

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epiduo 0,1 % / 2,5 % gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g gel inneholder:

Adapalen 1 mg (0,1 % 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 veldig svakt gul, ugjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kutan behandling av *Acne vulgaris* ved tilstedeværelse av komedoner, papler og pustler (se pkt. 5.1).

Epiduo er beregnet til voksne, ungdom og barn fra 9 år og oppover.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Epiduo påføres hele det akneangrepne området en gang daglig, om kvelden. En tynn film med gel påføres med fingertuppene på ren og tørr hud. Unngå øyne og lepper (se pkt. 4.4).

Hvis irritasjon oppstår bør pasienten anbefales å bruke fuktighetskremer som ikke forårsaker komedoner, bruke legemiddelet sjeldnere (f. eks. hver annen dag), stoppe bruken midlertidig eller avbryte behandlingen helt.

Varigheten av behandlingen bør bestemmes av legen på bakgrunn av klinisk tilstand. Tidlige kliniske tegn på bedring sees ofte etter en til fire ukers behandling.

Sikkerhet og effekt av Epiduo har ikke blitt studert hos barn under 9 år.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Epiduo Gel skal ikke påføres skadet hud, enten ødelagt (kutt eller skrubbsår), eksematøs eller solbrent hud.

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

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

Dersom det forekommer en reaksjon som tyder på overfølsomhet overfor en av komponentene i formuleringen, bør behandlingen med Epiduo avbrytes.

Overdreven eksponering for sollys eller UV-stråling bør unngås.

Epiduo bør ikke komme i kontakt med farget materiale, inkludert hår og fargede tekstiler, fordi dette kan medføre bleking og misfarging.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Fra tidligere erfaring med adapalen og benzoylperoksid er det ingen kjente interaksjoner med andre legemidler som kan bli brukt på huden samtidig med Epiduo. Imidlertid bør ikke andre retinoider, benzoylperoksid eller legemidler med en tilsvarende virkningsmekanisme brukes samtidig. Forsiktighet bør utvises ved bruk av kosmetikk med hudavskallende, irriterende eller uttørkende effekt da de kan medføre en additiv, irriterende effekt med Epiduo.

Absorpsjon av adapalen gjennom huden er lav (se pkt. 5.2). Interaksjon med legemidler gitt systemisk er derfor lite sannsynlig.

Perkutan penetrering av benzoylperoksid i huden er lav. 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 grunnet minimal hudabsorpsjon. Det kan imidlertid være individuelle faktorer (f.eks. skadet hudbarriere, overdreven bruk) som bidrar til økt systemisk eksponering.

Graviditet

Epiduo er kontraindisert (se pkt. 4.3) ved graviditet 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 (adapalen / benzoylperoksid) Gel.

Det er ikke forventet noen effekt på diende spedbarn fordi systemisk eksponering for Epiduo hos en ammende kvinne er neglisjerbar. Epiduo kan brukes ved amming.

For å unngå at barnet eksponeres skal påføring av Epiduo på brystet unngås ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført noen fertilitetsstudier med Epiduo 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 eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Epiduo kan føre til følgende bivirkninger på applikasjonsstedet:

Organklassesystem (MedDRA)	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Øyelokksødem
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Anafylaktisk reaksjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Tetthet i svelg, dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	tørr hud, irritativ kontaktdermatitt, hudirritasjon, brennende følelse, erytem, avflassing av huden)
	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Pruritus, solbrenthet
	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Allergisk kontaktdermatitt, hevelse i ansikt, smerte i huden (stikkende smerte), blemmer (vesikler), misfarging av huden (hyperpigmentering eller

		hypopigmentering), urticaria, brannsåar på påføringsstedet**
--	--	--

* Overvåkningsdata etter markedsføring

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

Dersom hudirritasjon forekommer etter påføring av Epiduo er intensiteten ofte mild eller moderat med lokale symptomer (erytem, tørrhet, flassing, brennende følelse og smerte i huden (stikkende smerte)) som er kraftigst den første uken for senere å minske uten ytterligere behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Epiduo skal brukes på huden kun én gang daglig.

