

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži:

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

benzoiiperoksid, vodeni, što odgovara 25 mg (2,5 % w/w) benzoilperoksida, bezvodnog.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: propilenglikol (E1520) 40 mg/g (4,0 %).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Bijeli do lagano žućkasti neproziran gel.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel indiciran je za topikalno liječenje *Acne vulgaris* kada su prisutni komedoni, brojne papule i pustule (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel indiciran je samo u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i više.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel potrebno je primijeniti na cijelo područje lica i trupa zahvaćeno aknama jednom dnevno navečer na čistu i suhu kožu. Potrebno je vrhovima prstiju primijeniti tanak sloj gela izbjegavajući pritom oči i usne (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja određuje liječnik na temelju ukupnog kliničkog stanja i terapijskog odgovora na liječenje. Rani znakovi kliničkog poboljšanja obično se javljaju nakon jednog do četiri tjedna liječenja. Ako se nakon četiri do osam tjedana liječenja ne primijeti poboljšanje, potrebno je ponovno razmotriti korist nastavka liječenja.

Dostupna je manja jačina lijeka Epiduo (Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel) i tu koncentraciju treba razmotriti u bolesnika s umjerenim *Acne vulgaris* (vidjeti dio 5.1).

Ako je cijelo lice zahvaćeno brojnim papulopustulama, uočena je povećana klinička korist u ispitanika liječenih lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u usporedbi s referentnom terapijom (Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel gel). Liječnici mogu birati između dvije koncentracije na temelju težine bolesnikovog trenutnog kliničkog stanja.

#### Posebne populacije

*Stariji bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u gerijatrijskih bolesnika u dobi od 65 godina i više nisu ustanovljene.

*Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i jetre.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nisu ispitivane u djece mlađe od 12 godina.

Način primjene

Samo za primjenu na koži.

Nanesite tanak sloj lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na zahvaćena područja lica i/ili trupa jednom dnevno nakon čišćenja. Koristite količinu veličine zrna graška za svako područje lica (npr. čelo, brada, svaki obraz) izbjegavajući pritom oči i usne (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike je potrebno uputiti da operu ruke nakon primjene lijeka.

Nakon što se lijek osuši, mogu se nanositi kozmetički proizvodi.

Ako se pojavi iritacija, bolesniku treba preporučiti da prema potrebi primjenjuje nekomedogene proizvode za hidraciju kože, smanji učestalost primjene lijeka (npr. svaki drugi dan), privremeno prekine primjenu ili u potpunosti prestane primjenjivati lijek.

**4.3. Kontraindikacije**

- trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- žene koje planiraju trudnoću (vidjeti dio 4.6)
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel ne smije se primjenjivati na oštećenu kožu: razderanu (posjekotine ili ogrebotine), ekcematoznu ili kožu s opeklinama od sunca.

Lijek ne smije doći u dodir s očima, usnama, ustima, nosnicama ili sluznicama. Ako proizvod dospije u oči, potrebno ga je odmah isprati toplom vodom.

U slučaju pojave reakcije koja ukazuje na osjetljivost na bilo koju tvar, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel.

Potrebno je izbjegavati pretjerano izlaganje suncu i UV zračenju.

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel ne smije doći u dodir ni s kakvim obojenim materijalima, uključujući kosu i obojene tkanine, jer može dovesti do izbjeljivanja i diskoloracije.

Ovaj lijek sadrži 40 mg propilenglikola (E1520) u jednom gramu, što odgovara 4 % w/w.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nisu ispitivane u bolesnika s teškim nodularnim ili dubokim nodulocističnim aknama. Budući da su bolesnici s teškim nodularnim/nodulocističnim aknama izloženi povećanom riziku od trajnih ožiljaka koji su posljedica

lezija akni, primjena lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u tih se bolesnika ne preporučuje zbog rizika od nedovoljnog terapijskog odgovora.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel.

