 (54,3 %) pasienter i alderen 12 til 17 år. Likt antall menn (47,7 %) og kvinner (52,3 %) ble inkludert.

I denne pivotale studien hadde 55,2 % av pasientene i det alvorlige sjiktet trunkal akne. Pasientene behandlet ansiktet og andre akneaffiserte områder på overkroppen etter behov én gang daglig om kvelden.

Statistiske analyser ble gjennomført for å sammenligne og tolke studieresultatene på en trinnvis måte:

- Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel versus vehikkelgel i den samlede pasientpopulasjonen med moderat og alvorlig akne (IGA = 3 og IGA = 4).
- Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel versus vehikkelgel i undergruppen av pasienter med alvorlig akne (IGA = 4).

Effektresultatene er vist i tabell 2 for de sammenslåtte populasjonene med moderat og alvorlig akne.

Tabell 2: Klinisk effekt i den samlede populasjonen: pasienter med moderat og alvorlig akne vulgaris i uke 12 (kombinert IGA = 3 og 4, MI, ITT-populasjon)

Effektparametere	Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel (N = 217)	Adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 % gel (N = 217) ^a	Vehikkelgel (N=69)
Suksessrate (minimum 2-graders forbedring og IGA “fri” eller “nesten fri”)	33,7 % ^b	27,3 %	11,0 %
Endring i inflammatoriske lesjoner, Gjennomsnittlig absolutt reduksjon (prosent)	27,8 ^b (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Endring i ikke-inflammatoriske lesjoner, Gjennomsnittlig absolutt reduksjon (prosent)	40,5 ^b (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI = Multipl imputasjon; ITT = Intent-to-treat

a) Denne studien var ikke designet og hadde ikke tilstrekkelig styrke til å gi en formell sammenligning av effekten av Epiduo 0,3 % / 2,5 % og den lavere styrken med adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 %, og heller ikke til å sammenligne den lavere styrken med adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 % med vehikkelgelen

b) $p < 0,001$ vs. vehikkel

Resultatene av de primære effektanalysene i populasjonen med alvorlig akne er vist i tabell 3.

Tabell 3: Klinisk effekt hos pasienter med alvorlig acne vulgaris (IGA = 4, MI, ITT-populasjon)

Effektparametere	Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel (N = 106)	Adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 % gel (N = 112)	Vehikkelgel (N = 34)
Suksessrate (minimum 2-graders forbedring og IGA “fri” eller “nesten fri”)	31,9 % ^a	20,5 %	11,8 %
Endring i inflammatoriske lesjoner, Gjennomsnittlig absolutt reduksjon (prosent)	37,3 ^b (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Endring i ikke- inflammatoriske lesjoner, Gjennomsnittlig absolutt reduksjon (prosent)	46,3 ^b (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI = Multippel imputasjon; ITT = Intent-to-treat

a) p = 0,029 vs. vehikkel

b) p < 0,001 vs. vehikkel

Adapalen 0,1 % / benzoylperoksid 2,5 % gel ble inkludert i denne studien som referansebehandling. Hos forsøkspersoner gradert som "moderate" (IGA-grad 3) hadde Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel ingen effektfordel sammenlignet med referansebehandlingen. I analysen hos forsøkspersoner gradert som “alvorlige” (IGA-grad 4) hadde Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel høyere effekt sammenlignet med vehikkelen, med en behandlingsdifferanse på 20,1 % (31,9 % vs. 11,8 %; 95 % KI: [6,0 %, 34,2 %], p = 0,029), mens referansebehandlingen ikke hadde dette (behandlingsdifferanse vs. vehikkel 8,8 %).

Effekten av Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel på aknearr ble undersøkt i OSCAR-studien. Dette var en randomisert, utprøverblindet, vehikkelkontrollert multisenterstudie med bruk av intra-individuell sammenligning (høyre ansiktshalvdel vs. venstre ansiktshalvdel) som undersøkte mannlige og kvinnelige forsøkspersoner i alderen 16 til 35 år (n = 67) med moderat til alvorlig acne vulgaris i ansiktet, med i gjennomsnitt 40 aknelesjoner (18 inflammatoriske lesjoner, 22 ikke-inflammatoriske lesjoner) på hver side. Den store majoriteten av forsøkspersonene hadde global akne av moderat alvorlighetsgrad (93 %). Begge sider var velbalansert med hensyn til aknelesjoner, alvorlighetsgraden av aknearene var 12 arr på hver side, med en overvekt av arr på 2–4 mm. Majoriteten av forsøkspersonene hadde en globalt mild (63 %) alvorlighetsgrad av arr, og omkring 30 % hadde moderat alvorlighetsgrad.

