

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epiduo 1 mg/25 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1g geeli sisaldab 1 mg adapaleeni (0,1%) ja 25 mg bensoüülperoksiidi (2,5%).

INN. *Adapalenum*,
Ph.Eur. *Benzoylperoxidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: propüleenglükool (E1520; 4,%).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valge kuni kahvatukollane läbipaistmatu geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Acne vulgaris'e paikne ravi komedoonide, paapulite ja pustulite korral (vt lõik 5.1).
Epiduo on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja 9-aastastele ning vanematele lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epiduo't kantakse üks kord ööpäevas, õhtuti, kuivale ja puhtale aknest kahjustatud piirkondadele. Geeli tuleb peale kanda sõrmeotstega õhukese kihina, vältides silmade ja huulte ümbrust (vt lõik 4.4).

Nahaärrituse korral tuleb patsiendil soovitada kasutada mittekomedogeenseid niisutajaid, kasutada ravimit harvemini (nt üle päeva), peatada ravimi kasutamine ajutiselt või lõpetada kasutamine üldse.

Ravimi kasutamise kestuse määrab arst vastavalt kliinilisele seisundile. Esmased kliinilise paranemise nähud ilmnevad tavaliselt 1 kuni 4 nädalase ravi jooksul.

Epiduo ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud alla 9-aastastel lastel.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Rasedust planeerivad naised (vt lõik 4.6).
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Epiduo geeli ei tohi kasutada kahjustatud, vigastatud (haavad või marrastused), eksematoossele või päikesepõletusega nahale.

Epiduo ei tohi kokku puutuda silmade, suu, ninasõõrmete või limaskestadega. Kui ravim satub kogemata silma, tuleb see kohe sooja veega maha loputada.

Ravim sisaldab 40 mg propüleenglükooli (E1520) ühes grammis, mis vastab 4% massiühikus. Propüleenglükool võib tekitada nahaärritust.

Kui tekib reaktsioon, mis viitab ülitundlikkusele mis tahes ravimi koostisosa suhtes, tuleb Epiduo kasutamine katkestada.

Liigset kokkupuudet päikesevalguse või UV-kiirgusega tuleb vältida.

Epiduo ei tohi kokku puutuda mis tahes värvitud materjaliga, sh juuksed ja värvitud kangad, kuna see võib põhjustada pleekimist ja värvuse muutust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Eelnevate kogemuste põhjal puuduvad adapaleenil ja bensoüülperoksiidil teadaolevad koostoimed teiste ravimitega, mida võidakse kasutada nahal ja samaaegselt Epiduo'ga. Siiski, teisi retinoide, bensoüülperoksiidi või teisi sarnase toime mehhanismiga aineid ei tohi samal ajal kasutada. Kooriva, ärritava või kuivatava toimega kosmeetika kasutamisel on vajalik ettevaatus, kuna need võivad koos Epiduo'ga põhjustada täiendavat ärritavat toimet.

Adapaleeni imendumine läbi inimese naha on vähene (vt lõik 5.2), mistõttu koostoimed süsteemsete ravimitega on ebatõenäolised.

Bensoüülperoksiidi imendumine läbi naha on vähene ning toimeaine metaboliseerub täielikult bensoehappeks, mis eritub kiiresti. Seetõttu on bensoehappe võimalike koostoimete esinemine süsteemselt kasutatavate ravimitega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Suukaudsed retinoidid on põhjustanud kaasasündinud arenguhäireid. Kasutamisel kooskõlas ravimiteabega on lokaalselt manustatavate retinoidide süsteemne eksoptsioon eeldatavalt väike, sest nende imendumine läbi naha on minimaalne. Siiski võib olla individuaalseid tegureid (nt nahabarjääri kahjustumine, liigne kasutamine), mis võivad süsteemset eksoptsiooni suurendada.

Rasedus

Epiduo on vastunäidustatud raseduse korral või naistel, kes plaanivad rasestuda (vt lõik 4.3).