Iz prethodnog iskustva s adapalenom i benzoilperoksidom ne postoje poznate interakcije s ostalim lijekovima koji se mogu primjenjivati na koži i istodobno s lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel. Međutim, drugi retinoidi ili benzoilperoksid ili lijekovi sličnog načina djelovanja ne smiju se primjenjivati istodobno. Potreban je oprez ako se primjenjuju kozmetički proizvodi s deskvamacijskim, nadražujućim ili isušujućim učinkom jer mogu prouzročiti dodatne iritirajuće učinke s lijekom.

Apsorpcija adapalena kroz kožu ljudi je niska (vidjeti dio 5.2), stoga je interakcija sa sistemskim lijekovima malo vjerojatna.

Perkutana penetracija benzoilperoksida u kožu je niska i djelatna se tvar u potpunosti metabolizira u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira. Mogućnost interakcije benzoatne kiseline sa sistemskim lijekovima je stoga malo vjerojatna.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Peroralno primijenjeni retinoidi povezani su s kongenitalnim malformacijama. Kada se topikalni retinoidi primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku, u načelu se smatra da dovode do male sistemske izloženosti zbog minimalne apsorpcije kroz kožu. Međutim, određeni faktori (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna uporaba) mogu doprinijeti povećanoj sistemske izloženosti.

##### Trudnoća

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel kontraindiciran je (vidjeti dio 4.3) tijekom trudnoće i u žena koje planiraju trudnoću.

Nema podataka ili su podaci o topikalnoj primjeni adapalena u trudnica ograničeni.

Ispitivanja lijeka na životinjama primjenom kroz usta pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokoj sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo s lokalnom primjenom adapalena i benzoilperoksida u trudnoći je ograničeno.

Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje se mora prekinuti.

##### Dojenje

Nisu provedena ispitivanja o izlučivanju u mlijeko životinja ili ljudi nakon primjene lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na kožu. Dostupni farmakokinetički podaci u štakora pokazali su izlučivanje adapalena u mlijeko nakon oralne ili intravenske primjene adapalena.

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Kako bi se izbjegla kontaktna izloženost dojenčeta, potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na prsima ako se lijek primjenjuje tijekom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja plodnosti na ljudima s lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nisu provedena.

Međutim, učinci adapalena ili benzoilperoksida na plodnost nisu utvrđeni u reproduktivnim studijama provedenim na štakorima (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Može se očekivati da će se kod približno 10 % bolesnika javiti nuspojave na koži. Nuspojave povezane s liječenjem koje se obično povezuju s primjenom lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel uključuju blage do umjerene reakcije na mjestu primjene, kao što je iritacija kože koju uglavnom karakterizira luskanje, suhoća, eritem i pečenje/žarenje. Preporučuje se koristiti proizvod za hidraciju kože, privremeno smanjiti učestalost primjene na svaki drugi dan ili privremeno prekinuti primjenu lijeka dok se ne može nastaviti s primjenom jednom dnevno.

Te se reakcije obično javljaju u ranoj fazi liječenja i postupno jenjavaju tijekom vremena.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema organskom sustavu i učestalosti pridržavajući se sljedećih pravila: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $1 < 100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) te su prijavljene s lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u vehikulumom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 (vidjeti tablicu 1).

**Tablica 1. Nuspojave**

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji oka	Manje često	Eritem vjeđe
	Nepoznato*	Edem vjeđe
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato*	Anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Parestezija (trnci na mjestu primjene)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Nepoznato*	Stezanje u grlu, dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Atopijski dermatitis, ekcem, osjećaj žarenja na koži, iritacija kože
	Manje često	Suha koža, pruritus, osip
	Nepoznato*	Alergijski kontaktni dermatitis, oticanje lica, bol kože (bockajuća bol) i mjehurići (vezikule), promjena boje kože

		(hiperpigmentacija ili hipopigmentacija), urtikarija, opekлина na mjestu primjene**
--	--	--

\* Podaci o postmarketinškom praćenju zabilježeni od globalnog stavljanja na tržište lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel, od populacije nepoznate veličine.

