

Version 4.2, 04/2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епидуо Форте 3 mg/ 25 mg/g гел
Epiduo Forte 3 mg/ 25 mg/g gel

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 грам гел съдържа:

Адапален (*Adapalene*) 3 mg (0,3% w/w)
Бензоил пероксид (съдържащ вода), еквивалентен на 25 mg (2,5% w/w) безводен бензоил пероксид (anhydrous benzoyl peroxide)

Помощно вещество с известно действие
пропилен гликол (E1520) 40 mg (4,0%).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел.
Бял до много бледо жълт непрозрачен гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епидуо Форте е показан за локално кожно лечение на *Акне вулгарис* при наличие на комедони, папули и пустули (виж точки 4.2 и 5.1).

Епидуо Форте е показан само при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Епидуо Форте трябва да се прилага веднъж дневно вечер, върху цялата засегната от акне област на лицето и тялото, върху чиста и суха кожа.

Продължителността на лечението трябва да се определя от лекар въз основа на клиничното състояние. Ранни признаци на клинично подобрене обикновено се наблюдават след 1 до 4 седмици на лечение. Ако не се наблюдава подобрене след 4-8 седмици лечение, трябва да се преразгледа ползата от продължаване на лечението.

На пазара се предлага и лекарствения продукт Епидуо 1mg/2,5mg/g гел, който е с по-ниска концентрация от Епидуо Форте и тази концентрация трябва да се има предвид при пациенти с умерено *акне вулгарис* (вж. точка 5.1).

Когато цялото лице е засегнато от многобройни папули и пустули, се наблюдава подобрена клинична полза при пациентите, лекувани с Епидуо Форте в сравнение с референтната терапия с Епидуо 1mg/2,5mg/g гел. Лекарите могат да избират между двете концентрации въз основа на клиничното състояние и тежестта на заболяването на пациента.

Специални популации

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2022.0321
Разрешение №	64116 / 11-12-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/



Пациенти в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Епидуо Форте при гериатрични пациенти на възраст 65 и повече години не са установени.

Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

Епидуо Форте не е проучван при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Епидуо Форте при деца на възраст под 12 години все още не са установени.

Начин на приложение

Само за кожна употреба.

Нанася се тънък слой Епидуо Форте гел върху засегнатите области на лицето и/или тялото веднъж дневно след измиване. Необходимото количество е колкото грахово зърно за всяка област на лицето (напр. чело, брадичка, всяка буза), като се избягва областта на очите и устните (вижте точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат информирани да мият ръцете си след прилагане на лекарствения продукт.

Козметиката може да се нанася след като лекарственият продукт изсъхне.

Ако се появи дразнене, пациентът трябва да получи указания да прилага некомедогенни емолиенти, ако е необходимо, да използва лекарството по-рядко (например през ден), временно или напълно да прекрати употребата му.

4.3 Противопоказания

- Бременност (виж точка 4.6)
- Жени, които планират бременност (виж точка 4.6)
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Епидуо Форте не трябва да се нанася върху увредена кожа, при нарушена цялост (порязвания или ожулвания), екзема на кожата или слънчево изгаряне.

Лекарствения продукт не трябва да влиза в контакт с очите, устата, носа или лигавиците. При попадане на продукт в очите, да се измие незабавно с топла вода.

Ако се появи реакция, която показва чувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт, използването на Епидуо Форте трябва да се прекрати.

Прекомерното излагане на слънчева светлина или УВ радиация трябва да се избягва.

Епидуо Форте не трябва да влиза в контакт с каквито и да е оцветени материали, включително коса и цветни тъкани, тъй като това може да доведе до избелване и обезцветяване.

Този лекарствен продукт съдържа 40 mg пропилен гликол (E1520) във всеки грам, което е еквивалентно на 4% w/w.



