

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Epiduo Forte
3 mg/g + 25 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g gélu obsahuje 3 mg (0,3 % m/m) adapalénu a 25 mg (2,5 % m/m) bezvodého dibenzoylperoxidu (vo forme hydratovaného dibenzoylperoxidu).

Pomocná látka so známym účinkom: propylénglykol (E 1520) 40 mg/g (4,0 %).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.
Biely až slabožltý nepriehľadný gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epiduo Forte je indikovaný na dermálnu liečbu acne vulgaris, v prípade výskytu komedónov, početných papúl (pupencov) a pustúl (vriedkov) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Epiduo Forte je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epiduo Forte sa má aplikovať na celú oblasť aknóznej pleti tváre a trupu raz denne, večer, na čistú a suchú kožu.

Dĺžku liečby má určiť lekár na základe celkového klinického stavu a terapeutickje odpovede na liečbu. Prvé prejavy klinického zlepšenia sa zvyčajne objavajú po 1 až 4 týždňoch liečby. Ak sa po 4 - 8 týždňoch liečby nepozoruje žiadne zlepšenie, je potrebné prehodnotiť, či bude pokračovanie v liečbe prínosom.

K dispozícii je aj nižšia sila lieku Epiduo (1 mg/g + 25 mg/g gél) a táto koncentrácia sa má zväžiť u pacientov so stredne závažnou formou acne vulgaris (pozri časť 5.1).

V prípadoch, keď je celá tvár pokrytá početnými papulopustulami, sa pozoroval zvýšený klinický prínos u osôb liečených gélom Epiduo Forte v porovnaní s referenčnou liečbou (gélom Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g). Lekári si môžu vybrať medzi dvoma koncentraciami podľa klinického stavu a závažnosti u konkrétneho pacienta.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Epiduo Forte u geriatrických pacientov vo veku 65 rokov a starších nebola stanovená.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Epiduo Forte sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Epiduo Forte sa neskúmala u detí vo veku do 12 rokov.

Spôsob podávania

Len na dermálne použitie.

Gél Epiduo Forte sa aplikuje v tenkej vrstve na postihnuté oblasti tváre a/alebo trupu po umytí raz denne. Má sa použiť množstvo o veľkosti hrášku na každú oblasť tváre (napr. čelo, bradu, každé líce), nemá sa aplikovať na oči a pery (pozri časť 4.4).

Pacienti majú byť poučení, aby si po aplikácii lieku umyli ruky.

Kozmetika sa môže aplikovať po zaschnutí lieku.

Ak sa objaví podráždenie, pacient má byť poučený, aby podľa potreby používal nekomedogénne zvlhčujúce prípravky, aby liek používal menej často (napr. každý druhý deň), aby dočasne prerušil liečbu alebo ju ukončil.

4.3 Kontraindikácie

- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časť 4.6).
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gél Epiduo Forte sa nemá aplikovať na poškodenú, porušenú kožu (rezné rany alebo odreniny), slnkom spálenú alebo ekzematóznou kožu.

Liek sa nesmie dostať do kontaktu s očami, perami, ústami, nosovými dierkami ani sliznicami. Ak sa liek zanesie do oka, musí sa oko okamžite vypláchnuť teplou vodou.

Ak sa objaví reakcia naznačujúca citlivosť na ktorúkoľvek zložku, treba liečbu gélom Epiduo Forte ukončiť.

Je potrebné sa vyhýbať nadmernému pobytu na slnku a UV žiareniu.

Epiduo Forte nemá prísť do kontaktu so žiadnym farebným materiálom vrátane vlasov a farbených tkanín, pretože môže dôjsť k vybieleniu a strate ich farby.

Tento liek obsahuje 40 mg propylénglykolu (E 1520) v každom grame, čo zodpovedá 4 % (m/m).

