

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Epiduo
1 mg/g + 25 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g gélu obsahuje 1 mg (0,1 % 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

Kožná liečba acne vulgaris v prípade prítomnosti komedónov, papúl a pustúl (pozri časť 5.1).
Epiduo je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 9 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Epiduo sa aplikuje na celú oblasť postihnutú akné raz denne – večer, na čistú a suchú kožu. Gél sa aplikuje v tenkej vrstve bruškami prstov, treba sa vyhnúť očiam a perám (pozri časť 4.4).

Pokiaľ sa objaví podráždenie, pacient má byť poučený, aby používal zvlhčujúce prípravky, ktoré nepodporujú tvorbu komedónov, aby liek používal menej často (napr. každý druhý deň), dočasne prerušil liečbu alebo ju ukončil.

Dĺžku liečby určí lekár na základe klinického stavu. Prvé prejavy klinického zlepšenia sa obvykle objavujú po 1 až 4 týždňoch liečby.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Epiduo u detí vo veku do 9 rokov neboli skúmané.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Epiduo sa nemá dostať do očí, úst, nosových dierok ani na sliznice. Ak sa liek dostane do oka, musí sa okamžite vypláchnuť teplou vodou.

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

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

Je potrebné sa vyhýbať nadmernému pobytu na slnku a pôsobeniu UV žiarenia.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pri predchádzajúcich skúsenostiach s adapalénom a dibenzoylperoxidom sa nezistili žiadne interakcie s inými liekmi, ktoré by sa mohli používať na kožu súbežne s liekom Epiduo. Napriek tomu sa nemajú súbežne používať iné retinoidy, dibenzoylperoxid ani lieky s podobným mechanizmom účinku. Pri používaní kozmetických prípravkov s olupujúcim, dráždivým alebo vysušujúcim účinkom treba postupovať opatrne, pretože v kombinácii s liekom Epiduo môže dochádzať ku kumulácii dráždivého účinku.

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

Penetrácia dibenzoylperoxidu kožou je nízka a liečivo sa úplne metabolizuje na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná. Je preto nepravdepodobné, že dôjde 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, majú za následok nízku systémovú expozíciu kvôli minimálnej absorpcii kožou. Môžu však existovať individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné použitie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Gravidita

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

Údaje o lokálnom používaní adapalénu u tehotných žien sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii.

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, liečbu treba ukončiť.

Dojčenie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vylučovaní lieku Epiduo (adapalén/dibenzoylperoxid) do mlieka u zvierat alebo ľudí po aplikácii na kožu.

Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčatá, pretože systémová expozícia dojčiacej ženy lieku Epiduo je zanedbateľná. Epiduo sa môže používať počas dojčenia.

Počas dojčenia sa Epiduo nemá aplikovať na hrudník, aby nedošlo ku kontaktnej expozícii dojčaťa.

Fertilita

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

V reprodukčných štúdiách sa však u potkanov nezistil žiadny vplyv adapalénu ani dibenzoylperoxidu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Epiduo môže spôsobiť nasledovné nežiaduce reakcie v mieste aplikácie:

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
Poruchy oka	neznáme (z dostupných údajov)*	opuch očného viečka
Poruchy imunitného systému	neznáme (z dostupných údajov)*	anafylaktická reakcia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme (z dostupných údajov)*	zovretie hrdla, dýchavičnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	suchá koža, iritačná kontaktná dermatitída, podráždenie kože, pocit pálenia na koži, erytém, olupovanie (exfoliácia) kože
	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	pruritus, spálenie od slnka
	neznáme (z dostupných údajov)*	alergická kontaktná dermatitída, opuch tváre, bolesť kože (bodavá bolesť), pľuzgieriky (vezikuly), zmena farby kože (hyperpigmentácia a hypopigmentácia), urtikária, popálenina na mieste aplikácie**

* Údaje hlásené po uvedení lieku na trh.

** Väčšinu prípadov „popáleniny na mieste aplikácie“ predstavovali povrchové popáleniny, ale hlásené boli prípady reakcií s popáleninou druhého stupňa alebo závažnou popáleninou.

Pokiaľ sa po aplikácii lieku Epiduo objaví podráždenie, zvyčajne býva mierne až stredne závažné, s prejavmi a príznakmi lokálnej znášanlivosti [erytém, suchosť, olupovanie kože, pocit pálenia a bolesť kože (bodavá bolesť)], ktoré vrcholía počas prvého týždňa a potom spontánne ustupujú.