Ефикасността и безопасността на Епидуо Форте при пациенти с тежко нодуларно или нодулокистично акне не са проучвани. Тъй като пациентите с тежко нодуларно/нодулокистично акне са изложени на повишен риск от трайни белези вследствие на лезии от акне, употребата на Епидуо Форте при тези пациенти не се препоръчва поради риска от недостатъчен терапевтичен отговор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

От предходен опит с адапален и бензоил пероксид не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти, които могат да бъдат използвани върху кожата едновременно с Епидуо Форте. Въпреки това, други ретиноиди, бензоил пероксид или лекарства със сходен механизъм на действие не трябва да се използват едновременно с Епидуо Форте. Козметични продукти с излющващо, дразнещо или изсушаващо действие, трябва да се прилагат с повишено внимание, тъй като те могат да доведат до насложен дразнещ ефект с с лекарствения продукт.

Абсорбцията на адапален през човешката кожа е ниска (виж точка 5.2) и поради това вероятността за взаимодействие със системни лекарствени продукти е малко вероятна.

Перкутанното проникване на бензоил пероксид в кожата е ниско и лекарственото вещество напълно се метаболизира в бензоена киселина, която бързо се елиминира. Следователно е малко вероятно да възникне потенциално взаимодействие на бензоена киселина със системни лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Перорално прилаганите ретиноиди се свързват с вродени аномалии. Когато се използват в съответствие с информацията за предписване, обикновено се приема, че локално прилаганите ретиноиди водят до ниска системна експозиция поради минималната трансдермална абсорбция. Може обаче да има индивидуални фактори (напр. увредена кожна бариера, прекомерна употреба), които да допринасят за повишена системна експозиция.

Бременност

Епидуо Форте е противопоказан при бременност или при жени, които планират бременност (виж точка 4.3).

Няма данни или има ограничено количество данни за локално приложение на адапален при бременни жени.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при висока системна експозиция при перорален прием (виж точка 5.3).

Клиничният опит с локално приложение на адапален и бензоил пероксид по време на бременност е ограничен.

Ако продуктът се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема това лекарство, лечението трябва да бъде преустановено.

Кърмене

Няма проведено проучване, засягащо екскрецията в кърмата на животни или хора след локално приложение на Епидуо Форте. Наличните фармакокинетични данни при плъховете показват екскреция на адапален в млякото след перорално или интравенозно приложение.

Не може да се изключи риск за кърмачето.



Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да се отложи терапията с Епидуо Форте, като се прецени ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

За да се избегне контакт с кърмачето, прилагането на Епидуо Форте върху гърдите трябва да се избягва, когато се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитет при хора с Епидуо Форте.

Въпреки това, не са установени ефекти на адапален или бензоил пероксид върху фертилитета при плъхове в репродуктивни проучвания (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Епидуо Форте не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Може да се очаква приблизително 10% от пациентите да получат нежелани кожни реакции. Свързаните с употребата на Епидуо Форте нежелани реакции, включват леки до умерено тежки реакции на мястото на приложение, като кожно дразнене, характеризиращо се главно с лющене, сухота, еритема и парене/щипене. Препоръката е да се използва овлажнител, временно да се намали честотата на нанасяне или временно да се преустанови употребата на лекарствения продукт, докато се възобнови приложението му до веднъж дневно.

Тези реакции обикновено се появяват в началото на лечението и имат тенденция постепенно да затихват с течение на времето.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органични класове и честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са съобщени за Епидуо Форте гел вехикулум-контролирано клинично проучване, Фаза 3 (вижте таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органичен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	Нечести	Еритема на клепачите
	С неизвестна честота *	Оток на клепачите
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота *	Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Парестезия (изтръпване на мястото на приложение)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота *	Стягане в гърлото



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Атопичен дерматит, екзема, усещане за парене на кожата, дразнене на кожата
	Нечести	Суха кожа, сърбеж, обрив
	С неизвестна честота*	Алергичен контактен дерматит, оток на лицето, болка по кожата (смъдяща болка), мехури (везикули), промяна в цвета на кожата (хиперпигментация и депигментация), уртикария, изгаряне на мястото на приложение**

* Данни от постмаркетингово наблюдение, докладвани след глобалното пускане на пазара на Епидуо 1mg/2,5mg/g гел, от популация с неизвестен размер

** Повечето от случаите на "изгаряне на мястото на приложение" са повърхностни изгаряния, но са съобщени и случаи на изгаряне втора степен или тежки реакции на изгаряне.