Účinnosť a bezpečnosť gélu Epiduo Forte u pacientov s ťažkým nodulárnym alebo hlbokým nodulocystickým akné sa neskúmali. Keďže u pacientov s ťažkým nodulárnym/nodulocystickým akné je zvýšené riziko vzniku trvalých sekundárnych jaziev po léziách akné, použitie gélu Epiduo Forte sa u týchto pacientov neodporúča z dôvodu rizika nedostatočnej terapeutickej odpovede.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Z predchádzajúcich skúseností s adapalénom a dibenzoylperoxidom nie sú známe žiadne interakcie s inými dermálnymi liekmi, ktoré by sa mohli používať súbežne s gélom Epiduo Forte. Napriek tomu sa nemajú súbežne používať iné retinoidy alebo dibenzoylperoxid, ani lieky s podobným mechanizmom účinku. Pri používaní kozmetických prípravkov s deskvamačným (olupujúcim), dráždivým alebo vysušujúcim účinkom treba postupovať opatrne, keďže môžu v kombinácii s liekom vyvolať aditívny dráždivý účinok.

Absorpcia adapalénu ľudskou kožou je nízka (pozri časť 5.2), a preto sú interakcie so systémovo podávanými liekmi nepravdepodobné.

Perkutánná penetrácia dibenzoylperoxidu kožou je nízka a liečivo sa úplne metabolizuje na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná. Je preto nepravdepodobné, že by došlo k potenciálnym interakciám kyseliny benzoovej so systémovo podávanými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Perorálne podávané retinoidy boli spájané s vrodenými poruchami. Všeobecne sa predpokladá, že ak sa lokálne podávané retinoidy používajú v súlade s preskripčnými informáciami, spôsobujú nízku systémovú expozíciu, a to z dôvodu minimálnej absorpcie kožou. Môžu však existovať individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné použitie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Gravidita

Liek Epiduo Forte je kontraindikovaný v tehotenstve (pozri časť 4.3) alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo len obmedzené údaje o lokálnom používaní adapalénu u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali po perorálnom podaní reprodukčnú toxicitu pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

Klinické skúsenosti s lokálne používaným adapalénom a dibenzoylperoxidom v gravidite sú obmedzené.

Ak sa liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka v priebehu liečby otehotnie, liečba sa má ukončiť.

Dojčenie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa vylučovania lieku do mlieka u zvierat alebo ľudí po dermálnej aplikácii lieku Epiduo Forte.

Dostupné farmakokinetické údaje u potkanov preukázali vylučovanie adapalénu do mlieka po perorálnom alebo intravenóznom podaní adapalénu.

Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu gélom Epiduo Forte, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Ak sa Epiduo Forte používa v období dojčenia, je potrebné vyhnúť sa aplikácii gélu na hrudník, aby sa predišlo kontaktnej expozícii dojčaťa.

Fertilita

S liekom Epiduo Forte sa nevykonali žiadne štúdie týkajúce sa účinku lieku na fertilitu u ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa však u potkanov nezistili žiadne účinky adapalénu ani dibenzoylperoxidu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Epiduo Forte nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Možno očakávať, že u približne 10 % pacientov sa vyskytnú nežiaduce kožné reakcie. Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou, typicky spojené s použitím gélu Epiduo Forte, zahŕňajú mierne až stredne závažné reakcie v mieste aplikácie, ako je podráždenie kože charakterizované najmä šupinatím, suchosťou, erytémom a pálením/štípaním. Odporúča sa použiť hydratačný prípravok, dočasne znížiť frekvenciu aplikácie na každý druhý deň alebo dočasne prerušiť jeho používanie, kým nebude možné pokračovať v používaní raz denne.

Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytujú na začiatku liečby a majú tendenciu sa časom postupne zmiernovať.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú roztriedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov) a s Epiduom Forte boli hlásené v klinickej štúdii fázy 3 kontrolovanej vehikulom (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy oka	menej časté	erytém očného viečka
	neznáme*	edém očného viečka
Poruchy imunitného systému	neznáme*	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	menej časté	parestézia (típnutie v mieste aplikácie)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme*	zovretie hrdla, dyspnoe
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	atopická dermatitída, ekzém, pocit pálenia na koži, podráždenie kože
	menej časté	suchosť kože, pruritus, vyrážka
	neznáme*	alergická kontaktná dermatitída, opuch tváre, bolesť kože (bodavá bolesť) a pľuzgiere (vezikuly), zmena farby kože (hyperpigmentácia alebo hypopigmentácia), urtikária, popálenina v mieste aplikácie**

* Údaje hlásené po celosvetovom uvedení lieku Epiduo Forte na trh z populácie neznámej veľkosti.