Adapaleeni paikse kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud suurte süsteemsete annuste suukaudsel manustamisel kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kliiniline kogemus adapaleeni ja bensoüülperoksiidi paiksel manustamisel raseduse ajal on piiratud.

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi lõpetada.

Imetamine

Epiduo (adapaleen/bensoüülperoksiid) geeli paikse manustamise järgselt ei ole loomadel ega inimestel piima eritumise uuringuid läbi viidud.

Kuna Epiduo süsteemne toime imetaval emal on ebaoluline, ei ole rinnaga toidetavale imikule toimet oodata. Epiduo't võib imetamise ajal kasutada. Vältimaks imiku otsest kontakti ravimiga tuleb rinnaga toitmise ajal vältida Epiduo kandmist rinnadele.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid Epiduo'ga ei ole inimestel läbi viidud.

Samas ei ole reproduktsooniuringutes leitud adapaleenil ega bensouülperoksiidil toimeid rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Epiduo võib põhjustada manustamiskohal järgmisi kõrvaltoimeid:

| <i>Organsüsteemi klass (MedDRA)</i> | <i>Sagedus</i> | <i>Kõrvaltoime</i> |
|--|---|---|
| Silma kahjustused | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* | Silmalau turse |
| Immuunsüsteemi häired | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* | Anafülaktiline reaktsioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* | Pigistustunne kurgus, düspnoe |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | Naha kuivus, ärritav kontaktdermatiit, naha ärritus, naha põletustunne, erüteem, naha eksfoliatsioon (kihistumine) |
| | Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Sügelus, päikesepõletus |
| | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* | Allergiline kontaktdermatiit, näo turse, valu nahal (torkiv valu), villid, naha värvuse muutus (hüerpigmentatsioon ja hüpopigmentatsioon), urtikaaria, manustamiskoha põletus** |

* Turuletulekujärgsed andmed

** Enamik manustamiskoha põletuse juhtudest olid pindmised põletused, kuid teatatud on ka teise astme põletusest või rasketest põletuse reaktsioonidest.

Kui pärast Epiduo manustamist tekib nahaärritus, on see tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ning hõlmab tavaliselt paikseid taluvuse nähtusid ja sümptomeid (erüteem, kuivus, ketendus, naha põletus ja valu (torkiv valu)), mis kulmineeruvad esimesel kasutusnädalal ja seejärel taanduvad iseenesest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Epiduo on mõeldud kutaaneks kasutamiseks üks kord ööpäevas.

Juhusliku allaneelamise korral tuleb kasutada sobivaid sümptomaatilisi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Aknevastased preparaadid paikseks kasutamiseks; retinoidid akne paikseks raviks; ATC-kood: D10AD53

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Epiduo sisaldab kahte toimeainet, millel on erinev, kuid üksteist täiendav toimemehhanism.

- **Adapaleen:** Adapaleen on keemiliselt stabiilne naftoehappe derivaat, millel on retinoidi-sarnane aktiivsus. Biokeemilised ja farmakoloogilise profiili uuringud on näidanud, et adapaleen toimib *Acne vulgaris*'e patoloogia korral: tegemist on tugeva keratinisatsiooni ja raku diferentseerumise protsessi modulaatoriga, millel on samuti põletikuvastased omadused. Adapaleen seondub spetsiifiliste retinoidhappe nukleaar-retseptoritega. Olemasolevad andmed viitavad, et adapaleeni paikne kasutamine normaliseerib folliikulite epiteelirakkude jagunemist, mille tulemusel väheneb mikrokomedoonide teke. Adapaleen inhibeerib *in vitro* hindamise mudelites kemotaktilisi (suunatud) ja kemokineetilisi (juhuslik) vastuseid inimese polümorfonukleaarsetes leukotsüütides; samuti inhibeerib see arahidoonhappe metabolismi vastusena põletikumediaatoritele. *In vitro* uuringud on näidanud AP-1 faktorite ja samuti tolli-sarnaste retseptor-2 (TLR-2) inhibeerimist. Antud profiil näitab, et adapaleen vähendab rakuvahendatud põletiku komponenti.

