

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epiduo Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g gelu obsahuje:

3 mg adapalenu (0,3 % w/w)

Benzoylperoxid s vodou odpovídající 25 mg (2,5 % w/w) benzoyl-peroxidu.

Pomocná látka se známým účinkem: propylenglykol (E 1520) 40 mg/g (4,0 %), polysorbát 80 (E 433) ≤4 mg/g.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Bílý až slabě žlutý neprůhledný gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Epiduo Forte je indikován k lokální léčbě *acne vulgaris* v případě přítomnosti komedonů, papulek a pustulek (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek Epiduo Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let věku.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Epiduo Forte se aplikuje na celou oblast postiženou akné na obličeji a těle, jednou denně večer, na čistou a suchou kůži.

Délku léčby určuje lékař na základě celkového klinického stavu a terapeutické odpovědi na léčbu. Časné známky klinického zlepšení se obvykle objeví po 1 až 4 týdnech léčby. Pokud po 4-8 týdnech léčby není pozorováno žádné zlepšení, je třeba znovu zvážit přínos pokračování léčby.

K dispozici je nižší síla (přípravek Epiduo s obsahem adapalenu 1 mg/g + benzoyl-peroxidu 25 mg/g) a tato síla má být zvážena u pacientů se středně těžkou formou *acne vulgaris* (viz bod 5.1).

Při postižení celého obličeje četnými papulkami a pustulkami byl u subjektů léčených přípravkem Epiduo Forte pozorován vyšší klinický přínos ve srovnání s referenční léčbou (Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel). Lékaři mohou volit mezi oběma koncentracemi na základě klinického stavu a závažnosti u daného pacienta.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Epiduo Forte u pacientů starších 65 let nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Epiduo Forte nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Epiduo Forte nebyly u dětí mladších 12 let studovány.

Způsob podání

Pouze kožní podání.

Jednou denně po umytí se nanese tenká vrstva přípravku Epiduo Forte na postižená místa obličeje a/nebo trupu. Má se použít množství gelu o velikosti hrášku na každou oblast obličeje (např. čelo, brada, obě tváře), je třeba se vyhnout očím a rtům (viz bod 4.4).

Pacienty je třeba poučit, aby si po aplikaci léčivého přípravku umyli ruce.

Kosmetické přípravky lze nanášet až po zaschnutí léčivého přípravku.

Pokud dojde k podráždění, pacient má být poučen, aby podle potřeby používal nekomedogenní hydratační přípravky, aby používal léčivý přípravek méně často (např. obden), aby dočasně přerušil jeho používání nebo aby jej přestal používat úplně.

4.3. Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Ženy plánující těhotenství (viz bod 4.6)
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Epiduo Forte se nemá aplikovat na poškozenou kůži, porušenou kůži (pořezání nebo oděrky), na kůži spálenou od slunce nebo na ekzematózní kůži.

Tento léčivý přípravek nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Při zasažení očí je nutné přípravek okamžitě vymýt teplou vodou.

Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na kteroukoliv složku, je potřeba léčbu přípravkem Epiduo Forte ukončit.

Je třeba se vyhnout nadměrnému pobytu na slunci a působení UV záření.

Přípravek Epiduo Forte nemá přijít do kontaktu s žádným barevným materiálem včetně vlasů a barvených tkanin, protože může dojít k vyblednutí a změně barvy.

Přípravek obsahuje 40 mg propylenglykol (E 1520) v 1 g gelu, což odpovídá 4 % w/w.

Přípravek obsahuje polysorbát 80 (E 433), který může způsobit alergické reakce.

Účinnost a bezpečnost přípravku Epiduo Forte u pacientů s těžkým nodulárním nebo hlubokým nodulocystickým akné nebyly studovány. Vzhledem k tomu, že u pacientů s těžkým nodulárním / nodulocystickým akné existuje zvýšené riziko trvalého zjizvení sekundárních lézí akné, použití přípravku Epiduo Forte se u těchto pacientů nedoporučuje z důvodu rizika nedostatečné léčebné odpovědi.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí s přípravkem Epiduo Forte nebyly provedeny.