** Väčšinu prípadov „popáleniny v mieste aplikácie“ predstavovali povrchové popáleniny, ale boli hlásené prípady s popáleninami druhého stupňa alebo so závažnou reakciou na popálenie.

Nežiaduce udalosti súvisiace s kožou sa vyskytovali častejšie pri géle Epiduo Forte než pri géle Epiduo (adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g) v porovnaní s vehikulom. V pívotnej štúdií (pozri časť 5.1) malo 9,2 % osôb v kombinovanej populácii liečenej gélom Epiduo Forte nežiaduce účinky súvisiace s kožou a 3,7 % v populácii liečenej gélom Epiduo v porovnaní so skupinou s vehikulovým gélom (2,9 %).

Okrem vyššie uvedených boli hlásené aj ďalšie nežiaduce reakcie na liek Epiduo gél (adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g), predtým schválenej fixnej kombinácie adapalén + dibenzoylperoxid:

- Klinické štúdie:

Ďalšie nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických štúdiách s gélom Epiduo sú dráždivá kontaktná dermatitída (časté) a spálenie od slnka (menej časté).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Epiduo Forte je určený len na dermálne použitie raz denne. Nadmerné používanie lieku Epiduo Forte môže spôsobiť závažné podráždenie. V takom prípade sa má liečba prerušiť a počkať do zotavenia kože.

V prípade neúmyselného požitia lieku sa musia prijať príslušné symptomatické opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti akné na lokálne použitie, D10AD retinoidy na lokálne použitie na akné, ATC kód: D10AD53

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Epiduo Forte je kombináciou dvoch liečiv, ktoré pôsobia rôznymi, ale komplementárnymi mechanizmami účinku.

- **Adapalén:** Adapalén je chemicky stabilný derivát kyseliny naftalénkarboxylovej s aktivitou podobnou retinoidu. Štúdie biochemického a farmakologického profilu preukázali, že adapalén pôsobí v patológii acne vulgaris: je silným modulátorom bunkovej diferenciácie a keratinizácie a má protizápalové vlastnosti. Mechanisticky sa adapalén viaže na špecifické jadrové receptory kyseliny retinovej. Súčasné dôkazy naznačujú, že lokálne aplikovaný adapalén normalizuje diferenciáciu folikulárnych epitelových buniek s následným znížením tvorby mikrokomedónov. Adapalén pri testovaní *in vitro* inhibuje chemotaktické (riadené) a chemokinetické (náhodné) odpovede polymorfonukleárných leukocytov u ľudí a inhibuje tiež metabolizmus kyseliny arachidónovej na mediátory zápalu. Štúdie *in vitro* preukázali inhibíciu faktorov AP-1 a inhibíciu expresie „toll-like“ receptorov 2. Tento profil naznačuje, že adapalén zmierňuje bunkami sprostredkovanú zápalovú zložku akné.

- **Dibenzoylperoxid:** Dibenzoylperoxid má preukázaný antimikrobiálny účinok, najmä proti *Cutibacterium acnes*, ktorý je abnormálne prítomný v pilosebaceóznej jednotke postihnutej akné. Mechanizmus účinku dibenzoylperoxidu sa vysvetľuje jeho vysoko lipofilnou aktivitou, ktorá umožňuje jeho prienik cez epidermis do bakteriálnych a keratinocytových bunkových membrán pilosebaceóznej jednotky. Dibenzoylperoxid sa považuje za veľmi účinnú širokospektrálnu antibakteriálnu látku pri liečbe acne vulgaris. Ukázalo sa, že má baktericídny účinok spočíva v tvorbe

