FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Epiduo 0,1% / 2,5% gel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:
Adapalen 1 mg (0,1% w/w)
Bensoylperoxid, hydratiserad, motsvarande 25 mg (2,5% w/w) bensoylperoxid, vattenfri.

Hjälpämne med känd effekt: Propylenglykol (E1520) 40 mg/g (4,0 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Gel.
Vit till mycket blekt gul, ogenomskinlig gel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan behandling av *acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer (se avsnitt 5.1).
Epiduo är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Epiduo ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området, på rengjord och torr hud. Gelen ska appliceras i ett tunt lager med fingertopparna. Undvik ögon och läppar (se avsnitt 4.4).

Om irritation uppstår bör patienten instrueras att använda ett icke-komedogent mjukgörande preparat, att använda medicineringen mindre frekvent (t ex varannan dag), att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

Behandlingslängden ska avgöras av läkaren baserat på det kliniska tillståndet. Tidiga tecken på klinisk förbättring syns vanligen efter 1-4 veckors behandling.

Epiduos säkerhet och effekt har inte studerats hos barn under 9 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.6)
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnena eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Epiduo gel ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapsår), eksem eller solbränna.

Epiduo bör inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om gelen kommer i ögat, skölj omedelbart med varmt vatten.

Detta läkemedel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) per gram motsvarande 4 % w/w.

Om en reaktion uppstår som tyder på känslighet mot något av innehållsämnena, ska användningen av Epiduo avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

Epiduo bör inte komma i kontakt med färgat material såsom hår och färgade tyger, eftersom gelen kan orsaka blekning och missfärgning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Från tidigare erfarenhet av adapalen och bensoylperoxid finns inga kända interaktioner med andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Epiduo. Andra retinoider eller bensoylperoxider eller läkemedel med liknande verkningssätt ska emellertid inte användas samtidigt med Epiduo. Försiktighet bör iakttas om kosmetika som har en avflagande, irriterande eller uttorkande effekt används, eftersom de kan ge en additiv irriterande effekt till Epiduo.

Absorptionen av adapalen genom human hud är låg (se avsnitt 5.2) och därför är interaktioner med systemiska läkemedel osannolika.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid genom huden är låg och läkemedlet metaboliseras fullständigt till bensoesyra vilken elimineras snabbt. Det är därför inte sannolikt att en potentiell interaktion mellan bensoesyra och systemiska läkemedel inträffar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Epiduo är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida. Det finns ingen eller begränsad mängd data från topikal användning av adapalen hos gravida kvinnor.
Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering med orala doser (se avsnitt 5.3).
Klinisk erfarenhet från lokalt applicerad adapalen och bensoylperoxid under graviditet är begränsad.
Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Inga studier på passage till mjölk efter kutan applicering av Epiduo (adapalen/bensoylperoxid) gel har utförts på vare sig djur eller människa.

Inga effekter på det diande barnet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för Epiduo av den ammande mamman är försumbar. Epiduo kan användas under amning.

För att undvika exponering av det nyfödda barnet ska applicering av Epiduo på bröstet undvikas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har gjorts med Epiduo gel.

I reproduktionsstudier påvisades emellertid inga effekter av adapalen eller bensoylperoxid på fertiliteten hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Epiduo kan orsaka följande biverkningar vid appliceringsstället:

Organsystemklass (MedDRA)	*Frekvens*	*Biverkning*
Ögon	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Ögonlocksödem

Organsystemklass (MedDRA)	*Frekvens*	*Biverkning*
Immunsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Anafylaktisk reaktion
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vä vnad	Vanliga (>1/100 till <1/10)	Torr hud, irritativ kont aktdermatit, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation (avflagning av huden)
	Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100)	pruritus, solsveda
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Allergisk kontaktderm atit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigment ering eller hypopigmentering), u rtikaria, brännsår vid appliceringsstället**
* Data från säkerhetsövervakningen efter marknadsföring		

Organsystemklass (MedDRA)	*Frekvens*	*Biverkning*
**De flesta fall av "brännsår vid appliceringsstället" var ytliga sår, men andra gradens brännskador eller allvarliga brännskador har rapporterats.		