- **Bensoüülperoksiid:** Bensoüülperoksiidil on antimikrobiaalne aktiivsus; eriti *P. acnes*'e suhtes, mida tavaliselt ei esine aknest kahjustatud piirkonnas olevates karvanääpsudes. Samuti on bensoüülperoksiidil täheldatud eksoliativset ja keratolüütilist toimet. Bensoüülperoksiid on ka sebostaatilise toimega, mis toimib aknega seotud liigse rasuproduktiooni puhul.

Epiduo kliiniline efektiivsus 12-aastastel ja vanematel patsientidel

Epiduo ohutust ja efektiivsust üks kord ööpäevas manustamise korral *Acne vulgaris*'e raviks hinnati kahes 12-nädalases, mitmekeskuselises, sarnase disainiga kliinilises uuringus, milles võrreldi aknega patsientidel Epiduo't selle mõlema toimeaine, adapaleeni ja bensoüülperoksiidiga eraldi ja samuti vehiikuliga. Kahte uuringusse kaasati kokku 2185 patsienti. Patsientide profiil kahes uuringus jagunes: ligikaudu 49% meessoost patsiente, 51% naissoost patsiente, 12-aastased või vanemad patsiendid (keskmine vanus: 18,3 aastat, vahemikus 12...50-aastased), kellel esines uuringusse kaasamisel 20 kuni 50 põletikulist kollet ja 30 kuni 100 mittepõletikulist kollet. Patsiendid ravisid aknet näol ja teistel kahjustatud piirkondadel vastavalt vajadusele üks kord ööpäevas öhtuti.

Efektiivsuse kriteeriumid olid:

- (1) Edukuse määr, patsientide %, kelle tulemust hinnati 12. nädalal vastavalt ülemaailmse uurijate hinnangu alusel (*Investigator's Global Assessment, IGA*) 'Puhtaks' ja 'Peaegu puhtaks';
- (2) Muutus ja muutuse% algtasemega võrreldes 12. nädalal:
 - põletikuliste kollete arvus;
 - mittepõletikuliste kollete arvus;
 - kokku kollete arvus.

Efektiivsuse tulemused on esitatud mõlema uuringu kohta tabelis 1 ja kombineeritud tulemused on esitatud tabelis 2. Leiti, et Epiduo oli mõlemas uuringus efektiivsem kui selle komponendid eraldi, samuti efektiivsem kui vehiikul. Üleüldine kasu (efektiivne miinus vehiikul), mis Epiduo'ga saavutati, oli suurem kui ravimi individuaalsete komponentide puhta kasu summa, mis näitab, et nende toimeainete toimed tugevnevad kasutatuna fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaadis. Nii uuringus 1 kui 2 täheldati Epiduo'1 varajast ravitoimet põletikuliste kollete ravis juba 1. ravinädalal. Mittepõletikuliste kollete

(avatud ja suletud komedoonid) ravivastus oli märgatav 1. ja 4. ravinädala vahel. Toimet sõlmedele (noodul) akne ravis ei ole tõestatud.

