

Version 4.2, 04/2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епидуо 1 mg/ 25 mg/g гел
Epiduo 1 mg/ 25 mg/g gel

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 грам гел съдържа:

Адапален (*Adapalene*) 1 mg (0,1% 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/g (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

Локално кожно лечение на *Акне вулгарис* при наличие на комедони, папули и пустули (виж точка 5.1).

Епидуо е показан за възрастни, юноши и деца на възраст 9 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Епидуо трябва да се прилага веднъж дневно вечер, върху цялата област засегната от акне, върху чиста и суха кожа. Тънък слой от гела се нанася, с върховете на пръстите, като се избягва областта на очите и устните (виж точка 4.4).

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

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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Епидуо при деца на възраст под 9 и повече години все още не са установени.

4.3 Противопоказания

- Бременност (виж точка 4.6)
- Жени, които планират бременност (виж точка 4.6)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	<i>20170208</i>
Разрешение №	<i>62613</i> <i>05-06-2023</i>
BG/MA/MP -	/...../.....
Одобрение №	/...../.....



- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

Епидуо 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.

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. Въпреки това, други ретиноиди, бензоил пероксид или лекарства със сходен механизъм на действие не трябва да се използват едновременно с Епидуо. 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 Епидуо.

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 лекарствената субстанция 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 е противопоказан при бременност или при жени, които планират бременност (виж точка 4.3).

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



Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при висока системна експозиция при перорален прием (виж раздел 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 кожно приложение на Епидуо (адапален / бензоил пероксид) гел.

Не се очаква възникване на ефекти при кърмачето, тъй като системната експозиция на кърмещата жена на Епидуо е незначителна. Епидуо може да се използва по време на кърмене. За да се избегне контакт с кърмачето, прилагането на Епидуо върху гърдите трябва да се избягва, когато се използва по време на кърмене.

Фертилитет

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

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 не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Епидуо може да предизвика следните нежелани реакции на мястото на приложение:

Системо-органен клас (MedDRA)	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Оток на клепачите
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Анафилактична реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Стягане в гърлото, затруднено дишане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Суха кожа, иритативен контактен дерматит, дразнене по кожата, усещане за парене по кожата, зачервяване, ексфолиация на кожата (лющене)
	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Сърбеж, слънчево изгаряне



Системо-органен клас (MedDRA)	Честота	Нежелани реакции
	С неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	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

**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.

Ако след прилагане на Епидуо се появи дразнене по кожата, интензивността обикновено е лека или умерена, с признаци и симптоми за локална поносимост (зачервяване, сухота, лющене, парене и болка на кожата (смъдяща болка), достигащи кулминация през първата седмица, които след това затихват спонтанно.

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 се прилага върху кожата само веднъж дневно.

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 комбинира две активни вещества, които действат посредством различни, но 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 адапаленът 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 екسفолитивно и кератолитично действие..

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

Безопасността и ефикасността на Епидуо, приложен веднъж дневно за лечение на акне вулгарис са оценени в две 12-седмични, многоцентрови, контролирани клинични проучвания, идентични по дизайн, сравняващи Епидуо със съдържащите се в него отделни активни съставки, адапален и бензоил пероксид, и гелът, използван за вехикулум, при пациенти с акне. Общо 2185 пациенти са били включени в проучване 1 и проучване 2. Пациентите от двете проучвания са били разпределени както следва- приблизително 49% мъже и 51% жени, на възраст 12 години или повече (средна възраст: 18,3 години; диапазон 12-50), с наличие на 20 до 50 възпалителни лезии и от 30 до 100 невъзпалителни лезии на изходно ниво. Пациентите са третирани лицето и други засегнати от акне области, както е необходимо веднъж дневно вечер.

Критериите за ефикасност са:

- (1) Ниво на успеваемост, процент от пациентите оценени "Чист" и "Почти чист" на 12-та седмица въз основа на обща оценка на изследователя (IGA);
- (2) Промяна и процентна промяна спрямо изходното ниво на 12-та седмица в
 - Брой на възпалителни лезии
 - Брой на невъзпалителни лезии
 - Общ брой на лезиите

Резултатите за ефикасност са представени за всяко проучване в Таблица 1, а в Таблица 2 са представени комбинирани резултати. Установено е, че Епидуо е по-ефективен в сравнение с неговите съставки и гел вехикулум в двете проучвания. Като цяло, нетният благоприятен ефект (активно вещество минус вехикулум), постигнат от Епидуо, е бил по-голям от сумата на нетните ползи, получени от отделните компоненти, което показва потенциране на терапевтичния ефект на тези вещества, когато се прилагат в комбинирана фиксирана доза. Наблюдаван е ранен терапевтичен ефект върху възпалителните лезии на 1-ва седмица от лечение с Епидуо, последователно при проучване 1 и проучване 2. Невъзпалителните лезии (отворени и затворени комедони) значително се повлияват между първа и четвърта седмица от лечението. Не е установено повлияване на нодулите при акне.