Om hudirritation uppstår efter applicering av Epiduo är intensiteten vanligen mild eller måttlig, med lokala toleranstecken och -symptom (erytem, torrhet, fjällning, brännande känsla och smärta i huden (stickande smärta)) framförallt under den första veckan och som sedan avtar spontant.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Epiduo ska endast användas en gång per dag på huden.

Om gelen av misstag intages peroralt bör lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, D10AD Retinoider för utvärtes behandling mot akne;
ATC-kod: D10AD53

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Epiduo kombinerar två aktiva substanser vilka verkar genom olika, men kompletterande, verkningssätt.

- ***Adapalen:*** Adapalen är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoid-liknande aktivitet. Studier på den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalen är verksamt mot patologin vid *acne vulgaris*: den är en potent modulerare av celldifferentieringen och keratiniseringen och har anti-inflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinsyrareceptorer. Aktuella data tyder på att topikalt applicerat adapalen normaliserar differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i minskad bildning av mikrokomedoner. Adapalen hämmar de kemotaktiska (riktade) och kemokinetiska (randomiserade) svaren av humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro* -försöksmodeller; det hämmar också metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. *In vitro*-studier har visat hämning av AP-1-faktorer och hämning av uttrycket av toll-liknande receptorer 2. Den här profilen tyder på att den cellmedierade inflammatoriska komponenten i akne reduceras av adapalen.

- ***Bensoylperoxid:*** Bensoylperoxid har visats ha antibakteriell aktivitet; i synnerhet mot *Cutibacterium acnes*, som finns i onormalt stora mängder i den akneangripna hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxids verkningsmekanism har förklarats med dess kraftigt lipofila aktivitet, som möjliggör penetrering genom epidermis in i bakteriers och keratinocyters cellmembran i hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxid är känd som ett mycket effektivt bredspektrumantibakteriellt medel i behandlingen av acne vulgaris. Den har visats ha en bakteriedödande effekt genom att alstra fria radikaler som oxiderar proteiner och andra viktiga cellkomponenter i bakterieväggen. Den minsta hämmande koncentrationen av bensoylperoxid är bakteriedödande och har visat effekt på antibiotikakänsliga och antibiotikaresistenta stammar av *C. acnes*. Dessutom har bensoylperoxid visat avfjällande och keratolytisk aktivitet.

Klinisk effekt av Epiduo hos patienter i åldern 12 år och äldre

Säkerheten och effektiviteten för Epiduo applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* fastställdes i två kliniska 12-veckor långa kontrollerade multicenterstudier av liknande design, jämförande Epiduo med dess individuella aktiva komponenter, adapalen och bensoylperoxid, och med gelvehikeln hos acnepatienter. Totalt 2185 patienter inkluderades i Studie 1 och Studie 2. Fördelningen av patienter i de två studierna var ungefär 49% män och 51% kvinnor, 12 år gamla eller äldre (medelålder 18,3 år, spridning 12 – 50), som uppvisade 20-50

inflammatoriska lesioner och 30-100 icke-inflammatoriska lesioner vid studiens start. Patienterna behandlade ansiktet och andra acne-angripna områden vid behov en gång dagligen till kvällen.

Effektkriterierna var

1. Behandlingsresultat, procentandel av patienterna som skattades som ”helt fri” eller ”nästan helt fri” från akne vid vecka 12 baserat på Investigator’s Global Assessment (IGA)
2. Förändring och procentuell förändring från studiens start vid vecka 12 vad gäller
   - Antal inflammatoriska lesioner
   - Antal icke-inflammatoriska lesioner
   - Totalt antal lesioner.