voľných radikálov, ktoré oxidujú proteíny a iné základné bunkové zložky v bakteriálnej stene. Minimálna inhibičná koncentrácia dibenzoylperoxidu je baktericídna a preukázala účinnosť na kmene *C. acnes* citlivé na antibiotiká a rezistentné voči antibiotikám. Pri dibenzoylperoxide sa preukázali aj exfoliačné a keratolytické účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť gélu Epiduo Forte aplikovaného raz denne na liečbu acne vulgaris sa posudzovala v 12-týždňovej, multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdií porovnávajúcej gél Epiduo Forte s gélovým vehikulom u 503 pacientov s akné. V tejto štúdií bolo 217 pacientov liečených géлом Epiduo Forte, 217 pacientov géлом obsahujúcim adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g a 69 pacientov gélovým vehikulom.

Kritériá účinnosti boli:

- Miera úspešnosti definovaná ako percento osôb s hodnotením „bez lézií“ a „takmer bez lézií“ v 12. týždni s aspoň dvojitým zlepšením na základe celkového hodnotenia skúšajúcim (*Investigator's Global Assessment, IGA*). Skóre IGA „bez lézií“ zodpovedalo čistej pokožke bez zápalových alebo nezápalových lézií. Skóre IGA „takmer bez lézií“ zodpovedalo zopár rozptýleným komedónom a zopár malým papulám.
- Priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v 12. týždni v počte zápalových aj nezápalových lézií.

Na začiatku štúdie malo 50 % zaradených pacientov závažnosť akné vyhodnotenú ako „stredne závažnú“ (IGA=3) a 50 % malo skóre „závažnú“ (IGA=4). V celkovej skúmanej populácii boli povolené maximálne dva uzly. Pokiaľ ide o počty lézií, mali pacienti v priemere 98 všetkých lézií (rozsah: 51-226), z ktorých priemerný počet zápalových lézií bol 38 (rozsah: 20 – 99) a priemerný počet nezápalových lézií bol 60 (rozsah: 30-149). Vek pacientov sa pohyboval od 12 do 57 rokov (priemerný vek: 19,6 roka), pričom 273 pacientov (54,3 %) bolo vo veku 12 až 17 rokov. Zaradený bol podobný počet mužov (47,7 %) a žien (52,3 %).

V tejto pivotnej štúdií malo 55,2 % pacientov závažný stupeň akné na trupe. Pacienti si ošetrovali tvár a iné miesta postihnuté akné na trupe podľa potreby raz denne večer.

Na porovnanie a interpretáciu výsledkov štúdie sa postupne vykonali štatistické analýzy:

- Epiduo Forte gél oproti gélovému vehikulu u celkovej populácie pacientov so stredne závažným a závažným akné (IGA=3 a IGA=4).
- Epiduo Forte gél oproti gélovému vehikulu v podskupine pacientov s ťažkým akné (IGA=4).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 2 pre kombinované populácie so stredne závažným a závažným akné.

Tabuľka 2: Klinická účinnosť v celkovej populácii: pacienti so stredne závažnou a závažnou formou acne vulgaris v 12. týždni (kombinované IGA = 3 a 4, viacnásobná imputácia (*Multiple Imputation, MI*), populácia so zámerom liečiť (*intent-to-treat, ITT*))

Parametre účinnosti	Epiduo Forte gél (3 mg/g + 25 mg/g) (n = 217)	Gél (adapalén 1 mg/g +dibenzoylperoxid 25 mg/g) (n = 217) ^a	Gélové vehikulum (n = 69)
Miera úspešnosti (zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA hodnotenie „bez lézií“ alebo „takmer bez lézií“)	33,7 % ^b	27,3 %	11,0 %
Zmena v zápalových	27,8 ^b	26,5	13,2