Při předchozích zkušenostech s adapalénem a benzoyl-peroxidem nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léčivými přípravky, které by se na kůži mohly používat současně s přípravkem Epiduo Forte. Přesto se nemají současně používat jiné retinoidy, benzoyl-peroxid nebo přípravky s podobným mechanismem účinku. Při používání kosmetických prostředků s deskvamačním, dráždivým nebo vysušujícím účinkem je potřeba postupovat opatrně, protože při používání společně s přípravkem Epiduo Forte může docházet ke kumulaci dráždivého účinku.

Absorpce adapalenu lidskou kůží je malá (viz bod 5.2), a proto jsou lékové interakce se systémově podávanými léčivy nepravděpodobné.

Průnik benzoyl-peroxidu kůží je malý a léčivá látka je zcela metabolizována na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k potenciálním interakcím kyseliny benzoové se systémově podávanými léčivy.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

Těhotenství

Přípravek Epiduo Forte je kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství.

Údaje o lokálním použití adapalenu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech při perorálním podání prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

Klinické zkušenosti s lokálně používaným adapalénem a benzoyl-peroxidem v těhotenství jsou omezené.

Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je nutné léčbu ukončit.

Kojení

Studie o vylučování přípravku Epiduo Forte do mléka zvířat nebo lidí po aplikaci na kůži nebyly provedeny. Dostupné farmakokinetické údaje u potkanů prokázaly vylučování adapalenu do mléka po perorálním nebo intravenózním podání adapalenu.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zastavit léčbu přípravkem Epiduo Forte, přičemž je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Aby se zabránilo kontaktu kojence s přípravkem, nemají si kojící ženy aplikovat přípravek Epiduo Forte na oblast hrudníku.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u lidí s přípravkem Epiduo Forte.

V reprodukčních studiích na potkanech však nebyl zjištěn žádný vliv adapalenu nebo benzoyl-peroxidu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Epiduo Forte nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přibližně u 10 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích kožních účinků. Nežádoucí účinky související s léčbou, které jsou obvykle spojeny s používáním přípravku Epiduo Forte, zahrnují mírné až středně závažné reakce v místě aplikace, jako je podráždění kůže charakterizované zejména šupinatěním, suchostí, erytémem a pálením/pícháním. Doporučením je použít hydratační krém, dočasně snížit frekvenci aplikace na každý druhý den nebo dočasně přerušit jeho používání, dokud nebude možné obnovit režim jednou denně.

Tyto účinky se obvykle objevují na počátku léčby a mají tendenci se časem postupně zmírňovat.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy systémových orgánů a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit) a byly hlášeny u přípravku Epiduo Forte v klinické studii fáze 3 kontrolované vehikulem (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída systémů	orgánových	Frekvence	Nežádoucí účinky
----------------------	-------------------	------------------	-------------------------

Poruchy oka	Méně časté	Erytém očního víčka
	Není známo*	Otok očního víčka
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	Není známo*	Parestezie (brnění v místě aplikace)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo*	Stažení hrdla, dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Atopická dermatitida, ekzém, pocit pálení na kůži, podráždění kůže, erytém, olupování kůže (exfoliace)
	Méně časté	Suchost kůže, pruritus, vyrážka
	Není známo*	Alergická kontaktní dermatitida, otok obličeje, bolest kůže (bodavá bolest), puchýřky (vezikuly), změna barvy kůže (hyperpigmentace a hypopigmentace), kopřivka, popálení v místě aplikace**

*Údaje hlášené po uvedení přípravku Epiduo (1 mg/g / 25 mg/g gel) na trh od populace neznámé velikosti

** Většinu případů „popálení v místě aplikace“ představovaly povrchové popáleniny, ale hlášeny byly i případy reakcí s popáleninou druhého stupně nebo závažné popáleniny.

Nežádoucí účinky související s kůží byly častější u přípravku Epiduo Forte než u přípravku Epiduo (adapalen 1 mg/g / benzoyl-peroxid 25 mg/g) ve srovnání s vehikulem. V pilotní studii (viz bod 5.1) mělo nežádoucí účinky související s kůží 9,2 % subjektů v kombinované populaci léčené přípravkem Epiduo Forte a 3,7 % subjektů v populaci léčené přípravkem Epiduo ve srovnání se skupinou léčenou vehikulem (2,9 %).

