

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epiduo 3 mg/25 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1g geeli sisaldab 3 mg adapaleeni (0,3%) ja 25 mg bensoüülperoksiidi (2,5%).

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: propüleenglükool (E1520) 40 mg (4,0%).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.
Valge kuni kahvatukollane läbipaistmatu geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Acne vulgaris'e paikne ravi komedoonide, paapulite ja pustulite korral (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli tuleb kanda üks kord ööpäevas, õhtuti kuivale ja puhtale aknest kahjustatud näo- ja kehapiirkondadele.

Ravi kestuse peab määrama arst, lähtudes üldisest kliinilisest seisundist ja ravivastusest ravile. Kliinilise paranemise esmased nähud ilmnevad tavaliselt 1 kuni 4-nädalase ravi jooksul. Kui pärast 4...8-nädalast ravi ei täheldata paranemist, tuleb ravi jätkamise kasulikkust uuesti kaaluda.

Epiduo on saadaval ka väiksema tugevusega (Epiduo 1 mg/25 mg/g geel) ja selle kontsentratsiooni kasutamist kaaluda mõõduka *acne vulgaris*'e korral (vt lõik 5.1).

Kui kogu nägu on haaratud arvukate paapulite ja pustulitega, täheldati 3 mg/25 mg/g geeliga ravitud isikutel suuremat kliinilist kasu võrreldes 1 mg/25 mg/g geeliga. Arstid võivad valida kahe kontsentratsiooni vahel vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile ja raskusastmele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel vanuses 65 aastat ja rohkem ei ole tõestatud.

Neeru- ja maksakahjustus

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ei ole uuritud neeru- ja maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud alla 12-aastastel lastel.

Manustamisviis

Kutaanne.

Kandke õhuke kiht Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli üks kord ööpäevas pärast pesemist kahjustatud piirkondadele näol ja/või kehal. Kasutage hernesuurust kogust igale näopiirkonnale (nt otsmikule, lõuale, mõlemale põsele), vältides silmade ja huulte ümbrust (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb juhendada, et nad peseksid pärast ravimi pealekandmist käsi.

Kosmeetikat võib peale kanda pärast ravimi kuivamist.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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.

Ravim sisaldab 40 mg propüleenglükooli (E1520) ühes grammis, mis vastab 4 mahu%-le. Propüleenglükool võib põhjustada nahaärritust.

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli efektiivsust ja ohutust raske nodulaarse või sügava nodulotsüstilise aknega patsientidel ei ole uuritud. Kuna raske nodulaarse/nodulotsüstilise aknega patsientidel on suurenenud risk püsiva armistumise tekkeks akne kahjustuste tagajärjel, ei ole Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli kasutamine nendel patsientidel ebapiisava ravivastuse riski tõttu soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Eelnevate kogemuste põhjal puuduvad adapaleenil ja bensoüülperoksiidil teadaolevad koostoimed teiste ravimitega, mida kasutatakse nahal ja samaaegselt Epiduo'ga. Siiski, teisi retinoide, bensoüülperoksiidi või teisi sarnase toimemehhanismiga 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 ekspositsioon eeldatavalt väike, sest nende imendumine läbi naha on minimaalne. Siiski võib olla individuaalseid tegureid (nt nahabarjääri kahjustumine, liigne kasutamine), mis võivad süsteemset ekspositsiooni 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 geeli paikse manustamise järgselt ei ole loomadel ega inimestel piima eritumise uuringuid läbi viidud. Olemasolevad farmakokineetilised andmed rottidel on näidanud adapaleeni eritumist piima pärast adapaleeni suukaudset või intravenooset manustamist.

Ei saa välistada ohtu imetatavale lapsele.

Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda Epiduo geeliga ravist, kaaludes rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Imikuga kokkupuute vältimiseks tuleb vältida Epiduo geeli kasutamist rinnal, kui seda kasutatakse rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid Epiduo'ga ei ole inimestel läbi viidud.

