

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epiduo Forte 3 mg/25 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de gel conține:

Adapalenă 3 mg (0,3% 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.

Gel opac, de culoare albă până la galben foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epiduo Forte este indicat pentru tratamentul cutanat al *Acneei vulgaris* atunci când sunt prezente comedoane, numeroase papule și pustule (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Epiduo Forte este indicat pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Epiduo Forte trebuie aplicat pe toate zonele afectate de acnee de la nivelul feței și trunchiului, o dată pe zi, seara, pe pielea curată și uscată.

Durata tratamentului trebuie stabilită de medic, pe baza stării clinice și a răspunsului terapeutic la medicament. Primele semne clinice de ameliorare apar, de obicei, după 1 până la 4 săptămâni de tratament. Beneficiul continuării tratamentului trebuie reconsiderat dacă nu se observă nicio ameliorare după 4-8 săptămâni de tratament.

Este disponibilă o concentrație mai mică de Epiduo (Epiduo 1 mg/25 mg/g gel) și această concentrație trebuie luată în considerare la pacienții cu *acnee vulgaris* moderată (vezi pct. 5.1).

La pacienții care prezentau numeroase papulo-pustule pe întreaga suprafață a feței tratați cu Epiduo Forte 3 mg/25 mg/g gel a fost observat un beneficiu clinic crescut, comparativ cu tratamentul de referință cu Epiduo 1 mg/25 mg/g gel. Medicii au posibilitatea să aleagă între cele două concentrații, în funcție de starea clinică prezentă și severitatea afecțiunii pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Epiduo Forte la pacienții vârstnici, cu vârsta de 65 de ani și peste, nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală și hepatică

Epiduo Forte nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Epiduo Forte la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost studiate.

Mod de administrare

Doar pentru administrare cutanată.

Se aplică un strat subțire de Epiduo Forte pe zonele afectate ale feței și/sau trunchiului, o dată pe zi, după spălare. Se utilizează o cantitate de mărimea unui bob de mazăre pentru fiecare zonă a feței (de exemplu, frunte, bărbie, fiecare obraz), evitând ochii și buzele (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după aplicarea medicamentului.

Produsele cosmetice pot fi aplicate după uscarea medicamentului.

Dacă apare iritație, pacientul trebuie instruit să aplice creme hidratante non-comedogene, după cum este necesar, să utilizeze medicamentul mai rar (de exemplu, o dată la două zile), să întrerupă temporar utilizarea sau să oprească complet utilizarea.

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

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

Dacă apare o reacție care sugerează sensibilitatea la orice componentă a formulei, utilizarea Epiduo Forte trebuie întreruptă.

Trebuie evitată expunerea excesivă la soare sau radiații UV.

Epiduo Forte nu trebuie să intre în contact cu materiale colorate, incluzând părul și materialele vopsite, deoarece le poate albi și le poate modifica culoarea.

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

Eficacitatea și siguranța Epiduo Forte nu au fost studiate la pacienții cu acnee nodulară severă sau acnee nodulo-chistică profundă. Deoarece pacienții cu acnee nodulară severă/acnee nodulo-chistică prezintă

un risc crescut de apariție a cicatricilor permanente secundare leziunilor acneice, utilizarea Epiduo Forte la acești pacienți nu este recomandată, din cauza riscului de răspuns terapeutic insuficient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu Epiduo Forte.

Din experiența anterioară cu adapalena și peroxid de benzoil, nu există interacțiuni cunoscute cu alte medicamente care ar putea fi utilizate cutanat și concomitent cu Epiduo Forte. 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 uscăre, deoarece acestea pot produce efecte iritante suplimentare față de cele induse de medicament.

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 o absorbție 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 Forte 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 adapalena 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 Forte. Datele farmacocinetice disponibile la șobolani au evidențiat excreția adapalenei în laptele matern după administrarea orală sau intravenoasă a adapalenei.

Nu poate fi exclus riscul pentru sugari.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/renunțarea la tratamentul cu Epiduo Forte, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

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

Fertilitatea

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

Cu toate acestea, în studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției 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

Epiduo Forte nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Este de așteptat ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte reacții adverse cutanate. Reacțiile adverse legate de tratament asociate în mod obișnuit cu utilizarea gelului Epiduo Forte includ reacții ușoare până la moderate la locul de aplicare, cum ar fi iritația cutanată caracterizată în principal prin descumare, uscăciune, eritem și senzație de arsură/înțepătură. Se recomandă utilizarea unei creme hidratante, reducerea temporară a frecvenței de administrare, cu aplicare o dată la două zile sau întreruperea temporară a utilizării, până când aplicarea zilnică poate fi reluată.