Kromě některých výše uvedených účinků byly u přípravku Epiduo (adapalen 1 mg/g / benzoyl-peroxid 25 mg/g), který je dříve schválenou fixní kombinací adapalenu a benzoyl-peroxidu, hlášeny další nežádoucí účinky:

- Klinické studie:

Dalšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Epiduo jsou iritační kontaktní dermatitida (časté) a spálení od slunce (vzácné).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Přípravek Epiduo Forte je určen pouze ke kožnímu podání jednou denně. Nadměrná aplikace přípravku Epiduo Forte může způsobit závažné podráždění. V takovém případě je třeba přerušit používání, dokud nedojde ke zhojení kůže.

Při náhodném požití je potřeba zavést vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii akné pro lokální aplikaci,
ATC kód: D10AD53

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Epiduo Forte obsahuje dvě léčivé látky, které působí různými, ale komplementárními mechanismy účinku.

- **Adapalen:** Adapalen je chemicky stabilní derivát kyseliny naftalenkarboxylové s aktivitou podobnou retinoidu. Studie biochemického a farmakologického profilu ukázaly, že adapalen působí v patologii *acne vulgaris*: je silným modulátorem buněčné diferenciaci a keratinizace a má protizánětlivé vlastnosti. Mechanicky se adapalen váže na specifické jaderné receptory kyseliny retinové. Současné důkazy naznačují, že lokálně aplikovaný adapalen normalizuje diferenciaci folikulárních epitelálních buněk s následným snížením tvorby mikrokomedonů. Adapalen při testování *in vitro* inhibuje chemotaktickou (směrovou) a chemokinetickou (náhodnou) odpověď humánních polymorfonukleárních leukocytů a inhibuje také metabolismus kyseliny arachidonové na mediátory zánětu. Studie *in vitro* ukázaly inhibici faktorů AP-1 a inhibici exprese toll-like receptorů 2. Tento profil naznačuje, že adapalen zmírňuje buňkami zprostředkovanou zánětlivou složku akné.
- **Benzoyl-peroxid:** benzoyl-peroxid má prokázaný antimikrobiální účinek, zejména proti *Cutibacterium acnes*, který je abnormálně přítomný v pilosebaceózní jednotce postižené akné. Mechanismus účinku benzoyl-peroxidu se vysvětluje jeho vysoce lipofilní aktivitou, která umožňuje jeho průnik epidermis do buněčných membrán bakterií a keratinocytů pilosebaceózní jednotky. Benzoyl-peroxid je uznáván jako velmi účinná širokospektrá antibakteriální látka při léčbě *acne vulgaris*. Bylo prokázáno, že působí baktericidně tím, že vytváří volné radikály, které oxidují proteiny a další základní buněčné složky v bakteriální stěně. Minimální inhibiční

koncentrace benzoyl-peroxidu je baktericidní a prokázala účinnost na kmeny *C. acnes* citlivé i rezistentní na antibiotika. Kromě toho benzoyl-peroxid prokázal exfoliační a keratolytické účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Epiduo Forte aplikovaného jednou denně k léčbě *acne vulgaris* byly hodnoceny ve 12týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii, která srovnávala přípravek Epiduo Forte s vehikulem u 503 pacientů s akné. V této studii bylo 217 pacientů léčeno přípravkem Epiduo Forte, 217 pacientů adapalenem 1 mg/g / benzoyl-peroxidem 25 mg/g gel a 69 pacientů vehikulem.

Kritéria účinnosti byla následující:

- Úspěšnost, definovaná jako procento subjektů, které byly ve 12. týdnu hodnoceny jako "čisté" nebo "téměř čisté" s alespoň dvojnásobným zlepšením na základě celkového hodnocení zkoušejícího (IGA). Hodnocení IGA "čistá" odpovídalo čisté kůži bez zánětlivých nebo nezápětlivých lézí. Skóre IGA "téměř čistá" odpovídalo několika roztroušeným komedonům a několika malým papulám.
- Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu v počtu zánětlivých i nezápětlivých lézí.