Parametre účinnosti	Epiduo Forte gél (3 mg/g + 25 mg/g) (n = 217)	Gél (adapalén 1 mg/g +dibenzoylperoxid 25 mg/g) (n = 217) ^a	Gélové vehikulum (n = 69)
léziách Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	(68,7 %)	(69,3 %)	(39,2 %)
Zmena v nezápalových léziách Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	40,5 ^b (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

a) Táto štúdia nebola navrhnutá ani zameraná na formálne porovnanie účinnosti liekov Epiduo Forte (3 mg/g + 25 mg/g) a Epiduo (s nižšou silou adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g), ani na porovnanie nižšej sily prípravku (adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g) s gélovým vehikulom

b) $p < 0,001$ oproti vehikulu

Výsledky analýz primárnej účinnosti u populácie s ťažkým akné sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Klinická účinnosť u pacientov so závažným acne vulgaris (IGA = 4, MI, populácia ITT)

Parametre účinnosti	Epiduo Forte gél (3 mg/g + 25 mg/g) (n = 106)	Gél (adapalén 1 mg/g +dibenzoylperoxid 25 mg/g) (n = 112)	Gélové vehikulum (n = 34)
Miera úspešnosti (zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA hodnotenie „bez lézií“ alebo „takmer bez lézií“)	31,9 % ^a	20,5 %	11,8 %
Zmena v zápalových léziách Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	37,3 ^b (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Zmena v nezápalových léziách Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	46,3 ^b (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

a) $p = 0,029$ oproti vehikulu

b) $p < 0,001$ oproti vehikulu

Gél adapalén 1 mg/g + dibenzoylperoxid 25 mg/g bol zahrnutý do tejto štúdie ako referenčná liečba. U osôb s akné klasifikovaným ako „stredne závažná forma“ (IGA stupeň 3) gél Epiduo Forte nepreukázal žiadnu výhodu v účinnosti v porovnaní s referenčnou liečbou. V analýze u pacientov so „závažnou formou“ (IGA stupeň 4), mal gél Epiduo Forte vyššiu účinnosť oproti vehikulu s rozdielom v liečbe 20,1 % (31,9 % oproti 11,8 %; 95 % IS: [6,0 % , 34,2 %]), $p = 0,029$), zatiaľ čo referenčná liečba nie (rozdiel v liečbe oproti vehikulu 8,8 %).

Účinnok gélu Epiduo Forte na jazvy po akné sa skúmal v štúdiu OSCAR. Išlo o multicentrovú, randomizovanú, skúšajúcim zaslepenú, vehikulom kontrolovanú štúdiu s použitím intraindividuálneho porovnávania (pravá polovica tváre oproti ľavej polovici tváre), ktorá skúmala mužov a ženy vo veku 16 až 35 rokov (n=67) so stredne ťažkou až ťažkou formou tvárového acne vulgaris. Pacienti mali v

priemere 40 lézií akné (18 zápalových lézií, 22 nezápalových lézií) na každej strane. Prevažná väčšina osôb mala celkovú strednú závažnosť akné (93 %). Obe strany boli dobre vyvážené, pokiaľ ide o lézie akné, závažnosť jaziev po akné bola 12 jaziev na každej strane, s väčšinou jaziev o veľkosti 2 – 4 mm. Väčšina osôb mala celkovo miernu (63 %) závažnosť jaziev a približne 30 % malo strednú závažnosť. Do tejto štúdie boli zahrnutí muži alebo ženy vo veku 16 až 35 rokov, vrátane a s fototypom kože I až IV na Fitzpatrickovej stupnici.

Zaradenou populáciou boli najmä ženy (65,7 %) a väčšina osôb bola zaradená do kategórie prevažne bielej rasy (86,6 %) a zvyšok ázijskej rasy (13,4 %), etnická príslušnosť nebola zaznamenaná. Najčastejšími fototypmi kože boli II (47,8 %) a III (34,3 %) a zvyšok IV (13,4 %) a I (4,5 %).

Všetky vhodné subjekty boli randomizované tak, aby dostávali Epiduo Forte na jednu polovicu tváre a gélové vehikulum na druhú polovicu, raz denne v noci, počas 24 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol počet atrofických jaziev po akné na polovici tváre v 24. týždni.

Analýza primárneho koncového ukazovateľa preukázala, že liečba liekom znížila celkový počet jaziev po akné (pozri tabuľku 4).