Свързаните с кожата нежелани реакции са по-чести при Епидуо Форте, отколкото при Епидуо 1mg/2,5mg/g гел в сравнение с гел вехикулум. В основното проучване (вж. точка 5.1) 9,2% от пациентите в комбинираната популация, лекувана с Епидуо Форте, са имали свързани с кожата нежелани реакции и 3,7% от популацията, лекувана с Епидуо 1mg/2,5mg/g гел, в сравнение с групата на гел вехикулум (2,9%).

В допълнение към гореизложеното, други нежелани лекарствени реакции са съобщени при терапия с Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%), одобрената преди това фиксирана комбинация от адапален и бензоил пероксид:

- Клинични изпитвания:

Други нежелани лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания с Епидуо гел, са иритативен контактен дерматит (чести) и слънчево изгаряне (нечести).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Епидуо Форте се прилага върху кожата само веднъж дневно. Прекомерното приложение на Епидуо Форте може да доведе до силно дразнене по кожата. В този случай е необходимо да се преустанови употребата и да се изчака кожата да се възстанови.

В случай на инцидентно поглъщане, трябва да се вземат подходящи симптоматични мерки.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анти-акне препарати за локално приложение, Ретиноиди за локално приложение при акне;

АТС код: D10AD53

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Епидуо Форте комбинира две активни вещества, които действат посредством различни, но взаимно допълващи се, механизми на действие.

- **Адапален:** Адапален е химически стабилно производно на нафтоена киселина с ретиноид-подобна активност. Биохимични и фармакологични профилирани проучвания показват, че адапален повлиява патологията на *Акне вулгарис*: той е мощен модулатор на клетъчната диференциация и кератинизация, и има противовъзпалителни свойства. Адапаленът механично се свързва със специфични ядрени рецептори за ретиноева киселина. Настоящите данни сочат, че локално приложен, адапаленът нормализира диференциацията на фоликуларните епителни клетки и в резултат намалява образуването на микрокомедони. При анализ на *in vitro* модели адапаленът инхибира отговорите на хемотаксиса (ръководно) и хемокинетиката (произволно) на човешки полиморфонуклеарни левкоцити; той също инхибира метаболизма на арахидоновата киселина до възпалителни медиатори. *In vitro* проучвания показват инхибиране на AP-1 фактори и инхибиране експресията на toll like рецептори 2. Този профил показва, че при употреба на адапален настъпва намаляване на клетъчно-медираната възпалителна компонента при акне.
- **Бензоил пероксид:** Установено е, че бензоил пероксид има антимикробна активност; най-вече срещу *Cutibacterium acnes*, който присъства необичайно в засегнатата от акне пилосебацейна структура. Механизмът на действие на бензоил пероксид се обяснява с неговата силно липофилна активност, позволяваща проникването му през епидермиса в бактериалните и кератиноцитните клетъчни мембрани на пилосебацеалната структура. Бензоил пероксид е признат за много ефективен широкоспектърен антибактериален агент при лечението на *Акне вулгарис*. Доказано е, че упражнява бактерициден ефект чрез генериране на свободни радикали, които окисляват протеини и други основни клетъчни компоненти в бактериалната стена. Минималната инхибиторна концентрация на бензоил пероксид е бактерицидна и е демонстрирала ефективност при чувствителни към антибиотици и резистентни към антибиотици *S. acnes* щамове. Освен това бензоил пероксид демонстрира ексфолиативно и кератолитично действие.

Клинична ефикасност и безопасност на Епидуо при пациенти на възраст 12 и повече години

Безопасността и ефикасността на Епидуо Форте, приложен веднъж дневно за лечение на *Акне вулгарис* са оценени в 12-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно - сляпо, контролирано клинично проучване, сравняващо Епидуо Форте с гел вехикулум при 503 пациенти с акне. В това проучване 217 пациенти са лекувани с Епидуо Форте, 217 пациенти с Епидуо 1mg/2,5mg/g гел и 69 пациенти с гел вехикулум.