Na začátku léčby mělo 50 % zařazených pacientů závažnost akné hodnocenou jako "středně těžkou" (IGA=3) a 50 % jako "těžkou" (IGA=4). V celkové studijní populaci byly povoleny až dva noduly. Co se týče počtu lézí, subjekty měly v průměru 98 celkových lézí (rozmezí: 51-226), z toho průměrný počet zánětlivých lézí byl 38 (rozmezí: 20-99) a průměrný počet nezápětlivých lézí byl 60 (rozmezí: 30-149). Věk pacientů se pohyboval od 12 do 57 let (průměrný věk: 19,6 roku), přičemž 273 (54,3 %) pacientů bylo ve věku 12-17 let. Do studie byl zařazen podobný počet mužů (47,7 %) a žen (52,3 %).

V této pivotní studii mělo 55,2 % pacientů těžkou formou akné na trupu. Pacienti si ošetřovali obličej a další oblasti postižené akné na trupu podle potřeby jednou denně večer.

Statistické analýzy byly provedeny za účelem porovnání a interpretace výsledků studie postupným způsobem:

- Epiduo Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel oproti vehikulu v celkové populaci pacientů se středně těžkým a těžkým akné (IGA=3 a IGA=4).
- Epiduo Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel versus vehikulum v podskupině pacientů s těžkým akné (IGA=4).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2 pro kombinovanou populaci středně těžkého a těžkého akné.

Tabulka 2: Klinická účinnost v celkové populaci: pacienti se středně těžkou a těžkou formou *acne vulgaris* ve 12. týdnu (kombinovaná IGA = 3 a 4, MI, ITT populace)

Parametry účinnosti	Epiduo Forte (n=217)	Adapalen 1 mg/g benzoyl-peroxid 25 mg/g gel (n = 217) ^a	Vehikulum gel (n=69)
---------------------	-------------------------	---	-------------------------

Úspěšnost (zlepšení minimálně o 2 stupně a IGA "čistý" nebo "téměř čistý")	33,7 % ^b	27,3 %	11,0 %
Změna zánětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení	27,8 ^b (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Změna nezánnětlivých -lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení	40,5 ^b (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI = vícenásobná imputace; ITT = záměr léčit (Intent-to-treat)

a) Tato studie nebyla navržena ani vybavena tak, aby formálně porovnávala účinnost přípravku Epiduo Forte s nižší silou přípravku s obsahem adapalenu 1 mg/g / benzoyl-peroxidu 25 mg/g, ani aby porovnávala nižší sílu přípravku s obsahem adapalenu 1 mg/g / benzoyl-peroxidu 25 mg/g s vehikulem.

b) $p < 0,001$ vs vehikulum

Výsledky analýz primární účinnosti u populace s těžkým akné jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Klinická účinnost u pacientů s těžkou formou acne vulgaris (IGA = 4, MI, ITT populace)

Parametry účinnosti	Epiduo Forte (n=106)	Adapalen 1 mg/g / benzoyl-peroxid 25 mg/g gel (n = 112)	Vehikulum gel (n=34)
Míra úspěšnosti (zlepšení minimálně o 2 stupně a IGA "čistý" nebo "téměř čistý")	31,9 % ^a	20,5 %	11,8 %
Změna zánětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení	37,3 ^b (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Změna nezánnětlivých -lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení	46,3 ^b (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI = vícenásobná imputace; ITT = záměr léčit (Intent-to-treat) a)

$p = 0,029$ vs. vehikulum

b) $p < 0,001$ vs vehikulum

Adapalen 1 mg/g / benzoyl-peroxid 25 mg/g gel byl do této studie zařazen jako referenční terapie. U subjektů hodnocených jako "středně těžké" (IGA stupeň 3) nevykazoval přípravek Epiduo Forte žádnou výhodu v účinnosti ve srovnání s referenční terapií. V analýze u subjektů klasifikovaných jako "těžké" (IGA stupeň 4) dosáhl přípravek Epiduo Forte vyšší účinnosti oproti vehikulu s rozdílem léčby 20,1 % (31,9 % vs 11,8 %; 95% CI: [6,0 %, 34,2 %]), $p = 0,029$), zatímco referenční terapie nikoli (rozdíl léčby oproti vehikulu 8,8 %).