Dersom inntak skjer ved uhell bør hensiktsmessige symptomatiske tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot akne til lokal bruk, D10AD Retinoider til lokal behandling av akne;
ATC-kode: D10AD53

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Epiduo kombinerer to aktive substanser 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 til spesifikke retinoidsyre-kjernereseptorer. Tilgjengelige data antyder at adapalen gitt topikalt, normaliserer differensieringen av follikulære epitelceller som 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 cellemedierte inflammatoriske komponenten ved akne reduseres ved adapalen.
- **Benzoylperoksid:** Benzoylperoksid har vist seg å ha antimikrobiell aktivitet, særlig mot *Cutibacterium acnes*, som er til stede i unormale mengder i den aknepåvirkede pilosebakkøse 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 pilosebakkøse 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 av Epiduo hos pasienter i alderen 12 år og eldre

Sikkerhet og klinisk effekt av Epiduo påsmørt en gang daglig for behandling av acne vulgaris ble vist i to 12-ukers, multisenter, kontrollerte studier med lik design, som sammenlignet Epiduo med dens individuelle aktive komponenter, adapalen og benzoylperoksid, og gelbasen alene hos aknepasienter. Totalt ble 2185 pasienter inkludert i Studie 1 og Studie 2. Fordelingen av pasientene i de to studiene var omtrent 49 % menn og 51 % kvinner, 12 år eller eldre (gjennomsnittsalder var 18,3 år; intervall fra 12 – 50), som hadde 20 – 50 inflammatoriske lesjoner og 30 – 100 ikke-inflammatoriske lesjoner ved baseline. Pasientene behandlet ansikt og andre akneangrepne områder ved behov én gang daglig om kvelden.

Effektkriterier var:

1. Suksessrate, prosent av pasientene klassifisert som ”klar” og ”nesten klar” ved uke 12 basert på Investigator’s Global Assessment (IGA);
2. Endring og endring i prosent fra baseline ved uke 12 med hensyn på
 - Antall inflammatoriske lesjoner
 - Antall ikke-inflammatoriske lesjoner
 - Totalt antall lesjoner

Effektresultatene presenteres for hver studie i Tabell 1 og kombinert resultat i Tabell 2. I begge studier viste Epiduo seg å være mer effektiv sammenlignet med hver av komponentene og gelbasen alene. Totalt var netto effekt (aktiv minus gelbase) fra Epiduo større enn summen av netto effekter fra de enkelte komponentene. Dette indikerer en potensering av terapeutisk aktivitet fra disse substansene når de brukes som et sammensatt preparat. En tidlig behandlingseffekt av Epiduo var konsekvent observert i Studie 1 og Studie 2 for inflammatoriske lesjoner ved uke 1 av behandlingen. Ikke-inflammatoriske lesjoner (åpne og lukkede komedoner) svarte merkbart mellom den første og fjerde uke av behandling. Effekten på aknenoduler er ikke fastsatt.

Tabell 1 Klinisk effekt i to sammenlignende studier

Studie 1				
Studie 1 Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoylperoksid N=149	Adapalen N=148	Benzoyl- peroksid N=149	Gelbase N=71
Suksessrate (klar eller nesten klar)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p=0,008	23 (15,4 %) p=0,003	7 (9,9 %) p=0,002
Medianreduksjon (% reduksjon) i				
Antall inflammatoriske lesjoner	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Antall ikke-inflammatoriske lesjoner	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Totalt antall lesjoner	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 Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoylperoksid N=415	Adapalen N=420	Benzoyl- peroksid N=415	Gelbase N=418
Suksessrate (klar eller nesten klar)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p<0,001	92 (22,2 %) p=0,006	47 (11,3 %) p<0,001

Medianreduksjon (% reduksjon) i				
Antall inflammatoriske lesjoner	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Antall ikke-inflammatoriske lesjoner	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Totalt antall lesjoner	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 kombinerte sammenlignende studium