Критериите за ефикасност са:

- Ниво на успеваемост: процент от участниците оценени като "Чист" и "Почти чист" на седмица 12 с подобрение от поне две степени въз основа на обща оценка на изследователя (IGA). Резултатът на IGA от "Чист" съответства на чиста кожа без възпалителни или невъзпалителни лезии. Резултатът на IGA от "Почти чист" съответства на няколко разпръснати комедони и няколко малки папули.
- Средна абсолютна промяна в сравнение с изходното ниво на 12-та седмица в броя на възпалителните и невъзпалителните лезии.



На изходно ниво, 50% от включените пациенти са имали акне, оценено по тежест, като „умерено“ (IGA=3) и 50% са имали оценка „тежко“ (IGA=4). В общата изследвана популация са разрешени до два нодула. В „Брой на лезиите“ участниците са имали общо 98 лезии (диапазон: 51-226), от които средният брой възпалителни лезии е 38 (диапазон: 20-99), а средният брой -невъзпалителни лезии е 60 (диапазон: 30-149). Възрастта на пациентите варира от 12 до 57 години (средна възраст: 19,6 години), като 273 (54,3%) пациенти са на възраст от 12 до 17 години. Включени са с сходен брой мъже (47,7%) и жени (52,3%).

В това основно проучване 55,2% от пациентите оценка „тежко“ са имали трункално акне. Пациентите третират лицето и другите засегнати от акне участъци по тялото при необходимост веднъж дневно вечер.

Поетапно са извършени статистически анализи за сравняване и тълкуване на резултатите от проучването:

- Епидуо Форте в сравнение с гел вехикулум в общата популация от пациенти с умерено и тежко акне (IGA=3 и IGA=4).
- Епидуо Форте в сравнение с гел вехикулум в подгрупата пациенти с тежко акне (IGA=4).

Резултатите от ефикасността са показани в Таблица 2 за комбинираните популации с умерено и тежко акне.

Таблица 2: Клинична ефикасност в общата популация: пациенти с умерено и тежко акне вулгарис на седмица 12 (комбинирана IGA = 3 и 4, МІ, ІТТ популация)

Параметри на ефикасност	Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) (N=217)	Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%) (N = 217) ^a	Гел вехикулум (N=69)
Успеваемост (подобрене минимум от две степени и IGA „Чист“ или „Почти чист“)	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Промяна във възпалителните лезии, Средно абсолютно (процентно) намаление	27.8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13.2 (39,2%)
Промяна в невъзпалителните лезии, Средно абсолютно (процентно) намаление	40.5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19.7 (37,4%)

МІ = Множествени импутации; ІТТ = intent-to-treat

^aТова проучване не е предназначено или има за цел официално сравняване на ефикасността на Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) с адапален 0,1% / бензоил пероксид 2,5% с по-ниската концентрация Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%), нито за сравняване на Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%) с по-ниска концентрация гел вехикулум

^bp<0.001 в сравнение с вехикулум

Резултатите от първичните анализи на ефикасността при популацията с тежко акне са показани в таблица 3.



Таблица 3: Клинична ефикасност при пациенти с тежко акне вулгарис (IGA = 4, MI, ITT популация)

Параметри на ефикасност	Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) (N=106)	Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%) (N = 112)	Гел вехикулум (N=34)
Успеваемост (подобрене минимум от две степени и IGA „Чист“ или „Почти чист“)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Промяна във възпалителните лезии, Средно абсолютно (процентно) намаление	37.3 ^b (74,4%)	30.2 (68%)	14.3 (33,0%)
Промяна в невъзпалителните лезии, Средно абсолютно (процентно) намаление	46.3 ^b (72,1%)	43.9 (68,4%)	17.8 (30,8%)