Účinek přípravku Epiduo Forte na jizvy po akné byl zkoumán ve studii OSCAR. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, vůči zkoušejícímu zaslepenou, vehikulem kontrolovanou studii s

použitím intraindividuálního srovnání (pravá polovina obličeje vs. levá polovina obličeje), ve které byli zkoumáni muži a ženy ve věku 16 až 35 let (n=67) se středně těžkým až těžkým *acne vulgaris* v obličeji, s průměrným počtem 40 lézí akné (18 zánětlivých lézí, 22 nezánětlivých lézí) na každé straně. Naprostá většina subjektů měla celkově středně těžké akné (93 %). Obě strany byly, co se týče lézí akné, dobře vyvážené, závažnost jizev po akné byla 12 jizev na každé straně s většinou jizev o velikosti 2-4 mm. Většina subjektů měla globálně mírnou závažnost jizev (63 %) a přibližně 30 % mělo středně závažné jizvy.

Do této studie byli zařazeni muži nebo ženy ve věku 16 až 35 let včetně s fototypem kůže I až IV podle Fitzpatrickovy stupnice.

Do studie byly zařazeny převážně ženy (65,7 %) a většina subjektů byla rasově zařazena do kategorie bělochů (86,6 %) a zbytek Asijců (13,4 %), etnická příslušnost nebyla zachycena. Nejčastějšími fototypy pleti byly II (47,8 %) a III (34,3 %), zbytek IV (13,4 %) a I (4,5 %).

Všichni způsobilí účastníci byli randomizováni k aplikaci přípravku Epiduo Forte na jednu polovinu obličeje a vehikula na druhou polovinu obličeje, jednou denně na noc po dobu 24 týdnů. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl počet atrofických jizev po akné na každé polovině obličeje ve 24. týdnu.

Analýza primárního cílového ukazatele ukázala, že farmakologická léčba snížila celkový počet jizev po akné (viz tabulka 4).

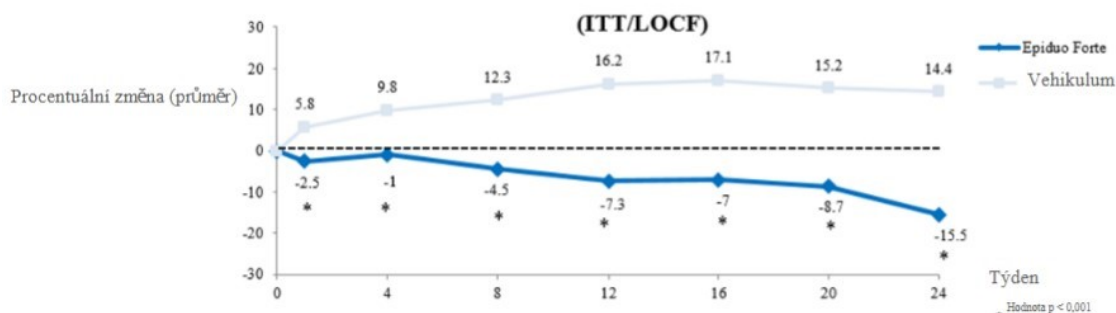
Tabulka 4: Celkový počet jizev po akné (ITT/LOCF)

Jizvy po akné celkem (ITT/LOCF)	Epiduo Forte	Vehikulum	Rozdíl v léčbě	Statistický výsledek
Průměr ± 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)	

Přípravek Epiduo Forte primárně redukoval jizvy o velikosti 2-4 mm (průměr Epiduo Forte 9,0 ± 5,4; průměr vehikulu 12,1 ± 7,0; průměrný rozdíl léčby oproti vehikulu -3,1 ± 4,1), zatímco redukce jizev o velikosti > 4 mm byla menší (průměr Epiduo Forte 0,6 ± 0,8; průměr vehikulu 1,2 ± 1,9; průměrný rozdíl léčby oproti vehikulu -0,6 ± 1,5).

Obrázek 1 ukazuje procentuální změnu celkového počtu atrofických jizev v jednotlivých návštěvách u poloviny obličeje léčené přípravkem Epiduo Forte a u poloviny obličeje léčené vehikulem.