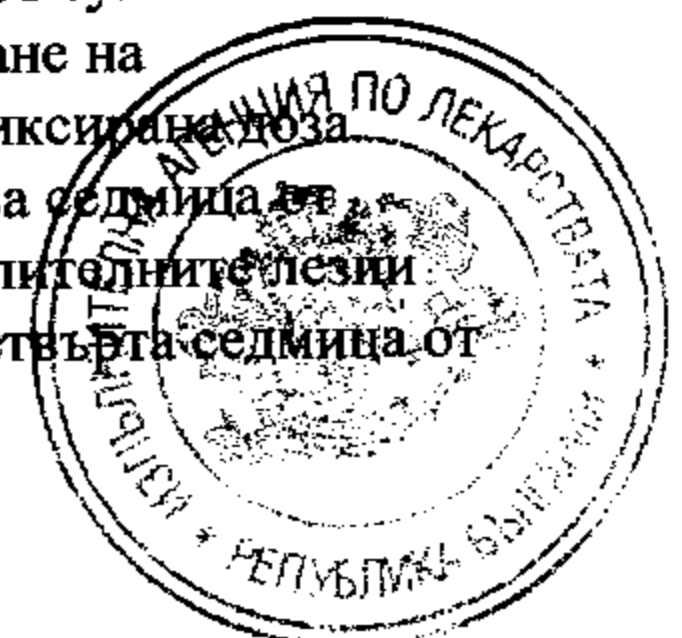


Таблица 1 Клинична ефикасност при двете сравнителни изпитвания

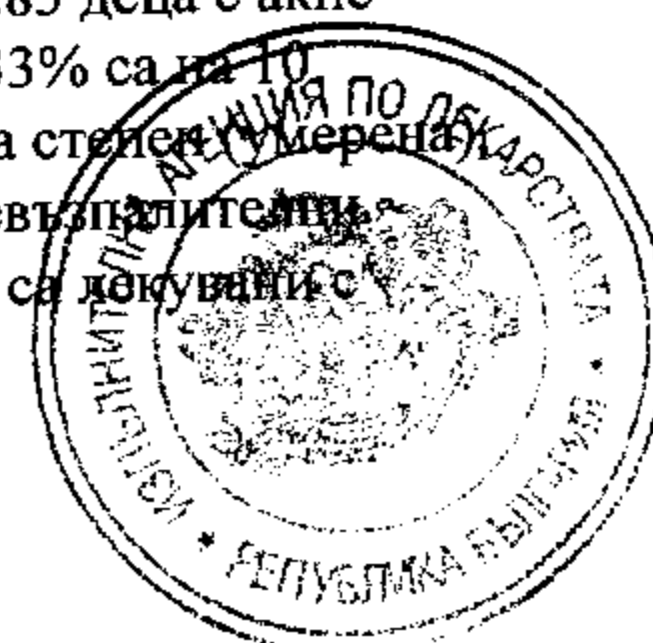
Проучване 1				
Проучване 1 Седмица 12 LOCF; ITT	Адапален+БПО N=149	Адапален N=148	БПО N=149	Вехикулум N=71
Подобрение (Чист, Почти чист)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Средно намаление (% намаление) на				
Брой на възпалителни лезии	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Брой на невъзпалителни лезии	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Общ брой на лезиите	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0,001	27 (35,6 %) p<0,001	26 (31,0 %) p<0,001
Проучване 2				
Проучване 2 Седмица 12 LOCF; ITT	Адапален+БПО N=415	Адапален N=420	БПО N=415	Вехикулум N=418
Подобрение (Чист, Почти чист)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Средно намаление (% намаление) на				
Брой на възпалителни лезии	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Брой на невъзпалителни лезии	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Общ брой на лезиите	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

Таблица 2 Клинична ефикасност при комбинирано сравнително изпитване

	Адапален+БПО N=564	Адапален N=568	БПО N=564	Гел вехикулум N=489
Подобрение (Чист, Почти чист)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Средно намаление (% намаление) на				
Брой на възпалителни лезии	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Брой на невъзпалителни лезии	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Общ брой на лезиите	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Клинична ефикасност и безопасност на Епидуо при деца от 9 до 11-годишна възраст

Проведено е клинично изпитване сред педиатрична популация, включващо 285 деца с акне вулгарис, на възраст от 9 до 11 години (53% от пациентите са на 11 години, 33% са на 10 години, а 14% са на 9 години), които според скалата на IGA отговарят на 3-та степен (умерена) и при които има наличие на минимум 20, но не повече от 100 лезии общо (невъзпалителни и/или възпалителни) по лицето (включително носа) на изходно ниво. Децата са лекувани с Епидуо гел веднъж дневно в продължение на 12 седмици.



