

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epiduo 1 mg/25 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel conține:

Adapalena 1 mg (0,1% m/m)

Peroxid de benzoil hidric, echivalent cu 25 mg (2,5% m/m) peroxid de benzoil anhidru.

Excipient cu efect cunoscut: propilenglicol (E1520) 40 mg/g (4,0%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Un gel opac, de culoare albă până la galben foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul cutanat al *Acneei vulgaris* atunci când sunt prezente comedoane, papule și pustule (vezi pct. 5.1).

Epiduo este indicat pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 9 ani și peste.

4.2. Doze și mod de administrare

Epiduo trebuie aplicat pe toate zonele afectate de acnee, o dată pe zi, seara, pe pielea curată și uscată. O peliculă subțire de gel trebuie aplicată cu vârful degetelor, evitând ochii și buzele (vezi pct. 4.4).

În caz de apariție a iritației, pacientul trebuie instruit să aplice creme hidratante non-comedogene, să utilizeze medicamentul mai puțin frecvent (de exemplu, o dată la două zile), să suspende temporar utilizarea sau să întrerupă complet utilizarea.

Durata tratamentului trebuie stabilită de medic pe baza stării clinice. Primele semne clinice de ameliorare apar, de obicei, după 1 până la 4 săptămâni de tratament.

Siguranța și eficacitatea Epiduo nu au fost studiate la copiii sub vârsta de 9 ani.

4.3. Contraindicații

- Sarcină (vezi pct. 4.6)
- Femei care intenționează să rămână gravide (vezi pct. 4.6)

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Epiduo gel nu trebuie aplicat pe pielea afectată, fie cu leziuni (tăieturi sau abraziuni), eczeme sau cu arsuri provocate de soare.

Epiduo nu trebuie să intre în contact cu ochii, gura, nările sau mucoasele. În cazul în care medicamentul intră în ochi, aceștia trebuie spălați imediat cu apă caldă.

Acest medicament conține 40 mg propilenglicol (E1520) în fiecare gram, echivalent cu 4% m/m.

Dacă apare o reacție care sugerează sensibilitatea la orice component al formulei, utilizarea Epiduo trebuie întreruptă.

Trebuie evitată expunerea excesivă la soare sau radiații UV.

Epiduo nu trebuie să intre în contact cu materiale colorate, inclusiv păr și materiale vopsite, deoarece le poate albi și decolora.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Din experiența anterioară cu adapalena și peroxidul de benzoil, nu există interacțiuni cunoscute cu alte medicamente care ar putea fi utilizate cutanat și concomitent cu Epiduo. Cu toate acestea, alți retinoizi sau peroxidul de benzoil sau alte medicamente cu un mod similar de acțiune nu trebuie utilizate concomitent. Este necesară prudență în cazul în care se folosesc produse cosmetice cu efecte descuamante, iritante sau de uscure, deoarece acestea pot produce efecte iritante suplimentare față de cele induse de Epiduo.

Absorbția adapalenei prin pielea umană este scăzută (vezi pct. 5.2), și, prin urmare, interacțiunea cu medicamentele administrate sistemic este puțin probabilă.

Penetrarea percutanată a peroxidului de benzoil la nivelul pielii este scăzută și substanța medicamentoasă este complet metabolizată în acid benzoic, care este eliminat rapid. Prin urmare, interacțiunea posibilă a acidului benzoic cu medicamentele administrate sistemic este puțin probabil să apară.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Retinoizii administrați pe cale orală au fost asociați cu malformații congenitale. Atunci când se utilizează în acord cu informațiile de prescriere, se presupune că, în general, administrarea topică a retinoizilor induce o expunere sistemică redusă, determinată de absorbția dermică minimă. Cu toate acestea, pot exista factori individuali (de exemplu, barieră cutanată deteriorată, utilizare excesivă) care contribuie la o expunere sistemică crescută.

Sarcina

Epiduo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3), sau la femeile care intenționează să rămână gravide.

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea topică a adapalenei la femeile gravide.

Studiile la animale cu administrare pe cale orală au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la expunerea sistemică mare (vezi pct. 5.3).

Experiența clinică cu utilizare locală de adapalenă și peroxid de benzoil în timpul sarcinii este limitată.

Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce utilizează acest medicament, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu a fost realizat niciun studiu privind transferul în laptele uman sau la animale după aplicarea cutanată a Epiduo gel (adapalenă/peroxid de benzoil).

Nu se anticipează efecte asupra sugarului, deoarece expunerea sistemică la Epiduo a femeilor care alăptează este neglijabilă. Epiduo poate fi utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita expunerea prin contact a copilului, aplicarea Epiduo la nivelul pieptului trebuie evitată atunci când este utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la om cu Epiduo gel.