Effektresultaten från varje studie presenteras i Tabell 1 och kombinerat resultat i Tabell 2. Epiduo visades vara mer effektivt jämfört med dess individuella komponenter och gelvehikel i båda studierna. Totalt var den fördelaktiga nettoeffekten (aktiv substans minus vehikel) av Epiduo större än summan av de fördelaktiga nettoeffekterna från de individuella komponenterna, och detta indikerar en potentiering av den terapeutiska aktiviteten hos dessa substanser när de används i en fast doskombination. En tidig behandlingseffekt observerades genomgående i Studie 1 och Studie 2 för inflammatoriska lesioner vecka 1 av behandlingen. Icke-inflammatoriska lesioner (öppna och slutna komedoner) svarade märkbart mellan den första och fjärde veckan av behandlingen, Effekten på aknenoduli har inte fastställts.

Tabell 1. Klinisk effekt i två jämförande studier

Studie 1				
Studie1 Vecka12LOCF; ITT	**Adapalen + Bensoylperoxid N=149**	**Adapalen N=148**	**Bensoyl-peroxid N=149**	**Gelvehikel N=71**
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	17 (62.8%)	13 (45.7%) p<0.001	13 (43.6%) p<0.001	11 (37.8%) p<0.001
Antal icke-inflammatoriska lesioner	22 (51.2%)	17 (33.3%) p<0.001	16 (36.4%) p<0.001	14 (37.5%) p<0.001
Totalt antal lesioner	40 (51.0%)	29 (35.4%) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0%) p<0.001
Studie2				
Studie2 Vecka12LOCF; ITT	**Adapalen + Bensoylperoxid N=415**	**Adapalen N=420**	**Bensoyl-peroxid N=415**	**Gelvehikel N=418**
Behandlingsresultat (heltfrieller nästan		83 (19.8%)	92 (22.2%)	47 (11.3%)

Studie 1				
heltfrifrånakne)	125 (30.1%)	p<0.001	p=0.006	p<0.001
Medianreduktion(%reduktion)av				
Antal inflammatoriska lesioner	16 (62.1%)	14 (50.0%) p<0.001	16 (55.6%) p=0.068	10 (34.3%) p<0.001
Antal icke-inflammatoriska lesioner	24 (53.8%)	22 (49.1%) p=0.048	20 (44.1%) p<0.001	14 (29.5%) p<0.001
Totalt antal lesioner	45 (56.3%)	39 (46.9%) p=0.002	38 (48.1%) p<0.001	24 (28.0%) p<0.001

Tabell 2. Klinisk effekt i kombinerade jämförande studier

	Adapalen + Bensoylperoxid N=564	**Adapalen N=568**	**Bensoyl-peroxid N=564**	**Gelvehikel N=489**
Behandlingsresultat(heltfriellernästanheltfrifrånakne)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Medianreduktion(%reduktion)av				

	Adapalen + Bensoylperoxid N=564	Adapalen N=568	Bensoyl-peroxid N=564	Gelvehikel N=489
Antal inflammatoriska lesioner	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0 (54.0)	10.0 (35.0)
Antal icke-inflammatoriska lesioner	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Totalt antal lesioner	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Klinisk effekt av Epiduo hos barn, 9 till 11 år

Under en pediatrisk klinisk studie blev 285 barn med acne vulgaris, ålder 9-11 år (53% var 11 år, 33% var 10 år och 14 % var 9 år) behandlade med Epiduo gel en gång dagligen under 12 veckor. Vid studiens start hade de värdet 3 (måttlig) på IGA skalan och ett minimum av 20 men inte fler än totalt 100 lesioner (icke-inflammatoriska och/eller inflammatoriska) i ansiktet (inklusive näsan).
Studien drar slutsatsen att effektivitets- och säkerhetsprofilerna för Epiduo gel vid behandling av akne i ansiktet i den här specifika yngre åldersgruppen är överensstämmande med resultaten från andra pivotala studier i patienter från 12 år och äldre med acne vulgaris. Den visar även en signifikant effektivitet med en acceptabel tolerans.