Aceste reacții apar de obicei la începutul tratamentului și tind să se diminueze gradual, în timp.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) și au fost raportate pentru Epiduo Forte în cadrul studiilor clinice de faza III controlate cu substanță vehicul (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 – Reacții adverse

<u>Clasa de aparate, sisteme și organe</u>	<u>Frecvență</u>	<u>Reacții adverse</u>
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Eritem palpebral
	Cu frecvență necunoscută*	Edem palpebral
Sistem inunitar	Cu frecvență necunoscută*	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezii (furnicături la locul aplicării)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută*	Senzație de constricție la nivelul gâtului, dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Dermatită atopică, eczemă, senzație de arsură la nivelul pielii, iritație cutanată
	Mai puțin frecvente	Xerodermie, prurit, erupție cutanată tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută*	Dermatită alergică de contact, tumefiere facială, dureri la nivelul pielii (durere de tip înțepătură) și vezicule, modificare a culorii pielii (hiperpigmentare sau

		hipopigmentare), urticarie, arsură la locul de aplicare**
--	--	---

*Date obținute din supravegherea după punerea pe piață, raportate de la lansarea globală a Epiduo 1 mg/25 mg/g gel, într-o populație de dimensiune necunoscută

**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.

Evenimentele adverse cutanate au fost mai frecvente la Epiduo Forte 3 mg/25 mg/g gel, decât la Epiduo 1 mg/25 mg/g gel (adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5%), comparativ cu gelul vehicul. În studiul clinic pivot (vezi pct. 5.1), au prezentat evenimente adverse cutanate 9,2% dintre subiecții din populația combinată tratată cu Epiduo Forte 3 mg / 25 mg/g gel și 3,7% dintre subiecții din populația tratată cu Epiduo 1 mg/25 mg/g gel, comparativ cu grupul cu gelul vehicul (2,9%).

Suplimentar față de unele dintre cele de mai sus, pentru Epiduo 1 mg/25 mg/g gel (adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5%), combinația fixă de adapalenă și peroxid de benzoil aprobată anterior - au fost raportate și alte reacții adverse la medicament:

Studii clinice:

Alte reacții adverse raportate în studiile clinice cu Epiduo 1 mg/25 mg/g gel sunt dermatita iritativă de contact (frecventă) și arsurile solare (mai puțin frecvente).

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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Epiduo Forte este numai pentru administrare cutanată, o dată pe zi. Aplicarea excesivă a Epiduo Forte poate duce la apariția iritațiilor severe. În acest caz, se întrerupe utilizarea și se așteaptă ca pielea să se refacă.

În cazul ingerării accidentale, trebuie să se ia măsuri simptomatice corespunzătoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tratamentul acneei de uz topic, codul ATC: D10AD53

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Epiduo Forte 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-inflamatoare. Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, adapalena se leagă de receptorii nucleari specifici 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 în modelele de analiză *in vitro*; de asemenea, inhibă metabolizarea 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.
- **Peroxid de benzoil:** s-a demonstrat că peroxidul de benzoil prezintă 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 inhibitorie 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Epiduo Forte aplicat o dată pe zi pentru tratamentul *acneei vulgaris* au fost evaluate într-un studiu clinic controlat, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la 503 pacienți, care a comparat Epiduo Forte cu gelul vehicul. În acest studiu, 217 pacienți au fost tratați cu Epiduo Forte, 217 pacienți cu adapalena 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% gel și 69 pacienți au utilizat gelul vehicul.

Criteriile de eficacitate au fost:

- Rata de succes, definită ca procentul de pacienți evaluați „Curat” sau „Aproape curat” în săptămâna 12, pe baza Evaluării globale a investigatorilor (IGA); - cu o îmbunătățire de cel puțin două grade. Un scor IGA „Curat” a corespuns cu o piele curată, fără leziuni inflamatorii sau non-inflamatorii. Un scor IGA de „Aproape curat” corespundea câtorva comedoane răspândite aleator și câtorva papule mici.
- Modificarea medie absolută a numărului de leziuni inflamatorii și non-inflamatorii, de la momentul inițial la săptămâna 12.