MI = Множествени импутации; ITT = intent-to-treat

^ap=0,029 в сравнение с вехикулум

^bp<0.001 в сравнение с вехикулум

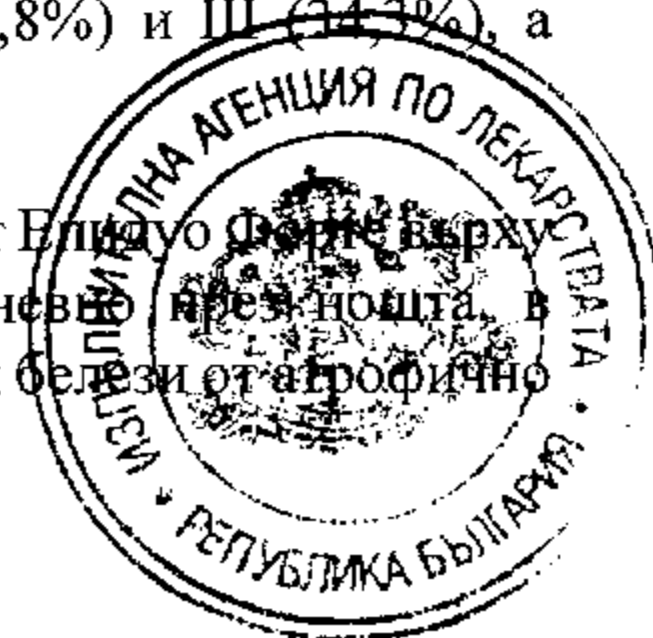
Епидуо гел (адапален 0,1%/бензоил пероксид 2,5%) е включен в това изпитване като референтна терапия. При участници, с акне, оценено като „умерено“ (IGA степен 3), терапията с Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) не показва предимство в ефикасността в сравнение с референтната терапия. В анализа, при участници, с акне, оценено като „тежко“ (IGA степен 4), Епидуо Форте постига по-голяма ефикасност спрямо вехикулума с разлика в лечението от 20,1% (31,9% в сравнение с 11,8%; 95% CI: [6,0% , 34,2%]), p=0,029), докато референтната терапия не постига успех (разлика в лечението спрямо вехикулума от 8,8%).

Ефектът на Епидуо Форте върху белезите от акне е изследван в проучването OSCAR. Това е многоцентрово, рандомизирано, заслепено от изследователя, вехикулум-контролирано изпитване, използващо вътрешно-индивидуално сравнение (дясна половина на лицето в сравнение с лява половина на лицето), изследващо мъже и жени на възраст от 16 до 35 години (n=67) с умерено до тежко лицево акне вулгарис, със среден среден брой на акне лезии от 40 акне лезии (18 възпалителни лезии, 22 невъзпалителни лезии) от всяка страна. По-голямата част от участниците имат глобална оценка на тежестта на акнето, като „умерено“ (93%). И двете страни са добре балансирани по отношение на лезиите от акне, тежестта на белезите от акне са 12 белега от всяка страна с големина 2-4 mm. По-голямата част от участниците имат глобална оценка на тежестта на белезите „лека“ (63%) и около 30% са имали „умерена“ тежест .

В това проучване са включени участници от мъжки или женски пол на възраст от 16 до 35 години включително и с фототип на кожата от I до IV по скалата на Fitzpatrick.

Включената популация е предимно от жени (65,7%) и повечето участници са категоризирани като предимно бели по раса (86,6%), а останалите като азиатци (13,4%), етническата принадлежност не е установена. Най-честите фототипове кожа са II (47,8%) и III (34,3%), а останалите IV (13,4%) и I (4,5%).

Всички отговарящи на условията участници са рандомизирани да получават Епидуо Форте върху едната половина на лицето и вехикулум гел върху другата, веднъж дневно през нощта, в продължение на 24 седмици. Първичната крайна точка за ефикасност е брой белези от атрофично акне на половин лице на 24-та седмица.



Анализът на първичната крайна точка показва, че лекарствената терапия намалява общия брой белези от акне (виж Таблица 4).