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 je určený len na dermálne použitie jedenkrát denne.

Ak náhodou dôjde k požitiu lieku, treba nasadiť vhodnú symptomatickú liečbu.

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 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. Mechanicky 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 jeho 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 aj rezistentné voči antibiotikám. Pri dibenzoylperoxide sa preukázali aj exfoliačné a keratolytické účinky.

Klinická účinnosť lieku Epiduo u pacientov vo veku 12 rokov a viac

Bezpečnosť a účinnosť lieku Epiduo aplikovaného jedenkrát denne pri liečbe acne vulgaris sa posudzovala v dvoch 12-týždňových, multicentrických, kontrolovaných klinických štúdiách s podobným plánom, v ktorých sa liek Epiduo u pacientov s akné porovnával s jednotlivými účinnými zložkami lieku, adapalénom a dibenzoylperoxidom (BPO), a s gélovým vehikulom. Do štúdie 1 a štúdie 2 bolo zaradených celkom 2 185 pacientov. Populáciu pacientov v oboch štúdiách tvorilo približne 49 % mužov a 51 % žien vo veku 12 rokov a viac (priemerný vek: 18,3 rokov; rozpätie 12 – 50 rokov) s 20 až 50 zápalovými léziami a 30 až 100 nezápalovými léziami na začiatku štúdie. Pacienti si ošetrovali tvár a podľa potreby ďalšie oblasti postihnuté akné jedenkrát denne, večer.

Kritériá účinnosti boli:

- (1) Úspešnosť, percentuálny podiel pacientov s hodnotením „bez lézií“ a „takmer bez lézií“ v 12. týždni na základe celkového hodnotenia skúšajúcim (Investigator's Global Assessment, IGA);

(2) Zmena a percentuálna zmena v 12. týždni oproti začiatku štúdie z hľadiska

- počtu zápalových lézií,
- počtu nezápalových lézií,
- celkového počtu lézií.

Výsledky týkajúce sa účinnosti v jednotlivých štúdiách sú uvedené v tabuľke 1 a kombinované výsledky v tabuľke 2. V oboch štúdiách bol liek Epiduo preukázateľne účinnejší než jeho jednotlivé zložky a gélové vehikulum. Celkovo bol čistý priaznivý účinok (liečivá mínus vehikulum) dosiahnutý s liekom Epiduo väčší než súčet čistých priaznivých účinkov dosiahnutých s jednotlivými zložkami, čo poukazuje na potenciáciu terapeutickú aktivitu týchto látok pri ich použití vo fixnej kombinácii dávok. V štúdiu 1 a štúdiu 2 bol konzistentne pozorovaný skorý účinok liečby liekom Epiduo na zápalové lézie v prvom týždni liečby. Pozorovateľná odpoveď nezápalových lézií (otvorených a uzavretých komedónov) sa prejavila medzi prvým a štvrtým týždňom liečby. Priaznivý účinok na noduly pri akné nebol stanovený.

Tabuľka 1 Klinická účinnosť v dvoch porovnávacích štúdiách

Štúdia 1				
Štúdia 1 12. týždeň LOCF, ITT	Adapalén + BPO n = 149	Adapalén n = 148	BPO n = 149	Vehikulum n = 71
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Priemerné zníženie (% zníženie)				
Počet zápalových lézií	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Počet nezápalových lézií	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Celkový počet lézií	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Štúdia 2				
Štúdia 2 12. týždeň LOCF, ITT	Adapalén + BPO n = 415	Adapalén n = 420	BPO n = 415	Vehikulum n = 418
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Priemerné zníženie (% zníženie)				
Počet zápalových lézií	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Počet nezápalových lézií	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Celkový počet lézií	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Tabuľka 2 Klinická účinnosť v porovnávacích štúdiách spolu

	Adapalén + BPO n = 564	Adapalén n = 568	BPO n = 564	Vehikulum gélu n = 489
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Priemerné zníženie (% zníženie)				
Počet zápalových lézií	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Počet nezápalových lézií	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)

	Adapalén + BPO n = 564	Adapalén n = 568	BPO n = 564	Vehikulum gélu n = 489
Celkový počet lézií	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinická účinnosť lieku Epiduo u detí vo veku 9 až 11 rokov