Cu toate acestea, în studiile de reproducere efectuate la șobolani nu au fost observate efecte ale adapalenei sau peroxidului de benzoil asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este relevant.

4.8. Reacții adverse

Epiduo poate provoca următoarele reacții adverse la locul de aplicare:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Edem palpebral
Sistem imunitar	Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Reacție anafilactică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Senzație de constricție la nivelul gâtului, dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$)	Xerodermie, dermatită de contact iritativă, iritații cutanate, senzație de arsură la nivelul pielii, eritem, exfoliere a pielii (descuamare)
	Mai puțin frecvente ($> 1 / 1000$ și $< 1 / 100$)	Prurit, arsuri solare

	Cu frecvență necunoscută*(care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Dermatită alergică de contact, tumefiere facială, dureri la nivelul pielii (durere de tip înțepătură), bășici (vezicule), modificare a culorii pielii (hiperpigmentare și hipopigmentare), urticarie, arsură la locul de aplicare**
--	---	---

* Date obținute din supravegherea după punerea pe piață

** Majoritatea cazurilor de “arsură la locul de aplicare” au fost arsuri superficiale, dar au fost raportate și cazuri cu arsură de gradul doi sau reacții severe de arsură.

Dacă iritarea pielii apare după aplicarea Epiduo, intensitatea este în general ușoară sau moderată, cu semne și simptome cu tolerabilitate locală (eritem, uscăciune, descuamare, arsură și dureri la nivelul pielii (durere de tip înțepătură), care ating nivelul maxim în timpul primei săptămâni și apoi se diminuează, spontan.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Web-site: www.anm.ro

Supradozaj

Epiduo este numai pentru administrare cutanată, o dată pe zi.

În caz de ingerare accidentală, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tratamentul acneei de uz topic, D10AD retinoizi de uz topic utilizați în acnee; codul ATC: D10AD53

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Epiduo combină două substanțe active, care acționează prin mecanisme diferite, dar complementare.

- **Adapalena:** Adapalena este un derivat chimic stabil al acidului naftoic, cu acțiune similară retinoidului. Studiile profilului biochimic și farmacologic au demonstrat că adapalena acționează în patologia *Acneei vulgaris*: este un modulator puternic al diferențierii și keratinizării celulare și are proprietăți anti-inflamatorii. Mecanicist, adapalena se leagă de receptorii specifici nucleari ai acidului retinoic. Dovezile actuale sugerează că adapalena utilizată topic normalizează diferențierea celulelor epiteliale foliculare, determinând reducerea formării de microcomedoane. Adapalena inhibă răspunsurile chemotactic (direcțional) și chemokinetice (aleatoriu) ale leucocitelor polimorfonucleare umane la modele de analiză *in vitro*; de asemenea, inhibă metabolismul acidului arahidonic la mediatorii inflamatori. Studiile *in vitro* au indicat inhibarea factorilor AP-1 și inhibarea expresiei receptorilor Toll-like 2. Acest profil sugerează că adapalena reduce componenta inflamatorie mediată celular a acneei.

- **Peroxidul de benzoil:** s-a demonstrat că peroxidul de benzoil are activitate antimicrobiană; în special împotriva *Cutibacterium acnes*, care este prezent în mod anormal în zonele pilosebacee afectate de acnee. Mecanismul de acțiune al peroxidului de benzoil a fost explicat prin activitatea sa puternic lipofilă, permițând pătrunderea acestuia prin epidermă în membranele celulelor bacteriene și keratinocitelor de la nivelul zonelor pilosebacee. Peroxidul de benzoil este recunoscut ca fiind un agent antibacterian cu spectru larg, foarte eficient în tratamentul *acneei vulgaris*. S-a demonstrat că exercită efect bactericid prin generarea de radicali liberi care oxidează proteinele și alte componente celulare esențiale din peretele bacterian. Concentrația minimă inhibitoare a peroxidului de benzoil este bactericidă și s-a demonstrat eficacitatea asupra tulpinilor de *C. acnes* sensibile și rezistente la antibiotice. În plus, s-a demonstrat acțiunea exfoliativă și keratolitică a peroxidului de benzoil.

Eficacitatea clinică a Epiduo la pacienții în vârstă de 12 ani și peste

Siguranța și eficacitatea Epiduo aplicat o dată pe zi pentru tratamentul *acneei vulgaris* au fost evaluate la pacienții cu acnee în două studii clinice controlate, multicentrice, cu durata de 12 săptămâni, cu protocol asemănător, care au comparat Epiduo cu substanțele active individuale din compoziția sa, adapalena și peroxid de benzoil, precum și cu vehiculul conținut în gel. Un total de 2185 pacienții au fost înrolați în Studiul 1 și Studiul 2. Distribuția pacienților în cele două studii a fost aproximativ 49% de sex masculin și 51% de sex feminin, cu vârsta de 12 ani sau peste (vârsta medie: 18,3 ani; interval 12-50), care prezentau la momentul inițial 20 până la 50 leziuni inflamatorii și 30 până la 100 leziuni non-inflamatorii. Pacienții au aplicat tratamentul la nivelul feței și altor zone afectate de acnee, după caz, o dată pe zi, seara.