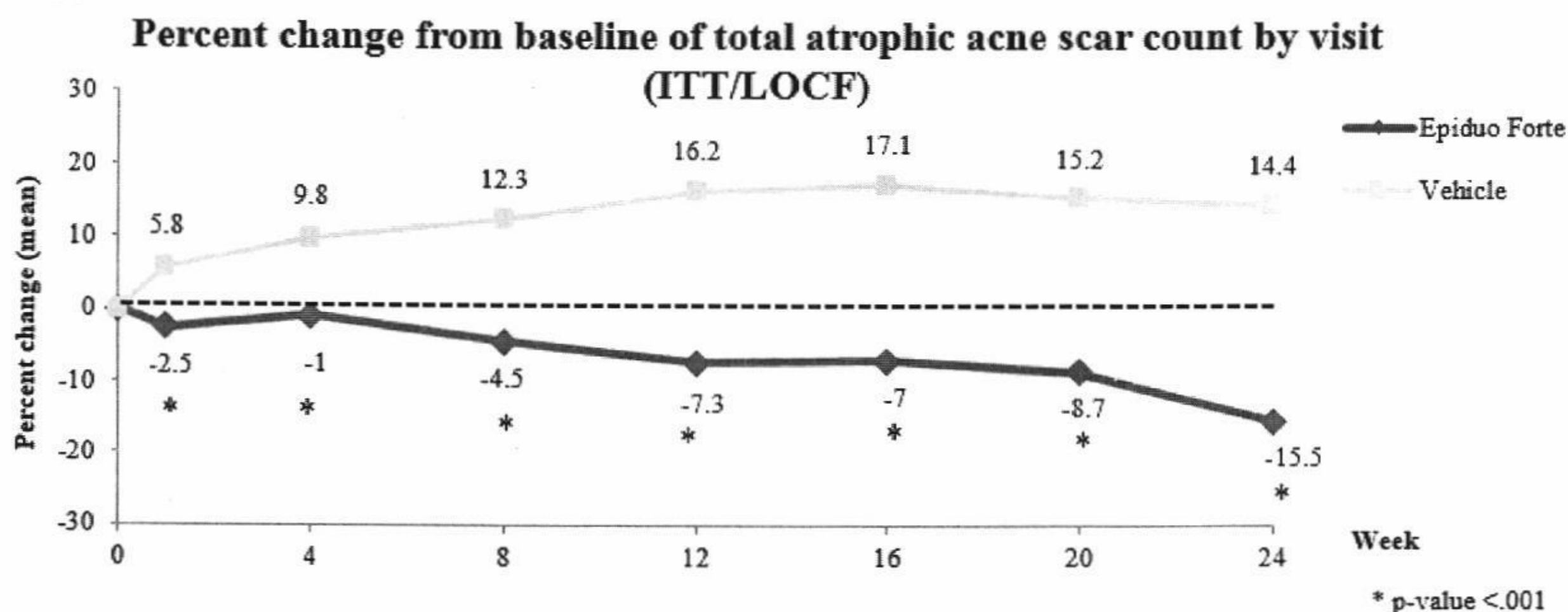
Таблица 4: Общо белези от акне (ITT/LOCF)

Общо белези от акне (ITT/LOCF)	Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%)	Гел вехикулум	Разлика в лечението	Статистически резултат
Средно ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0.0001
Медиана	8.0	13.0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0, 12,0)	(8,0, 19,0)	(-7,0, 0,0)	
(мин., макс.)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) гел намалява предимно белезите с размер 2-4 mm (медиана на Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) гел $9,0 \pm 5,4$; медиана на вехикулум гел $12,1 \pm 7,0$; медиана на разликата в лечението в сравнение с вехикулум гел $-3,1 \pm 4,1$), докато намаляването на белезите от >4 mm е по-малко (медиана на Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) гел $0,6 \pm 0,8$; медиана на вехикулум гел $1,2 \pm 1,9$; медиана на разликата в лечението в сравнение с вехикулум гел $-0,6 \pm 1,5$).

Фигура 1 показва процентната промяна на общите атрофични белези при посещение за съответните половици на лицето при лечение с Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) гел и с вехикулум гел.