	Adapalen + Benzoylperoksid N=564	Adapalen N=568	Benzoyl-peroksid N=564	Gelbase N=489
Suksess rate (klar eller nesten klar)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Medianreduksjon (% reduksjon) i				
Antall inflammatoriske lesjoner	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Antall ikke-inflammatoriske lesjoner	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Totalt antall lesjoner	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinisk effekt av Epiduo hos barn 9 til 11 år

I løpet av en pediatrik klinisk studie ble 285 barn med acne vulgaris, alder 9-11 år (53 % av pasientene var 11 år, 33% var 10 år og 14% var 9 år) med verdi av 3 på IGA-skala (moderat) og med et minimum av 20 men ikke mer enn totalt 100 lesjoner (ikke-inflammatoriske lesjoner og/eller inflammatoriske) i ansiktet (herunder nesen) ved basline, behandlet med Epiduo Gel en gang daglig i 12 uker. Studien konkluderer at effekt- og sikkerhetsprofilene av Epiduo Gel ved behandlingen av ansiktsacne i disse spesifikke aldersgruppene er konsistente med resultater fra andre pivotale studier i pasienter med acne vulgaris i alderen 12 år og eldre som viser en signifikant effekt med en akseptabel toleranse. En vedvarende tidlig behandlingseffekt av Epiduo Gel sammenlignet med gelvehikkel var konsekvent observert for alle lesjoner (inflammatoriske, ikke-inflammatoriske, og totalt) ved uke 1 og fortsetter til uke 12.

Studie 3		
Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoylperoksid N=142	Gelvehikkel N=143
Suksessrate (klar eller nesten klar)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Medianreduksjon (% reduksjon) i		
Antall inflammatoriske lesjoner	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Antall ikke-inflammatoriske lesjoner	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Totalt antall lesjoner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til Epiduo likner den farmakokinetiske profilen til adapalen 0,1 % gel alene.

I en 30 dagers klinisk farmakokinetikkstudie, utført hos pasienter med akne, ble det testet enten med kombinasjons-gelen eller med adapalen 0,1 % med tilsvarende formulering under optimaliserte forhold (applikasjon av 2 g gel hver dag). Det var ikke mulig å kvantifisere adapalen i hovedandelen av plasmaprøvene (grense for kvantifisering 0,1 ng/ml). Lave nivåer av adapalen ($C_{\max}$ mellom 0,1 og 0,2 ng/ml) ble målt i to blodprøver tatt fra personer behandlet med Epiduo og i tre prøver fra personer behandlet med adapalen 0,1 % gel. Den høyeste adapalen AUC_{0-24h} målt i kombinasjonsgruppen var 1,99 ng.t/ml.

Disse resultatene er sammenlignbare med de fra tidligere kliniske farmakokinetikkstudier på ulike adapalen 0,1 % formuleringer der systemisk eksponering for adapalen konsekvent har vært lav.

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

Reproduksjonstoksitets studier 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, inkludert lokale toleransetester og dermale gjentatt dose toksisitetsstudier hos rotte, hund og minigris i opp til 13 uker viste lokal irritasjon og potensiale for sensitivisering. Dette er forventet for en kombinasjon som inneholder benzoylperoksid. Systemisk eksponering for adapalen etter gjentatt dermal applikasjon av kombinasjonen i dyr er veldig 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glycerol
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

Holdbarhet av Epiduo etter anbrudd er minst 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Epiduo er lagret i to typer container:

Tub:

5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g og 90 g hvite plasttuber med laminat- eller HDPE- struktur med en tupp av HDPE og en hvit polypropylen skrukork.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Flerdosebeholdere med uventilert pumpe:

15 g, 30 g, 45 g og 60 g hvit flerdosebeholdere med uventilert pumpe og snap på hetten, laget av polypropylen, polyetylen med lav tetthet og polyetylen med høy tetthet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 UppsalaSverige

Tel: ++46 18 444 0330, Fax: +46 18 444 0335

E-post: nordic@galderma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4606

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.02.2008/28.11.2012

10. OPPDATERINGSDATO

04.05.2023