Samas ei ole reproduktiooniuringutes leitud adapaleenil ega bensoüülperoksiidil toimeid rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Epiduo geel ei mõjuta või mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8

mõjud

Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ligikaudu 10% patsientidest võib eeldatavasti esineda kõrvaltoimeid nahal. Epiduo geeli kasutamisega tavaliselt kaasnevad kõrvaltoimed on kerged kuni mõõdukad manustamiskoha reaktsioonid, nagu nahaärritus, mida iseloomustab peamiselt ketendus, kuivus, erüteem ja põletus/kipitus. Soovitav on kasutada niisutavat kreemi, ajutiselt vähendada pealekandmise sagedust iga kahe päeva tagusele või ajutiselt katkestada selle kasutamine, kuni kord päevas toimuva kasutamisgraafiku saab taastada.

Need reaktsioonid ilmnevad tavaliselt ravi alguses ja kalduvad aja jooksul järk-järgult vähenema.

Kõrvaltoimete tabelipõhine kokkuvõte

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi, kasutades järgmist kokkulepet: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1 < 100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$), väga harv ($<1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal) ja neist teatati Epiduo 3 mg/25 mg/g geeliga läbiviidud ravimi kontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus (vt tabel 1).

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Silmakahjustused	Aeg-ajalt	Silmalaugude erüteem
	Teadmata*	Silmalau turse
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*	Anafülaktiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Paresteesia (kipitustunne manustamiskohas)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata*	Kurguturse, hingamishäired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Atoopiline dermatiit, ekseem, naha põletustunne, nahaärritus.
	Aeg-ajalt	Kuiv nahk, sügelus, lööve
	Teadmata*	Allergiline kontaktdermatiit, näo turse, naha valulikkus (kipitustunne) ja villid (vesiikulid), naha värvimuutus (hüperpigmentatsioon või hüpopigmentatsioon), urtikaaria, põletushaav**

*Epiduo 1 mg/25 mg/g geeli ülemaailmsest turuletulekust alates esitatud turuletulekujärgse järelevalve andmed, mis pärinevad teadmata suurusega populatsioonist.

**Enamus "manustamiskoha põletuse" juhtudest olid pindmised põletused, kuid on teatatud ka teise astme põletuse või raskete põletusreaktsioonidega juhtudest.

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli kasutamisel esinesid nahaga seotud kõrvaltoimed sagedamini kui Epiduo 1 mg/25 mg/g geeli kasutamisel võrreldes alusgeeliga. Põhiuuringus (vt lõik 5.1) esines Epiduo 3 mg/25 mg/g geeliga ravitud kombineeritud populatsioonis 9,2% uuritavatest nahaga seotud kõrvaltoimeid ja Epiduo 1 mg/25 mg/g geeliga ravitud populatsioonis 3,7% võrreldes alusgeeli grupiga (2,9%).

Lisaks ülaltoodule teatati ka muudest kõrvaltoimetest Epiduo geeli (1 mg adapaleen/25 mg bensoüülperoksiid/g), adapaleeni ja bensoüülperoksiidi varem heaks kiidetud fikseeritud kombinatsiooni puhul:

- Kliinilised uuringud:

Muud kliinilistes uuringutes Epiduo geeliga teatatud kõrvaltoimed on ärritav kontaktdermatiit (sage) ja päikesepõletus (harv).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Epiduo 3 mg/25 mg/g geel on mõeldud kutaaneks kasutamiseks ainult üks kord ööpäevas. Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli liigne kasutamine võib põhjustada tugevat ärritust. Sellisel juhul katkestada kasutamine ja oodata, kuni nahk on taastunud.

Juhusliku allaneelamise korral tuleb kasutada asjakohaseid 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:** On tõestatud, et bensoüülperoksiidil on antimikroobne toime, eriti *Cutibacterium acnes*'i vastu, mis on ebatavaliselt levinud aknest mõjutatud rasunäärmes. Bensoüülperoksiidi toimemehhanismi on seletatud selle väga lipofiilse aktiivsusega, mis võimaldab selle tungimist läbi epidermise bakterite ja keratinotsüütide rakumembraanidesse rasunäärme sees. Bensoüülperoksiidi peetakse väga tõhusaks laia toimespektriga antibakteriaalseks aineks *acne vulgaris*'e raviks. On tõestatud, et see avaldab bakteritsiidset toimet, tekitades vabu radikaale, mis oksüdeerivad bakteriseina valke ja muid olulisi rakukomponente. Bensoüülperoksiidi minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon on bakteritsiidne ja on näidanud tõhusust antibiootikumitundlike ja antibiootikumiresistentsete *C. acnes*'i tüvede suhtes. Lisaks sellele on bensoüülperoksiid näidanud eksfoliatiivset ja keratolüütilist toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ohutust ja efektiivsust, mida kasutati kord päevas *acne vulgaris*'e raviks, hinnati 12-nädalases mitmekeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimedas, kontrollitud kliinilises uuringus, milles võrreldi Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ja alusgeeli 503 aknepatsiendil. Selles uuringus raviti 217 patsienti Epiduo 3 mg/25 mg/g geeliga, 217 patsienti adapaleen 1 mg/bensoüülperoksiid 25 mg/g geeliga ja 69 patsienti alusgeeliga.