La momentul inițial, 50% dintre pacienții înrolați prezentau acnee evaluată din punct de vedere al severității ca „moderată” (IGA=3) și 50% aveau acnee evaluată din punct de vedere al severității ca „severă” (IGA=4). În populația totală de studiu au fost incluși subiecții care prezentau până la cel mult doi noduli. Pentru numărul de leziuni, subiecții au avut o medie de 98 de leziuni totale (interval: 51-226), dintre care numărul mediu de leziuni inflamatorii a fost de 38 (interval: 20-99) și numărul mediu de leziuni non-inflamatorii a fost de 60 (interval: 30-149). Vârsta pacienților a variat între 12 și 57 de ani (vârsta medie: 19,6 ani), cu 273 (54,3%) pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Au fost înscrși un număr similar de bărbați (47,7%) și femei (52,3%).

În acest studiu clinic pivot, 55,2% dintre pacienții din categoria severă au prezentat acnee la nivelul trunchiului. Pacienții au tratat fața și alte zone afectate de acnee de la nivelul trunchiului, după cum a fost necesar, o dată pe zi, seara.

Au fost efectuate analize statistice pentru a compara și interpreta rezultatele studiului într-o manieră graduală

- Epiduo Forte versus gelul vehicul în populația totală de pacienți cu acnee moderată și severă (IGA=3 și IGA=4).
- Epiduo Forte versus gelul vehicul în subgrupul de pacienți cu acnee severă (IGA=4).

Rezultatele de eficacitate pentru populațiile combinate cu acnee moderată și severă sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Eficacitate clinică în populația generală: pacienți cu acnee vulgaris moderată și severă, în săptămâna 12 (IGA combinat 3 și 4, populație MI, ITT)

Parametrii de eficacitate	Epiduo Forte 0.3% / 2.5% gel (N=217)	Adapalenă 0.1% / peroxid de benzoil 2.5% gel (N = 217) ^a	Gel vehicul (N=69)
Rata de succes (îmbunătățire de minim 2 grade și IGA „curat” sau „aproape curat”)	33.7% ^b	27.3%	11.0%
Modificarea leziunilor inflamatorii Reducere medie absolută (procent)	27.8 ^b (68.7%)	26.5 (69.3%)	13.2 (39.2%)
Modificarea leziunilor non-inflamatorii Reducere medie absolută (procent)	40.5 ^b (68.3%)	40.0 (68.0%)	19.7 (37.4%)

MI= Imputare multiplă; ITT= intenție de tratament

a) Acest studiu nu a fost conceput sau susținut pentru a compara în mod oficial eficacitatea Epiduo Forte 0,3% / 2,5% cu gelul cu concentrație mai mică adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% și nici pentru a compara gelul cu concentrație mai mică adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% cu gelul vehicul.

b) $p < 0,001$ versus vehicul

Rezultatele analizelor primare de eficacitate la populația cu acnee severă sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitate clinică la pacienții cu acnee vulgaris severă (IGA = 4, populație MI, ITT)

Parametrii de eficacitate	Epiduo Forte 0.3% / 2.5% gel (N=106)	Adapalenă 0.1% / peroxid de benzoil 2.5% gel (N = 112)	Gel vehicul (N=34)
Rata de succes (îmbunătățire de minim 2 grade și IGA „curat” sau „aproape curat”)	31.9% ^a	20.5%	11.8%
Modificarea leziunilor inflamatorii Reducere medie absolută (procent)	37.3 ^b (74.4%)	30.2 (68%)	14.3 (33.0%)
Modificarea leziunilor non-inflamatorii Reducere medie absolută (procent)	46.3 ^b (72.1%)	43.9 (68.4%)	17.8 (30.8%)

MI= Imputare multiplă; ITT= intenție de tratament

- a) $p=0.029$ versus vehicul
 b) $p<0.001$ versus vehicul

Adapalena 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% gel a fost inclus în acest studiu ca terapie de referință. La subiecții încadrați ca „moderat” (IGA grad 3), Epiduo Forte nu a prezentat niciun avantaj de eficacitate, în comparație cu terapia de referință. În analiza subiecților calificați ca „sever” (IGA grad 4), pentru Epiduo Forte s-a demonstrat o eficacitate mai mare față de vehicul, cu o diferență de tratament de 20,1% (31,9% comparativ cu 11,8%; ÎI 95%: [6,0%] , 34,2%), $p=0,029$), în timp ce pentru terapia de referință nu s-a demonstrat o eficacitate mai mare față de vehicul (diferența de tratament față de vehicul de 8,8%).