Заклученията от проучването са, че профилите на ефективност и безопасност на Епидуо гел при лечение на акне по лицето в тази специфична по-млада възрастова група са в съответствие с резултатите на други основни проучвания при пациенти с акне вулгарис на възраст 12 и повече години, и показват значителна ефикасност с приемлива поносимост. Трайният ранен ефект на лечение на Епидуо гел, сравнен с гел вехикулум е последователно наблюдаван при всички лезии

Проучване 3		
Седмица 12 LOCF; ITT	Адапален+БПО N=142	Вехикулум Гел N=143
Подобрение (Чист, Почти чист)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Средно намаление (% намаление)		
Брой на възпалителни лезии	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Брой на невъзпалителни лезии	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Общ брой на лезиите	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните (ФК) свойства на Епидуо са подобни на ФК профил на Адапален 0.1% гел самостоятелно.

30-дневно ФК клинично проучване, проведено при пациенти с акне, тествани или с фиксирана комбинация гел или с адапален 0.1% съответваща формула в условия на завишение (с прилагане на два грама гел дневно), не отчита количествено наличие на адапален в повечето плазмени проби (при граница на количествено определяне от 0.1 ng/ml). Ниски нива на адапален (Стах между 0,1 и 0,2 ng/ml) са измерени в две кръвни проби, взети от пациентите, лекувани с Епидуо и в три проби от пациенти, лекувани с Адапален 0,1% гел. Най-високата концентрация на адапален AUC_{0-24h} измерена в групата с фиксирана комбинация е 1,99 ng.h/ml.

Тези резултати са сравними с тези, получени при предишни клинични проучвания за ФК на различни формули на Адапален 0.1%, при които системната експозиция на адапален е трайно ниска.

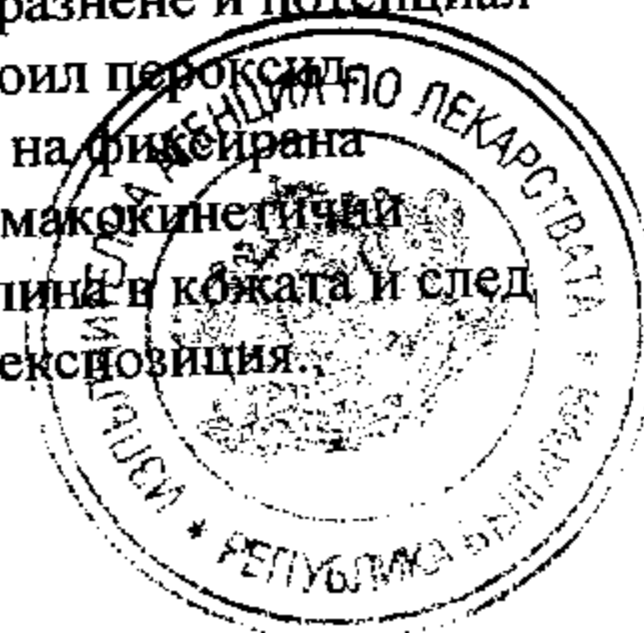
Перкутанното проникване на бензоил пероксид е ниско; когато се прилага върху кожата, той се преобразува в бензоена киселина, която бързо се елиминира.

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, 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 сенсбилизация, 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Натриев докунат
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 първото отваряне Епидуо има стабилност при употреба най-малко 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Епидуо се предлага в два вида опаковки:

Туба:
5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g и 90g бели пластмасови туби от полиетилен с висока плътност, съставящ структурата на тялото и главата, затворени с бяла полипропиленова капачка на винт.

Многодозова опаковка с херметически затворена помпа:
15 g, 30 g, 45 g и 60 g бяла многодозова опаковка с херметически затворена помпа и прещракваща капачка, изработена от полипропилен, полиетилен с ниска плътност и полиетилен с висока плътност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Reg. №: 20170208

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

Дата на първо разрешаване: 14 Юни 2017
Дата на последно подновяване: 04 Август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2023