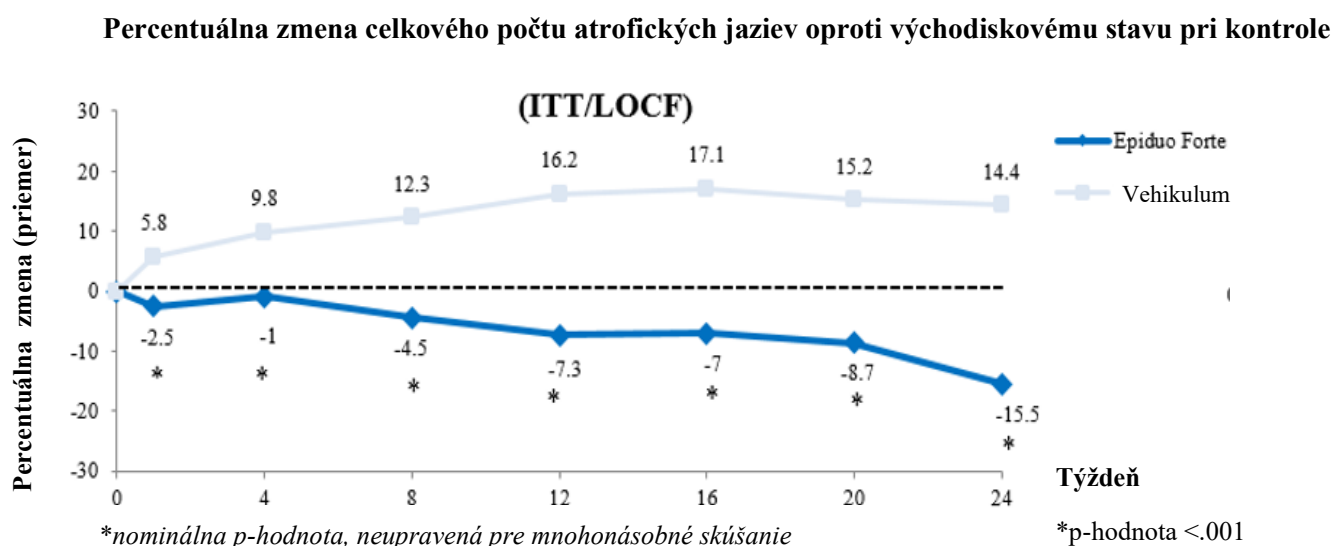
Tabuľka 4: Celkový počet jaziev po akné (ITT/posledná pozorovaná hodnota (*last observation carried forward*, LOCF))

Celkový počet jaziev po akné (ITT/LOCF)	Epiduo Forte gél (0,3%/2,5%)	Gélové vehikulum	Rozdiel v liečbe	Štatistický výsledok
Priemer ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p < 0,0001
Medián	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)	

Gél Epiduo Forte primárne redukoval jazvy s veľkosťou 2 - 4 mm (priemerná hodnota pre gél Epiduo Forte bola 9,0 ± 5,4; priemerná hodnota pre gélové vehikulum bola 12,1 ± 7,0; priemerný rozdiel v liečbe oproti vehikulu bol -3,1 ± 4,1), zatiaľ čo redukcia jaziev > 4 mm bola menšia (priemerná hodnota pre Epiduo Forte bola 0,6 ± 0,8; priemerná hodnota pre gélové vehikulum bola 1,2 ± 1,9; priemerný rozdiel v liečbe oproti vehikulu bol -0,6 ± 1,5).

Obrázok 1 znázorňuje percentuálnu zmenu celkového počtu atrofických jaziev oproti východiskovému stavu pri kontrole na poloviciach tváre, pre gél Epiduo Forte a vehikulum v uvedenom poradí.