\*\* U većini slučajeva „opeklina na mjestu primjene” bila je površinska opekлина, ali prijavljeni su i slučajevi opekлина drugog stupnja ili teških opekлина.

Nuspojave povezane s kožom bile su češće pri primjeni lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nego lijeka Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel u usporedbi s podlogom. U ključnom ispitivanju (vidjeti dio 5.1) 9,2 % ispitanika u kombiniranoj populaciji liječenoj lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel imalo je nuspojave povezane s kožom, a 3,7 % u populaciji liječenoj lijekom Epiduo gel u usporedbi sa skupinom liječenom podlogom gela (2,9 %).

Osim nekih od gore navedenih nuspojava, ostale nuspojave zabilježene su s lijekom Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel, prethodno odobrenom fiksnom kombinacijom adapalena i benzoilperoksida:

- Klinička ispitivanja:

Ostale nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Epiduo gel su nadražujući kontaktni dermatitis (često) i opekлина od sunca (manje često).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel namijenjen je isključivo za primjenu na koži jednom dnevno. Prekomjerna primjena lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel može dovesti do teške iritacije. U tom slučaju prekinite primjenu i pričekajte da se koža oporavi.

U slučaju nenamjernog gutanja potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere simptomatskog liječenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje akni za lokalnu primjenu, ATK oznaka: D10AD53

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel sadrži dvije djelatne tvari koje djeluju kroz različite, ali komplementarne mehanizme djelovanja.

- **Adapalen:** adapalen je kemijski stabilan derivat naftojeve kiseline djelovanja sličnog retinoidima. Biokemijska i farmakološka istraživanja profila ukazala su da adapalen djeluje na patologiju *Acne vulgaris*: adapalen je potentan modulator stanične diferencijacije i keratinizacije i ima protuupalna svojstva. Adapalen se veže mehanički na specifične nuklearne receptore retinoične kiseline. Dostupni podaci ukazuju na to da topikalna primjena adapalena normalizira diferencijaciju folikularnih epitelnih stanica i rezultira smanjenjem stvaranja mikrokomedona. Adapalen inhibira kemotaktičke (usmjerene) i kemokinetičke (nasumične) odgovore humanih polimorfonuklearnih leukocita u *in vitro* pokusnim modelima; adapalen također inhibira pretvorbu arahidonske kiseline u upalne medijatore. *In vitro* ispitivanja ukazala su na inhibiciju

AP-1 faktora i inhibiciju ekspresije *toll-like* receptora 2. Ovaj profil ukazuje da je stanični posredovana upalna komponenta akni smanjena uz adapalen.

- **Benzoilperoksid:** pokazalo se da benzoilperoksid ima antimikrobno djelovanje, naročito protiv *Cutibacterium acnes*, bakterije koja je abnormalno prisutna u aknom zahvaćenoj pilosebacealnoj jedinici. Mehanizam djelovanja benzoilperoksida objašnjava se njegovom visokom lipofilnom aktivnošću, koja mu omogućuje prodiranje kroz epidermis u bakterijske i keratinocitne stanične membrane pilosebacealne jedinice. Benzoilperoksid je poznat kao vrlo učinkovito antibakterijsko sredstvo širokog spektra u liječenju *Acne vulgaris*. Dokazano je da ima baktericidni učinak stvaranjem slobodnih radikala koji oksidiraju proteine i druge bitne stanične komponente u stijenci bakterije. Minimalna inhibitorna koncentracija benzoilperoksida je baktericidna i pokazala je učinkovitost na sojeve *C. acnes* koji su osjetljivi i otporni na antibiotike. Osim toga, pokazalo se da benzoilperoksid ima ekfolijativno i keratolitičko djelovanje.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel primijenjenog jednom dnevno za liječenje *Acne vulgaris* procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana usporedbom lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel s podlogom gela u 503 bolesnika oboljelih od akni. U ovom ispitivanju 217 bolesnika liječeno je lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel, 217 bolesnika lijekom adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel i 69 bolesnika podlogom gela.