Efektiivsuse kriteeriumid olid järgmised:

- edukuse määr, mis on määratletud kui nende isikute protsent, kes said 12. nädalal hinnangu "puhas" või "peaaegu puhas", kusjuures uurija üldhinnangul (IGA) põhinev paranemine oli vähemalt kaks astet. IGA skoor "puhas" vastas puhtale nahale, millel puudusid põletikulised või mittepõletikulised kahjustused. IGA skoor "peaaegu puhas" vastas mõnele hajutatud komedoonile ja mõnele väikesele paapulile.

- Keskmine absoluutne muutus võrreldes algtasemega 12. nädalal nii põletikuliste kui ka mittepõletikuliste kahjustuste arvus.

Uuringu alguses hinnati 50% patsientidest akne raskusastmeks "mõõdukas" (IGA=3) ja 50% patsientidest "raske" (IGA=4). Kogu uuringupopulatsioonis oli lubatud kuni kaks sõlme. Uuringus osalejatel oli keskmiselt 98 kahjustust (vahemik: 51-226), millest põletikulisi kahjustusi oli keskmiselt

38 (vahemik: 20-99) ja mittepõletikulisi kahjustusi keskmiselt 60 (vahemik: 30-149). Patsientide vanus oli 12-57 aastat (keskmine vanus: 19,6 aastat), kusjuures 273 (54,3%) patsienti oli 12-17-aastased. Uuringus osales sarnaselt palju mehi (47,7%) ja naisi (52,3%).

Selles põhiuuringus oli 55,2% raskekujulistest patsientidest akne kehal. Patsientidel raviti nägu ja teisi aknega kahjustatud piirkondi kehal vastavalt vajadusele üks kord päevas õhtul.

Uuringutulemuste võrdlemiseks ja tõlgendamiseks viidi läbi statistilised analüüsid astmeliselt:

- Epiduo 3 mg/25 mg/g geel vs alusgeel mõõduka ja raske aknega patsientide üldpopulatsioonis (IGA=3 ja IGA=4).

- Epiduo 3 mg/25 mg/g geel vs alusgeel raske aknega patsientide alarühmas (IGA=4).

Tabelis 2 on näidatud efektiivsuse tulemused mõõduka ja raske akne kombineeritud rühmade puhul.

Tabel 2. Kliiniline efektiivsus üldpopulatsioonis: mõõduka ja raske *acne vulgaris*'ega patsiendid 12. nädalal (kombineeritud IGA = 3 ja 4, MI, ITT-populatsioon).

Tõhususe parameetrid	Epiduo 3 mg/25 mg/g geel (N=217)	Adapaleen 1 mg/bensoüülperoksiid 25 mg/g geel (N = 217) ^a	Alusgeel (N=69)
Edukuse määr (vähemalt 2 astme paranemine ja IGA "puhas" või "peaaegu puhas")	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Põletikuliste kahjustuste muutus, Keskmine absoluutne (protsentuaalne) vähenemine	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Mittepõletikuliste kahjustuste muutus, Keskmine absoluutne (protsentuaalne) vähenemine	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI=Mitmekordne imputeerimine; ITT (*Intent-to-treat*) = ravikavatsus

Tabel 3. Kliiniline efektiivsus raske *acne vulgaris*'ega patsientidel (IGA = 4, MI, ITT-populatsioon).