Tabel 1 Kliiniline efektiivsus kahes võrdlevas uuringus

| Uuring 1 | | | | |
|--|--------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|
| Uuring 1 12. nädalal LOCF; ITT | Adapaleen+BPO N=149 | Adapaleen N=148 | BPO N=149 | Vehiikul N=71 |
| Edu määr (Puhas, peaaegu puhas) | 41 (27,5%) | 23 (15,5%) p=0,008 | 23 (15,4%) p=0,003 | 7 (9,9%) p=0,002 |
| Vähendamise mediaan (vähendamise %) | | | | |
| Põletikuliste kollete arv | 17 (62,8 %) | 13 (45,7 %) p<0,001 | 13 (43,6 %) p<0,001 | 11 (37,8 %) p<0,001 |
| Mittepõletikuliste kollete arv | 22 (51,2 %) | 17 (33,3 %) p<0,001 | 16 (36,4 %) p<0,001 | 14 (37,5 %) p<0,001 |
| Kokku kollete arv | 40 (51,0 %) | 29 (35,4 %) p<0,001 | 27 (35,6 %) p<0,001 | 26 (31,0 %) p<0,001 |
| Uuring 2 | | | | |
| Uuring 2 12. nädalal LOCF; ITT | Adapaleen+BPO N=415 | Adapaleen N=420 | BPO N=415 | Vehiikul N=418 |
| Edu määr (Puhas, peaaegu puhas) | 125 (30,1%) | 83 (19,8%) p<0,001 | 92 (22,2%) p=0,006 | 47 (11,3%) p<0,001 |
| Vähendamise mediaan (vähendamise %) | | | | |
| Põletikuliste kollete arv | 16 (62,1 %) | 14 (50,0 %) p<0,001 | 16 (55,6 %) p=0,068 | 10 (34,3 %) p<0,001 |
| Mittepõletikuliste kollete arv | 24 (53,8 %) | 22 (49,1 %) p=0,048 | 20 (44,1 %) p<0,001 | 14 (29,5 %) p<0,001 |
| Kokku kollete arv | 45 (56,3 %) | 39 (46,9 %) p=0,002 | 38 (48,1 %) p<0,001 | 24 (28,0 %) p<0,001 |

Tabel 2 Kliiniline efektiivsus kombineeritud võrdlusuuringutes

| | Adapaleen+BPO N=564 | Adapaleen N=568 | BPO N=564 | Vehiikul N=489 |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
| Edu määr (Puhas, peaaegu puhas) | 166 (29,4%) | 106 (18,7%) | 115 (20,4%) | 54 (11,1%) |
| Vähendamise mediaan (vähendamise %) | | | | |
| Põletikuliste kollete arv | 16,0 (62,1) | 14,0 (50,0) | 15,0 (54,0) | 10,0 (35,0) |
| Mittepõletikuliste kollete arv | 23,5 (52,8) | 21,0 (45,0) | 19,0 (42,5) | 14,0 (30,7) |
| Kokku kollete arv | 41,0 (54,8) | 34,0 (44,0) | 33,0 (44,9) | 23,0 (29,1) |

Epiduo kliiniline efektiivsus 9 kuni 11-aastastel lastel

Lastel teostatud kliinilises uuringus raviti Epiduo geeliga üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul 285 *Acne vulgaris*'ega last vanuses 9...11 aastat (53% osalejatest olid 11-aastased, 33% olid 10-aastased ning 14% olid 9-aastased), kelle IGA skoor oli 3 (mõõdukas) ning näol (sealhulgas ninal) esines uuringusse kaasamisel minimaalselt 20, kuid mitte rohkem kui 100 kollet (mittepõletikulised ja põletikulised). Uuringus järeldati, et Epiduo geeli efektiivsus- ja ohutusprofiilid näoakne ravis nooremas vanuserühmas on sarnased tulemustega, mis on saadud teiste uuringute käigus 12-aastastel ja vanematel osalejatel, näidates märkimisväärset efektiivsust ja aktsepteeritavat taluvust. Järjepidevalt täheldati alates 1. ravinädalast kuni 12. ravinädalani Epiduo geeli varajast ravitoimet kõikide kollete (põletikulised, mittepõletikulised, kõik) suhtes võrreldes vehiikuliga.

| Uuring 3 | | |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------|
| 12. nädalal LOCF; ITT | Adapaleen+BPO N=142 | Alusgeel N=143 |
| Edu määr (Puhas, peaaegu puhas) | 67 (47,2%) | 22 (15,4%) |
| Vähendamise mediaan (vähendamise %) | | |
| Põletikuliste kollete arv | 6 (62,5%) | 1 (11,5%) |
| Mittepõletikuliste kollete arv | 19 (67,6%) | 5 (13,2%) |
| Kokku kollete arv | 26 (66,9%) | 8 (18,4%) |

5.2 Farmakokineetilised omadused

Epiduo farmakokineetilised omadused on sarnased vaid adapaleeni 0,1% sisaldava geeli farmakokineetilise profiiliga.