Kriteriji djelotvornosti uključivali su:

- stopu uspjeha, definiranu kao postotak ispitanika koji su ocijenjeni s „čisto“ ili „gotovo čisto“ u tjednu 12 s poboljšanjem za najmanje dva stupnja na temelju opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*). Opća ocjena ispitivača „čisto“ odgovarala je čistoj koži bez upalnih ili neupalnih lezija. Opća ocjena ispitivača „gotovo čisto“ odgovarala je koži s nekoliko raspršenih komedona i nekoliko malih papula.
- srednju vrijednost apsolutne promjene od početka ispitivanja do tjedna 12 u broju upalnih i neupalnih lezija.

Na početku ispitivanja 50 % uključenih bolesnika imalo je težinu akni ocijenjenu kao „umjereno“ (IGA = 3), a 50 % je imalo rezultate „teško“ (IGA = 4). U ukupnoj populaciji ispitivanja bila su dopuštena do dva nodula. Po broju lezija ispitanici su imali prosječno 98 ukupnih lezija (raspon: 51 – 226), od čega je srednji broj upalnih lezija bio 38 (raspon: 20 – 99), a srednji broj neupalnih lezija bio je 60 (raspon: 30 – 149). Dob bolesnika bila je od 12 do 57 godina (prosječna dob: 19,6 godina), s 273 (54,3 %) bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. Uključen je podjednak broj muškaraca (47,7 %) i žena (52,3 %).

U ovom ključnom ispitivanju 55,2 % bolesnika u skupini „teško“ imalo je akne na trupu. Bolesnici su prema potrebi tretirali lice i druga područja na trupu zahvaćena aknama jednom dnevno navečer.

Provedene su statističke analize kako bi se na postupan način uspoređivali i tumačili rezultati ispitivanja:

- Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u odnosu na podlogu gela u ukupnoj populaciji bolesnika s umjerenim i teškim aknama (IGA = 3 i IGA = 4)
- Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel u odnosu na podlogu gela u podskupini bolesnika s teškim aknama (IGA = 4).

Rezultati djelotvornost prikazani su u tablici 2 za kombiniranu populaciju s umjerenim i teškim aknama.

**Tablica 2. Klinička djelotvornost u ukupnoj populaciji: bolesnici s umjerenim i teškim *Acne vulgaris* u tjednu 12 (kombinirana IGA = 3 i 4, MI, ITT populacija)**

<b>Parametri djelotvornosti</b>	<b>Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel (n = 217)</b>	<b>Adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel (n = 217) <sup>a</sup></b>	<b>Podloga gela (n = 69)</b>
<b>Stopa uspješnosti</b> (poboljšanje za najmanje 2 stupnja i IGA „čisto“ ili „gotovo čisto“)	33,7 % <sup>b</sup>	27,3 %	11,0 %
<b>Promjena u upalnim lezijama, srednja vrijednost apsolutnog smanjenja (postotak)</b>	27,8 <sup>b</sup> (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
<b>Promjena u neupalnim lezijama, srednja vrijednost apsolutnog smanjenja (postotak)</b>	40,5 <sup>b</sup> (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI = višestruka imputacija (engl. *Multiple Imputation*); ITT = namjera liječenja (engl. *Intent-to-treat*).

a) Ovo ispitivanje nije osmišljeno ni pokrenuto radi službene usporedbe djelotvornosti lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel s lijekom manje jačine adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel, a ni radi usporedbe lijeka manje jačine adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel s podlogom gela.

b)  $p < 0,001$  u odnosu na podlogu.