Tõhususe parameetrid	Epiduo 3 mg/25 mg/g geel (N=106)	Adapaleen 1 mg/benosüülperoksiid 25 mg/g geel (N = 112)	Alusgeel (N=34)
Edukuse määr (vähemalt 2 astme paranemine ja IGA "puhas" või "peaaegu puhas")	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Põletikuliste kahjustuste muutus Keskmine absoluutne (protsentuaalne) vähenemine	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Mittepõletikuliste kahjustuste muutus, Keskmine absoluutne (protsentuaalne) vähenemine	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI=Mitmekordne imputeerimine ; ITT= Kavatsus ravida

a) p=0,029 vs alusgeel

b) p<0,001 vs alusgeel

Adapaleen 1 mg/benosüülperoksiid 25 mg/g geel kaasati sellesse uuringusse võrdlusravina. Uuringus osalenud isikutel, keda hinnati "mõõdukas" (IGA 3. aste), ei ilmnenud oli Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli efektiivsuse eelist võrdlusraviga võrreldes. Analüüsis isikutel hinnatud "raske" (IGA 4. aste), saavutas Epiduo 3 mg/25 mg/g geel suurema efektiivsuse võrreldes alusgeeliga, mille erinevus oli 20,1% (31,9% vs 11,8%; 95% CI: [6,0%, 34,2%], p=0,029), samas kui võrdlusravi ei saavutanud (erinevus ravivahendiga võrreldes 8,8%).

OSCAR-uuringus uuriti Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli mõju akne armistumisele. See oli mitmekeskuseline, juhulvalikuga, pime, alusgeeliga kontrollitud uuring, milles kasutati individuaalset võrdlust (parem pool näost vs vasak pool näost), milles uuriti 16-35-aastaseid mees- ja naissoost isikuid (n=67), kellel oli mõõdukas kuni raske näo *acne vulgaris* ja kelle keskmine akne kahjustuste arv oli 40 aknekahjustust (18 põletikulist kahjustust, 22 mittepõletikulist kahjustust) mõlemal poolel. Valdaval enamusel uuritavatest oli akne üldine mõõdukas raskusaste (93%). Mõlemal pool oli akne kahjustuste osas tasakaalustatud, aknearmide raskusaste oli mõlemal poolel 12 armi, millest enamus olid 2-4 mm armid. Enamikul uuritavatest oli armide raskusaste üldiselt kerge (63%) ja umbes 30%-l mõõduka raskusastmega.

Uuringusse kaasati mees- või naissoost isikud vanuses 16 kuni 35 aastat (kaasa arvatud), kelle nahafototüüp oli Fitzpatricki skaala järgi I kuni IV.

Uuringus osales peamiselt naisi (65,7%) ja enamik uuritavatest kuulus rassilt peamiselt valgete (86,6%) ja ülejäänud aasialaste (13,4%) kategooriasse, etnilist päritolu ei ole kindlaks tehtud. Kõige sagedasemad nahafototüübid olid II (47,8%) ja III (34,3%) ning ülejäänud IV (13,4%) ja I (4,5%).

Kõik sobivad isikud said juhuvaliku järgi Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli ühele poolele näost ja alusgeeli teisele poolele 24 nädala jooksul üks kord päevas öhtul. Esmane efektiivsuse lõpp-punkt oli atroofiliste aknearmide arv näo poole kohta 24. nädalal.

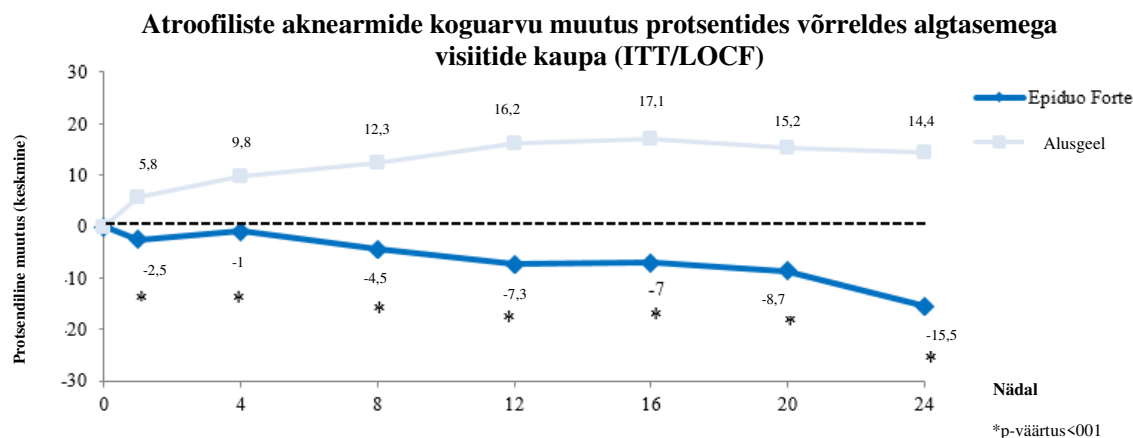
Esmase lõpp-punkti analüüs näitas, et ravimiga ravi vähendas aknearmide koguarvu (vt tabel 4).