Mannlige og kvinnelige forsøkspersoner i alderen fra og med 16 til og med 35 år, med hudfototype I til IV på Fitzpatrick's skala, ble inkludert i studien.

Den inkluderte populasjonen var hovedsakelig kvinner (65,7 %), og de fleste forsøkspersonene ble kategorisert som av hovedsakelig hvit avstamning (86,6 %) og resten asiatiske (13,4 %), etnisitet ble ikke registrert. De vanligste hudfototypene var II (47,8 %) og III (34,3 %), og resten var IV (13,4 %) og I (4,5 %).

Alle kvalifiserte forsøkspersoner ble randomisert til å motta Epiduo 0,3 % / 2,5 % på den ene halvdel av ansiktet og vehikkelgel på den andre, én gang daglig om kvelden, i 24 uker. Det primære effektendepunktet var antall atrofiske aknearr per ansiktshalvdel i uke 24.

Analysen av det primære endepunktet viste at legemiddelbehandling reduserte det totale antallet aknearr (se tabell 4).

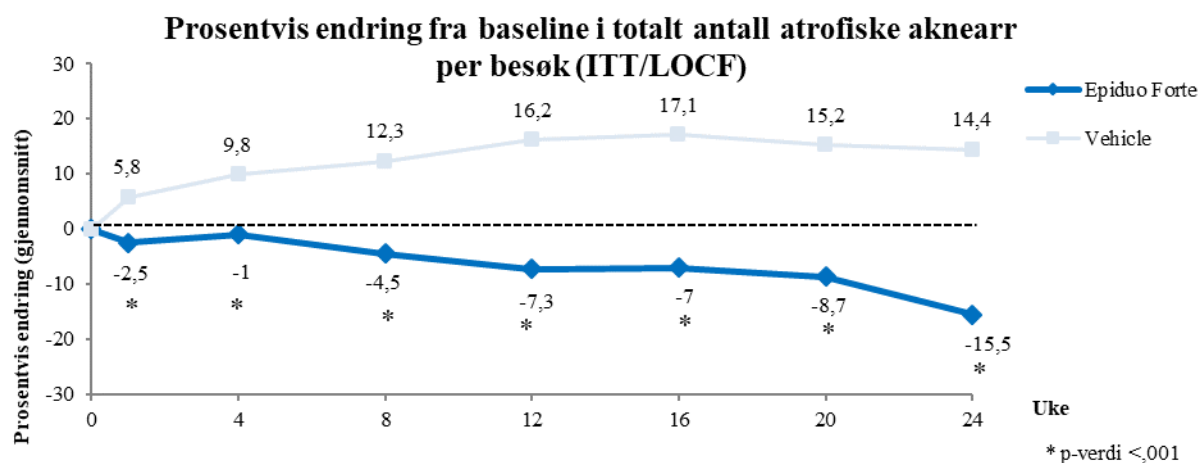
Tabell 4: Totale aknearr (ITT/LOCF)

Totale aknearr (ITT/LOCF)	Epiduo 0,3 %, 2,5 %	Vehikkelgel	Differanse	Statistisk resultat
Gjennomsnittlig $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 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., Maks.)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel reduserte primært arr i størrelsen 2–4 mm (gjennomsnitt Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel 9,0 $\pm$ 5,4; gjennomsnitt vehikkelgel 12,1 $\pm$ 7,0; gjennomsnittlig differanse vs. vehikkel -3,1 $\pm$ 4,1), mens reduksjonen av arr > 4 mm var mindre (gjennomsnitt Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel 0,6 $\pm$ 0,8; gjennomsnitt vehikkelgel 1,2 $\pm$ 1,9; gjennomsnittlig differanse vs. vehikkel -0,6 $\pm$ 1,5).

Figur 1 viser den prosentvise endringen i totale atrofiske arr per besøk for ansiktshalvdelene med henholdsvis Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel og vehikkel.