Efectul Epiduo Forte asupra cicatricilor provocate de acnee a fost investigat în studiul OSCAR. Acesta a fost un studiu multicentric, randomizat, investigator-orb, controlat cu vehicul, folosind comparație intra-individuală (jumătatea dreaptă a feței comparativ cu jumătatea stângă a feței) care a investigat subiecți de sex masculin și feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 35 de ani ($n=67$), cu acnee vulgară facială moderată până la severă, cu un număr mediu de 40 de leziuni de acnee (18 leziuni inflamatorii, 22 leziuni non-inflamatorii) pe fiecare zonă. Majoritatea subiecților au prezentat o severitate globală a acneei considerată a fi moderată (93%). Ambele zone ale feței au fost bine echilibrate în ceea ce privește leziunile provocate de acnee, severitatea cicatricilor provocate de acnee a fost de 12 cicatrici pe fiecare zonă, majoritatea cicatricilor având dimensiuni de 2-4 mm. Majoritatea subiecților au avut o severitate globală a cicatricilor considerată a fi ușoară (63%) și aproximativ 30% au prezentat severitate moderată. În acest studiu au fost incluși subiecți de sex masculin sau feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 35 de ani inclusiv și cu fototip de piele de la I la IV pe scara Fitzpatrick.

Populația înrolată a fost în principal femei (65,7%), iar majoritatea subiecților au fost clasificați ca fiind în mare parte de rasă albă (86,6%) și restul asiatici (13,4%), etnia nu a fost înregistrată. Cele mai frecvente fototipuri de piele au fost II (47,8%) și III (34,3%), iar restul IV (13,4%) și I (4,5%).

Toți subiecții eligibili au fost randomizați pentru a utiliza Epiduo Forte pe o jumătate a feței și gelul vehicul pe cealaltă, o dată pe zi, seara, timp de 24 de săptămâni. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost numărul cicatricilor atroifice provocate de acnee pe jumătate de față, în săptămâna 24.

Analiza criteriului principal a arătat că terapia medicamentoasă a redus numărul total de cicatrici provocate de acnee (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Numărul total de cicatrici (ITT/LOCF)

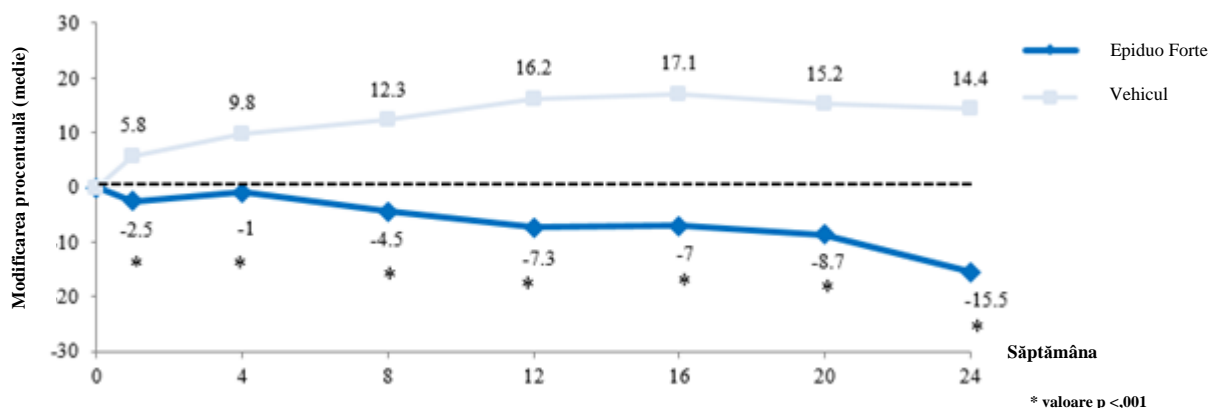
Numărul total de cicatrici (ITT/LOCF)	Epiduo Forte 0.3% / 2.5% gel	Gel vehicul	Diferența de tratament	Rezultat statistic
Media \pm SD	9.5 \pm 5.5	13.3 \pm 7.4	-3.7 \pm 4.4	$p<0.0001$
Mediana	8.0	13.0	-3.0	
(Q1, Q3)	(6.0, 12.0)	(8.0, 19.0)	(-7.0, 0.0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo Forte a redus în primul rând cicatricile cu dimensiunea de 2-4 mm (medie Epiduo Forte 9,0 \pm 5,4; medie gelul vehicul 12,1 \pm 7,0; diferența medie de tratament față de vehicul -3,1 \pm 4,1), în timp ce reducerea cicatricilor cu dimensiune >4 mm a fost mai mică (medie Epiduo Forte 0,6 \pm 0,8; medie gelul vehicul 1,2 \pm 1,9; diferența medie de tratament față de vehicul -0,6 \pm 1,5).