Criteriile de eficacitate au fost:

- (1) Rata de succes, procentul de pacienți evaluați „Curat” și „Aproape curat” în săptămâna 12, pe baza Evaluării globale a investigatorilor (EGI);
- (2) Modificarea și modificarea procentuală de la momentul inițial în săptămâna 12
 - a numărului de leziuni inflamatorii
 - a numărului de leziuni non-inflamatorii
 - a numărului total de leziuni

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pentru fiecare studiu în Tabelul 1 și rezultatele combinate în Tabelul 2. S-a demonstrat că Epiduo este mai eficient în comparație cu substanțele active individuale din compoziția sa și cu vehiculul conținut în gel, în ambele studii. Per ansamblu, efectul benefic net (substanță activă minus vehicul) obținut prin administrarea Epiduo a fost mai mare decât suma beneficiilor nete obținute prin utilizarea componentelor individuale, indicând astfel potențarea acțiunii terapeutice a acestor substanțelor, atunci când sunt utilizate într-o combinație cu doză fixă. Un efect precoce al tratamentului cu Epiduo a fost observat în mod constant în Studiul 1 și Studiul 2 pentru leziunile inflamatorii în 1 săptămână de tratament. Leziunile non-inflamatorii (comedoanele deschise și închise) au prezentat răspuns considerabil între prima și cea de-a patra săptămână de tratament. Nu s-a stabilit beneficiul asupra nodulilor în acnee.

Tabelul 1 Eficacitatea clinică în două studii comparative

Studiul 1				
Studiul 1	Adapalena+BPO	Adapalena	BPO	Vehicul
Săptămâna 12 LOCF; ITT	N=149	N=148	N=149	N=71
Succes (Curat, Aproape curat)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Reducere mediană (% reducere) a				
Numărului de leziuni inflamatorii	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001

Numărului de leziuni non-inflamatorii	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Numărului total de leziuni	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Studiul 2				
Studiul 2 Săptămâna 12 LOCF; ITT	Adapalenă+BPO N=415	Adapalenă N=420	BPO N=415	Vehicul N=418
Succes (Curat, Aproape curat)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p = 0,006	47 (11,3%) p<0,001
Reducere mediană (% reducere) a				
Numărului de leziuni inflamatorii	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p = 0,068	10 (34,3%) p<0,001
Numărului de leziuni non-inflamatorii	24 (53,8%)	22 (49,1%) p = 0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Numărului total de leziuni	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabelul 2 Eficacitatea clinică în studiile comparative combinate

	Adapalenă+BPO N=564	Adapalenă N=568	BPO N=564	Vehiculul conținut în gel N=489
Succes (Curat, Aproape curat)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Reducere mediană (% reducere) a				
Numărului de leziuni inflamatorii	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Numărului de leziuni non-inflamatorii	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Numărului total de leziuni	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Eficacitatea clinică a Epiduo la copii cu vârsta cuprinsă între 9-11 ani

În timpul unui studiu clinic pediatric, 285 de copii cu acnee vulgaris, cu vârsta cuprinsă între 9-11 ani (53% dintre subiecți cu vârsta de 11 de ani, 33% cu vârsta de 10 de ani și 14% cu vârstă de 9 ani) cu un scor de 3 (moderat) pe scara IGA și un minim de 20, dar nu mai mult de 100 de leziuni totale (non-inflamatorii și / sau inflamatorii) la nivelul feței (inclusiv nas) au fost tratați la momentul inițial cu Epiduo gel o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Studiul concluzionează ca profilurile de eficacitate și siguranță ale Epiduo gel în tratamentul acneei faciale în acest grup specific de vârstă mai tânără sunt în concordanță cu rezultatele altor studii pivot efectuate la subiecți cu acnee vulgaris cu vârsta de 12 ani și peste, demonstrând o eficacitate semnificativă, cu o tolerabilitate acceptabilă. Un efect precoce al tratamentului susținut cu Epiduo gel, comparativ cu vehiculul conținut în gel a fost observat pentru toate leziunile (inflamatorii, non-inflamatorii și totale) în Săptămâna 1 și au continuat până în Săptămâna 12.