V pediatrickom klinickom skúšaní bolo gél Epiduo, aplikovaný jedenkrát denne počas 12 týždňov, liečených 285 detí vo veku 9 – 11 rokov (53 % jedincov bolo vo veku 11 rokov, 33 % vo veku 10 rokov a 14 % vo veku 9 rokov) s acne vulgaris so skóre 3 (stredne závažné) na stupnici hodnotenia IGA a s celkovým počtom lézií (nezápalových a/alebo zápalových) na tvári (vrátane nosa) minimálne 20 ale nie viac ako 100 na začiatku štúdie.

Zo záverov štúdie vyplýva, že profily účinnosti a bezpečnosti lieku Epiduo pri liečbe akné na tvári v tejto špecifickej mladšej vekovej skupine sú v súlade s výsledkami iných hlavných štúdií s jedincami vo veku 12 rokov a viac s acne vulgaris a ukazujú na významnú účinnosť s prijateľnou znášanlivosťou. Trvalý skorý účinok liečby liekom Epiduo bol v porovnaní s vehikulom gélu konzistentne pozorovaný pri všetkých léziách (zápalových, nezápalových a léziách celkom) v 1. týždni a pokračoval do 12. týždňa.

Štúdia 3		
12. týždeň LOCF, ITT	Adapalén + BPO n = 142	Vehikulum gélu n = 143
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Priemerné zníženie (% zníženie)		
Počet zápalových lézií	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Počet nezápalových lézií	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Celkový počet lézií	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lieku Epiduo sú podobné farmakokinetickému profilu samotného gélu s adapalénom 0,1 %.

V 30-dennej klinickej farmakokinetickej štúdii vykonanej u pacientov s akné, u ktorých sa testoval gél s fixnou kombináciou alebo gél s adapalénom 0,1 % v zodpovedajúcom zložení v maximalizovaných podmienkach (aplikácia 2 g gélu denne), nebolo množstvo adapalénu vo väčšine vzoriek plazmy stanoviteľné (hranica stanoviteľnosti 0,1 ng/ml). Nízke hladiny adapalénu (C_{max} v rozpätí 0,1 až 0,2 ng/ml) boli namerané v dvoch krvných vzorkách získaných od jedincov liečených liekom Epiduo a v troch vzorkách získaných od jedincov liečených gélom s adapalénom 0,1 %. Najvyššia zistená AUC_{0-24h} adapalénu v skupine liečenej fixnou kombináciou bola 1,99 ng.h/ml.

Uvedené výsledky sú porovnateľné s výsledkami získanými v predchádzajúcich klinických farmakokinetických štúdiách s rôznymi liekmi s adapalénom 0,1 %, v ktorých bola systémová expozícia adapalénu konzistentne nízka.

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 s potkanmi a králikmi. 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 zahrňujúce štúdie lokálnej znášateľnosti a štúdie toxicity po opakovanom podávaní na kožu u potkanov, psov a miniprasiat v dĺžke až 13 týždňov preukázali lokálne podráždenie a potenciál pre senzitiváciu, čo sa v prípade kombinácie obsahujúcej dibenzoylperoxid očakáva. Systémová expozícia adapalénu pri opakovanej aplikácii fixnej kombinácie na kožu 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 sa u potkanov testovala perorálnou cestou podania.

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) ukázala, že dibenzoylperoxid pri dávkach do 500 mg/kg/deň nevyvolával teratogenitu ani účinky na reprodukčnú schopnosť.

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

Stabilita lieku Epiduo pri používaní je najmenej 6 mesiacov po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Epiduo sa dodáva v dvoch typoch obalu:

- Tuba:

Biela plastová tuba 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g a 90 g s telom z polyetylénu s vysokou hustotou a hlavicou z polyetylénu s vysokou hustotou uzavretá bielym polypropylénovým závitovým uzáverom.

- Viacdávkový obal s odvzdušňovacou pumpou:
Biely viacdávkový obal 15 g, 30 g, 45 g a 60 g s odvzdušňovacou pumpou a stláčacím uzáverom vyrobený z polypropylénu, polyetylénu s nízkou hustotou a polyetylénu s vysokou hustotou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

46/0114/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. máj 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. november 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023