Figur 1



* nominell p-verdi, ikke justert for multippel testing.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

En farmakokinetisk studie ble gjennomført med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel hos 26 voksne og ungdommer (i alderen 12 til 33 år) med alvorlig acne vulgaris. Forsøkspersonene ble behandlet med påføring én gang daglig på alle potensielt affiserte områder i en periode på 4 uker med gjennomsnittlig 2,3 g/dag (område: 1,6–3,1 g/dag) Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel påført som et tynt lag på ansikt, skuldre, øvre del av bryst og øvre del av rygg. Etter 4 ukers behandling hadde 16 av forsøkspersonene (62 %) kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av adapalen som lå over grensen for kvantifisering (LOQ på 0,1 ng/ml), med en gjennomsnittlig C_{max} på 0,16 $\pm$ 0,08 ng/ml og en gjennomsnittlig AUC_{0-24h} på 2,49 $\pm$ 1,21 ng.t/ml. Den mest eksponerte forsøkspersonen hadde C_{max} - og AUC_{0-24h} -verdier på henholdsvis 0,35 ng/ml og 6,41 ng.t/ml for adapalen.

De farmakokinetiske studiene som er gjennomført med både Epiduo og Epiduo 0,3 % / 2,5 %-gelene har vist at den transdermale absorpsjonen av adapalen ikke påvirkes av benzoylperoksid.

Den perkutane penetreringen av benzoylperoksid er lav. Når den påføres huden omdannes den fullstendig til benzosyre som elimineres hurtig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fototoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksitetsstudier med adapalen har blitt utført med både oral og dermal administrering hos rotte og kanin. En teratogen effekt har blitt vist ved høy systemisk eksponering (orale doser fra 25 mg/kg/dag). Ved lavere eksponering (dermal dose på 6 mg/kg/dag) ble endringer i antall ribben eller ryggvirvler observert.

Dyrestudier utført med Epiduo eller med Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel inkluderte lokale toleransetester og dermale gjentatt dose-toksitetsstudier hos rotte, hund og/eller minigris i opptil 13 uker, og viste lokal irritasjon og potensial for sensitivisering. Dette er forventet for en kombinasjon som inneholder benzoylperoksid. Systemisk eksponering for adapalen etter gjentatt dermal applikasjon av den faste kombinasjonen i dyr er svært lav, i tråd med kliniske farmakokinetikkdata. Benzoylperoksid omdannes hurtig og fullstendig til benzosyre i huden og vil etter absorpsjon elimineres i urinen, med begrenset systemisk eksponering.

Reproduksjonstoksiteten for adapalen ble testet ved oral administrering hos rotter for fertilitet. Det var ingen effekt på reproduksjonsevnen og fertilitet, F1-kulloverlevelse, vekst og utvikling frem til avvenning samt påfølgende reproduksjonsevne etter behandling med adapalen peroralt i doser på opptil 20 mg/kg/dag.

En reproduksjons- og utviklingsstudie på toksisitet utført på rotter eksponerte grupper for orale doser med benzoylperoksid på opptil 1000 mg/kg/dag (5 ml/kg). Resultatene viser at benzoylperoksid ikke har teratogen effekt, eller påvirker reproduksjonsevnen ved doser på opptil 500 mg/kg/dag.

Evalueringsstudier av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)

Evalueringsstudier av miljørisiko har vist at adapalen potensielt kan være svært tungt nedbrytbart og giftig for miljøet (se pkt. 6.6).

Evalueringsstudier av miljørisiko har vist at adapalen kan utgjøre en risiko for akvatisk miljø.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glyserin
Poloksamer
Propylenglykol (E1520)
Simulgel 600 PHA (kopolymer av akrylamid og natriumakryloyldimetyltaurat, isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Epiduo 0,3 % / 2,5 % gel leveres i to typer emballasje:

Tube:

2 g og 5 g plasttuber med struktur av polyetylen med høy tetthet, med en tupp av polyetylen med høy tetthet og en polypropylen skrukork.

Flerdosebeholder med uventilert pumpe:

15 g, 30 g, 45 g og 60 g flerdosebeholder med uventilert pumpe og snap-on-hette, laget av polypropylen og polyetylen med høy tetthet eller polypropylen, polyetylen med høy tetthet og polyetylen med meget lav tetthet.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB
Seminariegtan 21
752 28 Uppsala
Sverige
Tel: +46 18 444 0330
E-post: nordic@galderma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10930

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

4. november 2016 / 21. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

04.05.2023