Tabel 4: Aknearmid kokku (ITT/LOCF)

Aknearmid (ITT/LOCF)	kokku	Epiduo 3 mg/25 mg/g geel	Alusgeel	Ravi erinevus	Statistiline tuemus
Keskmine ± SD		9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0,0001
Mediaan		8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)		(6,0, 12,0)	(8,0, 19,0)	(-7,0, 0,0)	
(Min, Max)		(0,27)	(0,36)	(-16,3)	

Epiduo 3 mg/25 mg/g geel vähendas peamiselt 2-4 mm suuruseid arme (Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli keskmine 9,0 ± 5,4; alusgeeli keskmine 12,1 ± 7,0; keskmine erinevus ravimi suhtes -3,1 ± 4,1), samas kui >4 mm suuruste armide vähenemine oli väiksem (Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli keskmine 0,6 ± 0,8; alusgeeli keskmine 1,2 ± 1,9; keskmine erinevus ravimi suhtes -0,6 ± 1,5).

Joonisel 1 on näidatud atroofiliste armide koguhulga protsentuaalne muutus visiitide kaupa vastavalt Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli alusgeeli näopoolte puhul.



* nominaalne p-väärtus, ei ole kohandatud mitmekordse testimise suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Farmakokineetiline uuring viidi läbi Epiduo 3 mg/25 mg/g geeliga 26 täiskasvanul ja noorukil (12 kuni 33 aastat), kellel oli raske *acne vulgaris*. Katseisikuid raviti 4 nädala jooksul üks kord päevas kõikidel potentsiaalselt kahjustatud piirkondadel, kandes keskmiselt 2,3 grammi Epiduo 3 mg/25 mg/g geeli päevas (vahemik: 1,6-3,1 grammi päevas) õhukese kihina näole, õlgadele, rinna ülaosale ja selja ülaosale. Pärast 4-nädalast ravi oli 16 uuritava (62%) mõõdetav adapaleeni plasmakontsentratsioon üle määramispiiri (LOQ 0,1 ng/ml), keskmine C_{max} oli 0,16 ± 0,08 ng/ml ja keskmine AUC_{0-24h} 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. Kõige enam eksponeeritud subjekti adapaleeni C_{max} ja AUC_{0-24h} väärtused olid vastavalt 0,35 ng/ml ja 6,41 ng.h/ml.

Nii Epiduo kui ka Epiduo 3 mg/25 mg/g geelidega läbi viidud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et adapaleeni transdermaalne imendumine ei mõjuta bensoüülperoksiidi.

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 või Epiduo 3 mg/25 mg/g geeliga 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 koosõlas 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

Keskkonnanariski hindamine:

Keskkonnanariski hindamise uuringud on näidanud, et adapaleen võib olla väga püsiv ja toksiline keskkonnale (vt lõik 6.6).

Keskkonnaohu hindamise uuringud on näidanud, et adapaleen võib kujutada endast ohtu vee-elustikule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat

Naatriumdokusaat

Glütserool

Poloksameer

Propüüleenglükool (E1520)

Simulgel 600PHA (akrüülamiidi ja naatriumakrüüldimetüültauraadi kopolümeer, isoheksadekaan, polüsorbaat 80, sorbitaanoleaat)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Kõlblikusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epiduo on saadaval kahte tüüpi pakendites:

Tuub:

2 g ja 5 g suure tihedusega polüetüleenist valge plastikutuub, 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 saadaval.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim võib kujutada endast ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmed 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

1077422

9. ESIMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.11.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2022