30-päevases farmakokineetilises uuringus, mis teostati aknega patsientidel ning keda raviti kas fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaadi geeliga või 0,1%-lise adapaleeni ravimvormiga, ei olnud adapaleeni sisaldus määratav enamikes plasma proovides (tuvastatav määr 0,1 ng/ml), kui geeli manustati maksimaalsetes annustes (2 g geeli ööpäevas). Epiduo'ga ravitud patsientidelt võetud kahes vereproovis ja adapaleeni 0,1% geeliga ravitud patsientidelt võetud kolmes vereproovis oli adapaleeni tase madal (C_{max} vahemikus 0,1 ja 0,2 ng/ml). Kõrgeim adapaleeni AUC_{0-24h}, mis fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaadist määrati oli 1,99 ng.h/ml.

Need tulemused on võrreldavad nendega, mis saadi adapaleeni 0,1% ravimvormi eelnevate farmakokineetiliste uuringute käigus, kus adapaleeni süsteemne imendumine oli pidevalt madal.

Bensoüülperoksiidi imendumismäär läbi naha on madal; manustamisel nahale konverteeritakse see täielikult bensoehappeks, mis eritub kiiresti.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, fototoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud adapaleeniga on teostatud selle manustamisel nii suukaudselt kui dermaalselt rottidele ja küülikutele. Teratogeenset toimet on täheldatud kõrgete süsteemsete annuste manustamisel (suukaudne annus alates 25 mg/kg ööpäevas). Madalamate annuste manustamisel (dermaalne annus 6 mg/kg ööpäevas) täheldati muutusi ribide või selgroolülide arvus.

Epiduo'ga teostatud loomkatsed hõlmavad ka paikse taluvuse uuringuid ja naha korduvtoksilisuse uuringuid rottidel, koertel ja minisigadel kuni 13 nädala jooksul, mille käigus täheldati paikset ärritust ja võimalikku tundlikkust, mis oli ka oodatav bensoüülperoksiidi sisaldava kombinatsiooni korral. Adapaleeni süsteemne imendumine fikseeritud annusega kombinatsiooni dermaalsel manustamisel loomadele on väga madal ja kooskõlas kliiniliste farmakokineetiliste andmetega. Bensoüülperoksiid konverteeritakse kiiresti ja täielikult nahas bensoehappeks, mis eritub pärast imendumist uriiniga, kusjuures süsteemne imendumine on minimaalne.

Adapaleeni reproduktiivtoksilisust fertiilsusele uuriti manustades seda rottidele suukaudselt.

Adapaleeni suukaudsel manustamisel annuses kuni 20 mg/kg ööpäevas puudusid kahjulikud toimed reproduktiivsusele ja fertiilsusele, F1 pesakonna elulemusele, kasvule ja arengule kuni võõrutamiseni ning edasisele reproduktiivsusele.

Rottidel läbi viidud reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringud, mille käigus manustati suukaudselt bensoüülperoksiidi annustes kuni 1000 mg/kg ööpäevas (5 ml/kg), näitasid, et bensoüülperoksiid ei

indutseerinud teratogeensust ega omanud toimet reproduktiivsele funktsioonile annuses kuni 500 mg/kg ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
Naatriumdokusaat
Glütserool
Poloksameer
Propüleenglükool (E1520)
Simulgel 600PHA (akrüülamiidi ja naatriumakrüloöldimetüültauraadi kopolümeer, isoheksadekaan, polüisorbaat 80, sorbitaanoleaat)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epiduo on saadaval kahte tüüpi pakendites:

Tuub:

5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g ja 90 g suure tihedusega polüetüleenist valge plastiktüüp, mis on suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Mitmeannuseline pakend õhukindla pumbaga:

15 g, 30 g, 45 g ja 60 g valge mitmeannuseline pakend õhukindla pumbaga ja pealelükatava polüpropüleenist, madala ja suure tihedusega polüetüleenist korgiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Galderma International
Tour Europlaza – La Défense 4
20, Avenue André Prothin
92927 LA DEFENSE Cedex

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

937317

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.03.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022