Studiul 3		
Săptămâna 12 LOCF; ITT	Adapalenă+BPO N=142	Vehiculul conținut în gel N=143
Succes (Curată, Aproape curată)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Reducere mediană (% reducere) a		
Numărului de leziuni inflamatorii	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Numărului de leziuni neinflamatorii	19 (67,6%)	5 (13,2%)

Numărului total de leziuni	26 (66,9%)	8 (18,4%)
----------------------------	------------	-----------

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice (FC) ale Epiduo sunt similare cu profilul FC al adapalenei 0,1% gel utilizat în monoterapie.

Într-un studiu de FC clinică cu durata de 30 de zile, efectuat la pacienți cu acnee, cărora li s-a administrat fie gel cu o combinație fixă fie adapalenei 0,1% într-o formă farmaceutică adecvată, în condiții maximizate (cu aplicarea de 2 g de gel pe zi), adapalena nu a fost cuantificabilă în majoritatea probelor de plasmă (limita de cuantificare 0,1 ng / ml). Valori scăzute ale concentrațiilor plasmatice de adapalenei (C_{max} între 0,1 și 0,2 ng/ml) au fost măsurate în două probe de sânge prelevate de la subiecții tratați cu Epiduo și în trei probe provenite de la subiecții tratați cu adapalenei 0,1% gel. Cea mai mare valoare a $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ a adapalenei determinată în grupul de tratament cu combinație fixă a fost de 1,99 ng x oră / ml.

Aceste rezultate sunt comparabile cu cele obținute în studiile de FC clinică anterioare efectuate cu adapalenei 0,1% în diverse forme farmaceutice, în care expunerea sistemică la adapalenei a fost constant mică.

Penetrarea percutanată a peroxidului de benzoil este redusă; atunci când este aplicat pe piele, este complet transformat în acid benzoic, care este eliminat rapid.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, fototoxicitatea și carcinogenitatea.

Pentru adapalenei, studii de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost efectuate la șobolan și iepure, pe căile de administrare orală și dermică. S-a demonstrat un efect teratogen la expuneri sistemice mari (doze administrate oral de la 25 mg/kg/zi). La expuneri mai mici (doza administrată dermic de 6 mg/kg/zi), au fost observate modificări ale numărului de coaste sau vertebre.

Studiile la animale efectuate cu Epiduo includ studii de toleranță locală și studii de toxicitate cutanată cu doze repetate la șobolan, câine și cobai, cu durata de până la 13 săptămâni și au demonstrat iritație locală și un potențial de sensibilizare, cum era de așteptat pentru o combinație care conține peroxid de benzoil. Expunerea sistemică la adapalenei după aplicarea cutanată repetată a combinației fixe la animale este foarte scăzută, în concordanță cu datele farmacocinetice clinice. Peroxidul de benzoil este transformat rapid și complet în acid benzoic în piele și după absorbție este eliminat în urină, cu o expunere sistemică limitată.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere a adapalenei a fost testată pe cale orală la șobolani, pentru fertilitate.

Nu s-au observat efecte adverse asupra performanței reproductive și fertilității, supraviețuirii generației F1, creșterii și dezvoltării până la înțarcare, și performanței reproductive ulterioare, după tratamentul cu adapalenei administrată oral cu doze de până la 20 mg/kg și zi.

Un studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării efectuat la șobolani expuși la doze de peroxid de benzoil de până la 1000 mg/kg și zi (5 ml/kg) administrate oral a arătat că peroxidul de benzoil nu a provocat teratogenitate sau efecte asupra funcției de reproducere la doze de până la 500 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Edetat disodic

Docusat sodic

Glicerol

Poloxamer

Propilenglicol (E1520)

Simulgel 600 PHA (copolimer de acrilamidă și sodiu acriloidimetiltaurat, isohehexadecane, polisorbato 80, sorbitan oleat)

Apă purificată

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Termen de valabilitate

2 ani.

Stabilitatea Epiduo în cursul utilizării este de cel puțin 6 luni după prima deschidere.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Epiduo este disponibil în două tipuri de ambalaje:

Tub:

Tuburi din plastic alb de 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g și 90 g cu corp din polietilenă de înaltă densitate și vârf din polietilenă de înaltă densitate, închise cu capac cu filet alb din polipropilenă.

Recipient multidoză cu pompă pentru împiedicarea pătrunderii aerului:

Recipient multidoză cu pompă pentru împiedicarea pătrunderii aerului de 15 g, 30 g, 45 g și 60 g și capac cu deschidere rapidă, fabricat din polipropilenă, polietilenă de joasă densitate și polietilenă de înaltă densitate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza 20, avenue André Prothin, La Défense 4, 92 927 La Défense Cedex

Franța

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14343/2022/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Mai 2017

Reînnoirea autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023