Obrázek 1 Procentuální změna proti výchozí hodnotě celkového počtu atrofických jizev



* nominální p-hodnota, neupravená pro vícenásobné testování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Byla provedena farmakokinetická studie s přípravkem Epiduo Forte u 26 dospělých a dospívajících osob (12 až 33 let) s těžkou formou *acne vulgaris*. Subjekty byly léčeny každodenní aplikací přípravku Epiduo Forte jednou denně na všechny potenciálně postižené oblasti po dobu 4 týdnů, průměrně 2,3 g/den (rozmezí: 1,6-3,1 g/den) v tenké vrstvě na obličej, ramena, horní část hrudníku a horní část zad. Po 4 týdnech léčby mělo 16 subjektů (62 %) kvantifikovatelné plazmatické koncentrace adapalenu nad mezí stanovitelnosti (LOQ 0,1 ng/ml), s průměrnou hodnotou C_{\max} $0,16 \pm 0,08$ ng/ml a průměrnou hodnotou AUC_{0-24h} $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. Nejvíce exponovaný subjekt měl hodnoty $C_{\text{adapalenu}_{\max}}$ a AUC_{0-24h} 0,35 ng/ml, resp. 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetické studie provedené s gely Epiduo i Epiduo Forte prokázaly, že transdermální absorpce adapalenu není benzoyl-peroxidem ovlivněna.

Perkutánní penetrace benzoyl-peroxidu je nízká; po aplikaci na kůži se zcela přemění na kyselinu benzoovou, která se rychle vyloučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, fototoxicity nebo karcinogenity.

Reprodukční toxikologické studie s adapalenum byly provedeny perorální a dermální cestou na potkanech a králících. Teratogenní účinek byl prokázán při vysokých systémových expozicích (perorální dávky od 25 mg/kg/den). Při nižších expozicích (dermální dávka 6 mg/kg/den) byly pozorovány změny v počtu žeber nebo obratlů.

Studie na zvířatech provedené s přípravkem Epiduo nebo Epiduo Forte zahrnují studie lokální tolerance a studie dermální toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, psů a/nebo miniprasat po dobu až 13 týdnů a prokázaly lokální podráždění a možnost senzibilizace, jak se očekává u kombinace obsahující benzoyl-peroxid. Systémová expozice adapalenu po opakované dermální aplikaci fixní kombinace u zvířat je velmi nízká, což odpovídá klinickým farmakokinetickým údajům. Benzoyl-peroxid se v kůži rychle a úplně přeměňuje na kyselinu benzoovou a po absorpci se vylučuje močí, přičemž systémová expozice je omezená.

Reprodukční toxicita adapalenu byla testována perorální cestou na potkanech s ohledem na fertilitu.

Po léčbě adapalenum perorálně v dávkách do 20 mg/kg/den nebyly zjištěny žádné nepříznivé účinky na reprodukční výkonnost a fertilitu, přežívání vrhu F1, růst a vývoj do odstavu a následnou reprodukční výkonnost.

Studie reprodukční a vývojové toxicity provedená na potkanech, kteří byli vystaveni perorálním dávkám benzoyl-peroxidu až 1000 mg/kg/den (5 ml/kg), ukázala, že benzoyl-peroxid nevyvolává teratogenitu ani účinky na reprodukční funkce v dávkách až 500 mg/kg/den.

Hodnocení environmentálních rizik (ERA):

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že adapalen může být velmi perzistentní a toxický pro životní prostředí (viz bod 6.6).

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že adapalen může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát

Sodná sůl dokusátu

Glycerol

Poloxamer

Propylenglykol (E 1520)

Simulgel 600 PHA (kopolymer akrylamidu a akryloylmethyltaurinátu, isohexadekan, polysorbát 80 (E 433), sorbitan-oleát)

Čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Přípravek Epiduo Forte je dodáván ve dvou typech obalu:

Tuba:

Bílá plastová HDPE tuba uzavřená bílým PP šroubovacím uzávěrem obsahující 2 g nebo 5 g.

Vícedávkové balení s pístovou pumpičkou:

Bílý vícedávkový obal s bezvzduchovou pumpičkou a zamačkávacím uzávěrem, vyrobený z PP a PE o vysoké hustotě nebo z PP, PE o vysoké hustotě a PE o velice nízké hustotě, obsahující 15 g, 30 g, 45 g a 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4
92927 La Défense Cedex, Paříž
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/104/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2024