Rezultati primarnih analiza djelotvornosti u populaciji s teškim aknama prikazani su u tablici 3.



**Tablica 3. Klinička djelotvornost u bolesnika s teškim *Acne vulgaris* (IGA = 4, MI, ITT populacija)**

<b>Parametri djelotvornosti</b>	<b>Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel (n = 106)</b>	<b>Adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel (n = 112)</b>	<b>Podloga gela (n = 34)</b>
<b>Stopa uspješnosti</b> (poboljšanje za najmanje 2 stupnja i IGA „čisto“ ili „gotovo čisto“)	31,9 % <sup>a</sup>	20,5 %	11,8 %
<b>Promjena u upalnim lezijama, srednja vrijednost apsolutnog smanjenja (postotak)</b>	37,3 <sup>b</sup> (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
<b>Promjena u neupalnim lezijama, srednja vrijednost apsolutnog smanjenja (postotak)</b>	46,3 <sup>b</sup> (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI = višestruka imputacija (engl. *Multiple Imputation*); ITT = namjera liječenja (engl. *Intent-to-treat*).

a)  $p = 0,029$  u odnosu na podlogu.

b)  $p < 0,001$  u odnosu na podlogu.

Adapalen 1 mg/g / benzoilperoksid 25 mg/g gel bio je uključen u ovo ispitivanje kao referentna terapija. U ispitanika ocijenjenih kao „umjereno“ (IGA ocjena 3) Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nije pokazao nikakvu prednost u djelotvornosti u usporedbi s referentnom terapijom. U analizi kod ispitanika ocijenjenih kao „teško“ (IGA ocjena 4) Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel postigao je veću djelotvornost u odnosu na podlogu s razlikom u liječenju od 20,1 % (31,9 % u odnosu na 11,8 %; 95 % CI: [6,0 %, 34,2 %]),  $p = 0,029$ ), dok referentna terapija nije (razlika u liječenju u odnosu na podlogu od 8,8 %).

Učinak lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na ožiljke od akni ispitivan je u ispitivanju OSCAR. Ovo je bilo multicentrično, randomizirano, za istraživača slijepo, vehikulumom kontrolirano ispitivanje koje je koristilo intraindividualnu usporedbu (desna polovica lica u odnosu na lijevu polovicu lica) koja je proučavala muške i ženske ispitanike u dobi od 16 do 35 godina ( $n = 67$ ) s umjerenim do teškim *Acne vulgaris* na licu, s prosječnim srednjim brojem lezija akni od 40 lezija akni (18 upalnih lezija, 22 neupalne lezije) na svakoj strani. Velika većina ispitanika imala je općenito umjerenu težinu akni (93 %). Obje su strane bile dobro uravnotežene u pogledu lezija akni. Težina ožiljaka od akni bila je 12 ožiljaka na svakoj strani s većinom ožiljaka od 2 do 4 mm. Većina ispitanika imala je općenito blagu (63 %) težinu ožiljaka, a oko 30 % imalo je umjerenu težinu.

U ovo istraživanje bili su uključeni muški i ženski ispitanici u dobi od 16 do 35 godina uključivo te s fototipom kože od I. do IV. na Fitzpatrickovoj ljestvici.



Uključena populacija uglavnom su bile žene (65,7 %), a većina ispitanika kategorizirana je prema rasi kao uglavnom bijelci (86,6 %), a ostalo su bili azijati (13,4 %). Etnička pripadnost nije zabilježena. Najčešći fototipovi kože bili su II. (47,8 %) i III. (34,3 %), a ostatak IV. (13,4 %) i I. (4,5 %).

Svi ispitanici koji su ispunjavali uvjete bili su randomizirani tako da primijene Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na jednu polovicu lica, a podlogu gela na drugu jednom dnevno navečer tijekom 24 tjedna. Primarna krajnja točka djelotvornosti bio je broj atrofičnih ožiljaka od akni po polovici lica u tjednu 24.