Figura 1 arată modificarea procentuală a cicatricilor atroifice totale, la momentul vizitei, pentru Epiduo Forte și respectiv vehicul, aplicate corespunzător pe cele două jumătăți ale feței.

Figura 1

Modificarea procentuală a cicatricilor acneice atroifice numărate la momentul fiecărei vizite, față de valoarea inițială (ITT/LOCF)



* valoarea p nominală, neajustată pentru testări multiple

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică cu Epiduo Forte la 26 de subiecți adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 33 de ani) cu acnee vulgară severă. Subiecții au fost tratați cu aplicare o dată pe zi pe toate zonele potențial afectate, pe o perioadă de 4 săptămâni, cu o doză medie de Epiduo Forte de 2,3 grame/zi (interval: 1,6-3,1 grame/zi), administrată în strat subțire la nivelul feței, umerilor, zonei superioare a pieptului și zonei superioare a spatelui. După 4 săptămâni de tratament, 16 subiecți (62%) au avut concentrații plasmatice cuantificabile de adapalenă peste limita de cuantificare (LOQ de 0,1 ng/ml), cu o C_{max} medie de $0,16 \pm 0,08$ ng/ml și o $ASC_{0-24\text{ ore}}$ medie de $2,49 \pm 1,21$ ng x oră/ml. Subiectul cel mai expus a avut valori C_{max} și $ASC_{0-24\text{ ore}}$ ale adapalenei de 0,35 ng/ml și, respectiv, 6,41 ng x oră/ml.

Studiile de farmacocinetică efectuate atât cu Epiduo 1 mg/25 mg/g gel cât și cu Epiduo Forte 3 mg /25 mg/g gel au evidențiat că absorbția transdermică a adapalenei nu este afectată de peroxidul de benzoil.

Penetrarea percutanată a peroxidului de benzoil este scăzută; 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 adapalenă, studii de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost efectuate la șobolan și iepure, utilizând 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 1 mg/25 mg/g gel sau cu Epiduo Forte 3 mg/25 mg/g gel gel includ studii de toleranță locală și studii de toxicitate cutanată cu doze repetate la șobolan, câine și cobai, cu durată 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 adapalenă 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 la nivel cutanat și după absorbție este eliminat în urină, cu o expunere sistemică limitată.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere a adapalenei cu privire la fertilitate a fost testată în cazul administrării pe cale orală la șobolani.

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 adapalena 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.

Evaluarea Riscului de Mediu (ERM):

Studiile de evaluare a riscului asupra mediului au arătat că adapalena are potențialul de a fi foarte persistentă și toxică pentru mediu (vezi pct. 6.6).

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că adapalena poate prezenta un risc asupra compartimentului de mediu acvatic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Docusat sodic

Glicerol

Poloxamer

Propilenglicol (E1520)

Simulgel 600 PHA (copolimer de acrilamidă și sodiu acriloidimetiltaurat, isohexadecan, polisorbitat 80, sorbitan oleat)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Termen de valabilitate

2 ani.

Dupa prima deschidere: a se utiliza în decurs de 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Epiduo Forte este disponibil în două tipuri de ambalaje:

Tub:

Tuburi din plastic de 2 g și 5 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 și polietilenă sau din polipropilenă de înaltă densitate, polietilenă de înaltă densitate și polietilenă de joasă densitate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

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

15207/2023/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Noiembrie 2022

Reînnoire autorizație - Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023