Фигура 1



* номинална p-стойност, некоригирана за многократно тестване

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Проведено е фармакокинетично проучване с Епидуо Форте (адапален 0,3%/бензоил пероксид 2,5%) гел при 26 възрастни и юноши (на възраст от 12 до 33 години) с тежко акне вулгарис. На участниците е прилаган средно 2,3 грама/ден (диапазон: 1,6-3,1 грама/ден) Епидуо Форте гел, веднъж дневно, върху всички потенциално засегнати зони, в продължение на период от 4 седмици, нанесен на тънък слой върху лицето, раменете, горната част на гърдите и горната част на гърба. След 4 седмици лечение, 16 участника (62%) са имали количествено измерими плазмени концентрации на адапален над границата на количествено определяне (LOQ от 0,1 ng/ml), със средна C_{max} от $0,16 \pm 0,08$ ng/mL и средна AUC_{0-24h} от $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. Най-

изложеният участник е имал стойности на C_{max} и AUC_{0-24h} на адапален съответно от 0,35 ng/ml и 6,41 ng.h/ml.

Фармакокинетични проучвания, проведени както с Епидуо, така и с Епидуо Форте, показват, че трансдермалната абсорбция на адапален не се повлиява от бензоил пероксид.

Перкутанното проникване на бензоил пероксид е слабо; когато се прилага върху кожата, той напълно се превръща в бензоена киселина, която бързо се елиминира.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, фототоксичност или канцерогенен потенциал.

Провеждани са репродуктивни токсикологични проучвания с адапален при перорален и перкутанен път на въвеждане, при плъхове и зайци. Тератогенен ефект е доказан при високи системни експозиции (перорални дози от 25 mg/kg /ден). При по-ниски експозиции (дермална доза от 6 mg/ kg/ден) са наблюдавани промени в броя на ребра или прешлени.

Проучвания върху животни, проведени с Епидуо или с Епидуо Форте, включващи изследвания на местната поносимост и изследвания за токсичност при многократно приложение върху кожата, при плъхове, кучета и малки прасенца до 13 седмици, демонстрират локално дразнене и потенциал за сенсибилизация, каквито са очаквани при комбинация, съдържаща бензоил пероксид. Системната експозиция на адапален след многократно кожно приложение на фиксирана комбинация при животни е много ниска, в съответствие с клиничните фармакокинетични данни. Бензоил пероксид бързо и напълно се преобразува в бензоена киселина в кожата и след абсорбция се елиминира с урината, което осигурява ограничена системна експозиция.

Репродуктивната токсичност на адапален е тествана перорално при плъхове за фертилитет.

Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност и плодовитостта, преживяемост на поколение F1, растеж и развитие до отбиване и последваща репродуктивна способност след третиране с перорален адапален в дози до 20 mg / kg / ден.

Проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитие, проведено при групи плъхове, подложени на перорални дози бензоил пероксид от 1000 mg / kg / ден (5 mL / kg), показва, че бензоил пероксид не предизвиква тератогенност или ефекти върху репродуктивната функция в дози до 500 mg/kg/ден.

Оценка на риска за околната среда (ERA):

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че адапален има потенциал да бъде много устойчив и токсичен за околната среда (вж. точка 6.6).

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че адапален може да представлява риск за водната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Натриев докузат



Глицерол
Полоксамер
Пропилен гликол (E1520)
Симулгел 600РНА (кополимер на акриламид и натриев акрилоилдиметилтаурат, изохексадекан, полисорбат 80, сорбитан олеат)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

След първо отваряне: 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Епидуо Форте се предлага в два вида опаковки:

Туба:

Пластмасови туби от 2 g и 5 g с полиетиленова структура с висока плътност и глава от полиетилен с висока плътност, затворени с полипропиленова капачка на винт.

Многодозова опаковка с херметически затворена помпа:

15 g, 30 g, 45 g и 60 g многодозова опаковка с херметически затворена помпа и прещракващо се капаче, изработено от полипропилен или полиетилен с висока плътност, или полипропилен, полиетилен с висока плътност и полиетилен с много ниска плътност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4
La Défense Cedex 92927
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20220321



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.12.2022

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2023