Primarna analiza krajnjih točaka pokazala je da je terapija lijekom smanjila ukupan broj ožiljaka od akni (vidjeti tablicu 4).

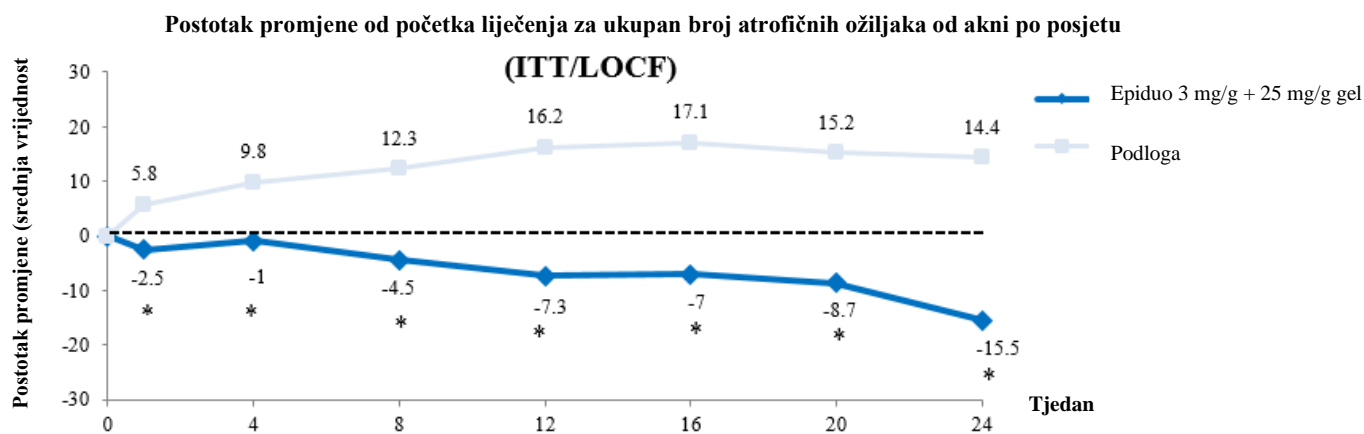
**Tablica 4. Ukupan broj ožiljaka od akni (ITT/LOCF)**

Ukupan broj ožiljaka od akni (ITT/LOCF)	Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel	Podloga gela	Razlika u liječenju	Statistički rezultat
Srednja vrijednost ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p < 0,0001
Medijan (Q1, Q3)	8,0 (6,0; 12,0)	13,0 (8,0; 19,0)	-3,0 (-7,0; 0,0)	
(min., maks.)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel primarno je smanjio ožiljke veličine 2 – 4 mm (srednja vrijednost Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel 9,0 ± 5,4; srednja vrijednost podloga gela 12,1 ± 7,0; srednja vrijednost razlike u liječenju u odnosu na podlogu -3,1 ± 4,1), dok je smanjenje ožiljaka od > 4 mm bilo manje (srednja vrijednost Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel 0,6 ± 0,8; srednja vrijednost podloga gela 1,2 ± 1,9; srednja vrijednost razlike u liječenju u odnosu na podlogu -0,6 ± 1,5).

Slika 1 prikazuje postotak promjene ukupnog broja atrofičnih ožiljaka po posjetu za Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel i polovice lica s podlogom.

**Slika 1.**



\* nominalna p-vrijednost, nije prilagođena za višestruko ispitivanje.