Obrázok 1



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U 26 dospelých a dospievajúcich osôb (vo veku 12 až 33 rokov) so závažnou formou acne vulgaris sa vykonala farmakokinetická štúdia s gélom Epiduo Forte. Osoby boli liečené liekom raz denne na všetkých potenciálne postihnutých oblastiach tela počas 4 týždňov, s priemernou dávkou 2,3 gramu/deň (rozsah: 1,6 – 3,1 gramu/deň) gélu Epiduo Forte aplikovaného v tenkej vrstve na tvár, ramená, hornú časť hrudníka a hornú časť chrbta. Po 4 týždňoch liečby malo 16 osôb (62 %) merateľné plazmatické koncentrácie adapalénu nad hranicou merateľnosti (LOQ 0,1 ng/ml), s priemernou C_{max} $0,16 \pm 0,08$ ng/ml a priemernou AUC_{0-24h} $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. Najviac exponovaná osoba mala hodnoty C_{max} adapalénu 0,35 ng/ml a AUC_{0-24h} 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetické štúdie vykonané s gélmi Epiduo a Epiduo Forte preukázali, že transdermálna absorpcia adapalénu nie je ovplyvnená dibenzoylperoxidom.

Prienik dibenzoylperoxidu cez kožu je nízky. Po aplikácii na kožu sa kompletne mení na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fototoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity s adapalénom podávaným perorálne a dermálne sa uskutočnili na potkanoch a králikoch. Pri vysokých systémových expozíciách (perorálne dávky od 25 mg/kg/deň) bol preukázaný teratogénny účinok. Pri nižších expozíciách (dermálna dávka 6 mg/kg/deň) boli pozorované zmeny v počte rebier alebo stavcov.

Štúdie na zvieratách s liekom Epiduo alebo Epiduo Forte zahrňujúce štúdie lokálnej znášanlivosti a štúdie dermálnej toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a/alebo miniprasiat v dĺžke až do 13 týždňov preukázali lokálne podráždenie a možnosť senzibilizácie, čo sa v prípade kombinácie obsahujúcej dibenzoylperoxid očakáva. Systémová expozícia adapalénu pri opakovanej dermálnej aplikácii fixnej kombinácie u zvierat je veľmi nízka, v súlade s klinickými farmakokinetickými údajmi. Dibenzoylperoxid sa v koži rýchlo a kompletne mení na kyselinu benzoovú a po absorpcii sa vylučuje močom pri obmedzenej systémovej expozícii.

Reprodukčná toxicita adapalénu so zameraním na fertilitu sa u potkanov testovala po perorálnom podaní.

Po liečbe adapalénom podávaným perorálne v dávkach do 20 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť a fertilitu, prežitie vrhu F1, rast a vývoj do odstavenia a následnú reprodukčnú schopnosť.

Štúdia reprodukčnej a vývojovej toxicity vykonaná na skupinách potkanov vystavených perorálnym dávkam dibenzoylperoxidu do 1 000 mg/kg/deň (5 ml/kg) preukázala, že dibenzoylperoxid pri dávkach do 500 mg/kg/deň nevyvolával teratogenitu a nemal účinky na reprodukčnú schopnosť.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že adapalén má potenciál byť veľmi perzistentný a toxický pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že adapalén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

edetán disodný
dokusát sodný
glycerol
poloxamér
propylénglykol (E 1520)
simulgel 600 PHA (kopolymér akrylamidu a akryloyldimetyltaurátu sodného, izohexadekán,
polysorbát 80, sorbitan-oleát)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Epiduo Forte sa dodáva v dvoch typoch balenia:

Tuba:

2 g a 5 g plastové tuby s telom z polyetylénu s vysokou hustotou a hlavicou z polyetylénu s vysokou hustotou, uzatvorené polypropylénovým skrutkovacím uzáverom.

Viacdávkový obal s odvzdušňovacou pumpou:

15 g, 30 g, 45 g a 60 g viacdávkový obal s odvzdušňovacou pumpou a stláčacím uzáverom vyrobený z polypropylénu a polyetylénu s vysokou hustotou alebo z polypropylénu, polyetylénu s vysokou hustotou a polyetylénu s veľmi nízkou hustotou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4
92927 La Défense Cedex, Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0025/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. marec 2023

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023