En ihållande tidig behandlingseffekt av Epiduo Gel jämfört med gelvehikel observerades genomgående för alla lesioner (Inflammatoriska, Icke-inflammatoriska och totalt) vid vecka 1 och fortsättningsvis till vecka 12.

Studie 3		
Vecka 12 LOCF; ITT	**Adapalen + Bensoylperoxid N=142**	**Gelvehikel N=143**
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Medianreduktion (% r eduktion) av		
Antal inflammatoriska lesioner	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Antal icke-inflammatoriska l esioner	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Totalt antal lesioner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för Epiduo liknar den farmakokinetiska profilen för enbart adapalen 0,1% gel.

I en 30-dagars klinisk farmakokinetikstudie, utförd på patienter med akne som testades antingen med den fasta kombinationsgelen eller med en matchande formulering av adapalen 0,1% under maximerat förhållande (med applicering av 2 g gel per dag), var adapalen inte detekterbar i majoriteten av

plasmaproverna (detektionsgräns 0,1 ng/ml). Låga nivåer av adapalen (C_{max} mellan 0,1 och 0,2 ng/ml) uppmättes i två blodprover från försökspersoner som behandlats med Epiduo och i tre prover från försökspersoner som behandlats med Adapalen 0,1% gel. Det högsta AUC_{0-24h}-värdet för adapalen uppmätt i den fasta doskombinationsgruppen var 1,99 ng*t/ml.

Dessa resultat är jämförbara med dem som erhållits i tidigare kliniska farmakokinetikstudier på olika formuleringar av adapalen 0,1%, där den systemiska exponeringen för adapalen konsekvent var låg.

Den perkutana penetrationen för bensoylperoxid är låg; när det appliceras på huden omvandlas det fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på oral och dermal administrering av adapalen har utförts på råtta och kanin. En teratogen effekt sågs vid hög systemisk exponering (orala doser om 25 mg/kg/dag). Vid lägre exponering (dermal dos om 6 mg/kg/dag) sågs förändringar i antal revben eller ryggkotor.

I djurstudier utförda med Epiduo, inkluderande lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på råtta, hund och minigris i upp till 13 veckor, sågs lokal irritation och en potential för sensitisering, vilket kan förväntas för en

kombinationsprodukt innehållande bensoylperoxid. Systemisk exponering för adapalen hos djur efter upprepad dermal applicering med den fasta kombinationsprodukten är mycket liten, vilket är i enlighet med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid omvandlas snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och elimineras efter absorption via urinen med en begränsad systemisk exponering.

Reproduktionstoxicitet för adapalen testades vid oral administrering till råtta med avseende på fertilitet.

Det var inga negativa effekter på reproduktiv förmåga och fertilitet, F1-kullens överlevnad, tillväxt och utveckling till avvänjning, och efterföljande reproduktionsförmåga efter behandling med orala dos er av adapalen på upp till 20 mg/kg/dag.

En reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudie utförd på råttor, där grupper blev exponerade för orala doser bensoylperoxid på upp till 1000 mg/kg/dag (5 ml/kg) visade att bensoylperoxid inte inducerar teratogenicitet eller effekter på reproduktiv funktion vid doser upp till 500 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glycerol
Poloxamer
Propylenglykol (E1520)

Simulgel 600PHA (copolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetyltaurat, isohexadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Epiduo är stabilt vid användning minst 6 månader efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epiduo förvaras i två typer av förpackningar:
Tub:
5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g och 90 g vita plasttuber med HDPE struktur och en överdel i HDPE, med en vit skruvkork av polypropen.

Flerdosbehållare med icke ventilerad pump:
15 g, 30 g, 45 g och 60 g vit flerdosbehållare med icke ventilerad pump och snäpp på locket, gjord av polypropen och polyeten av låg och hög densitet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24864

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2008-01-11
Förnyat godkännande: 2012-11-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-10