\* p-vrijednost < 0,001

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje s lijekom Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na 26 odraslih ispitanika i adolescenata (u dobi od 12 do 33 godine) s teškim *Acne vulgaris*. Ispitanici su liječeni primjenom lijeka jednom dnevno na svim potencijalno zahvaćenim područjima tijekom razdoblja od 4 tjedna s prosječno 2,3 grama/dan (raspon: 1,6 – 3,1 grama/dan) lijeka Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel nanesenog u tankom sloju na lice, ramena, gornji dio prsa i gornji dio leđa. Nakon 4 tjedna liječenja 16 ispitanika (62 %) imalo je mjerljive koncentracije adapalena u plazmi iznad granice određivanja (LOQ od 0,1 ng/ml), sa srednjom vrijednosti  $C_{max}$  od  $0,16 \pm 0,08$  ng/ml i srednjom vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  od  $2,49 \pm 1,21$  ng.h/ml. Najizloženiji ispitanik imao je vrijednosti adapalena  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  od 0,35 ng/ml odnosno 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetička ispitivanja provedena s lijekom Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel i Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel dokazala su da benzoilperoksid ne utječe na transdermalnu apsorpciju adapalena.

Perkutana penetracija benzoilperoksida je niska; kada se primjenjuje na koži, u potpunosti se pretvara u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, fototoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti adapalena provedena su u štakora i kunića putem oralne i dermalne primjene. Teratogeni učinak dokazan je pri visokoj sistemske izloženosti (oralne doze od 25 mg/kg/dan). Pri nižim izloženostima (dermalna doza od 6 mg/kg/dan) uočene su promjene u broju rebara ili kralježaka.

Ispitivanja lijeka Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel ili Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel na životinjama uključivala su ispitivanja lokalne tolerancije i ispitivanja dermalne toksičnosti ponovljene doze u štakora, pasa i/ili patuljastih svinja do 13 tjedana i ukazala su na lokalni nadražaj i senzibilizacijski potencijal, kao što je očekivano za kombinaciju koja sadrži benzoilperoksid. Sistemska izloženost adapalenu nakon ponovljene primjene fiksne kombinacije na koži u životinja vrlo je niska, u skladu s kliničkim farmakokinetičkim podacima. Benzoilperoksid se brzo i potpuno pretvara u benzoatnu kiselinu u koži i nakon apsorpcije eliminira se u urin, uz ograničenu sistemske izloženost.

Reproduktivna toksičnost adapalena ispitana je oralnim putem kod štakora radi plodnosti.

Nije bilo štetnih učinaka na reproduktivni učinak i plodnost, preživljavanje legla F1, rast i razvoj do odbića od sisanja te naknadne reproduktivne sposobnosti nakon liječenja adapalenom peroralno u dozama do 20 mg/kg/dan.

Ispitivanje reproduktivne i razvojne toksičnosti provedeno na skupinama štakora izloženim oralnim dozama benzoilperoksida od 1000 mg/kg/dan (5 ml/kg) pokazalo je da benzoilperoksid nije izazvao teratogenost ili imao učinke na reproduktivnu funkciju u dozama do 500 mg/kg/dan.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA):

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da adapalen ima potencijal za vrlo postojano i toksično djelovanje na okoliš (vidjeti dio 6.6).

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da adapalen može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Dinatrijev edetat

Natrijev dokuzat

Glicerol

Poloksamer

Propilenglikol (E1520)

Simulgel 600PHA (kopolimer akrilamida i natrijeva akriloidimetiltaurata, izoheksadekan, polisorbitat 80, sorbitanoleat)

Pročišćena voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Epiduo 3 mg/g + 25 mg/g gel dostupan je u dvije vrste pakiranja:

Tuba:

Plastične tube od 2 g i 5 g s tijelom od polietilena visoke gustoće te glavom od polietilena visoke gustoće, zatvorene polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Višedozni spremnik s bezračnom pumpicom:

Višedozni spremnik od 15 g, 30 g, 45 g i 60 g s bezračnom pumpicom i zaštitnim zatvaračem, izrađen od polipropilena i polietilena ili polipropilena visoke gustoće, polietilena visoke gustoće i polietilena vrlo niske gustoće.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Galderma International

Tour Europlaza

20 avenue André Prothin

La Défense 4

La Défense Cedex

Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-671525095

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30. studenoga 2022./ 24. listopada 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24.10.2023.