

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epiduo Forte 0,3% / 2,5% γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει:

ανταπαλένη 3 mg (0,3% w/w)

βενζοϋλίου υπεροξειδίου, ένυδρο, ισοδύναμο με 25 mg (2,5% w/w) βενζοϋλίου υπεροξειδίου άνυδρο.

Εκδόχα με γνωστή δράση: προπυλενογλυκόλη (E1520) 40 mg/g (4,0%). Πολυσορβικό 80 (E433) ≤ 4 mg/g.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.

Λευκή έως ελαφρά υποκίτρινη αδιαφανής γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γέλη Epiduo Forte ενδείκνυται για τη δερματική θεραπεία της κοινής ακμής (*Acne vulgaris*), όταν υπάρχουν φαγέσωρες, πολυάριθμες βλατίδες και φλύκταινες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η γέλη Epiduo Forte ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η γέλη Epiduo Forte πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα το βράδυ σε ολόκληρες τις πάσχουσες από ακμή περιοχές του προσώπου και του κορμού, σε καθαρό και στεγνό δέρμα.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται από τον γιατρό με βάση τη συνολική κλινική κατάσταση και τη θεραπευτική ανταπόκριση στην αγωγή. Πρώιμα σημεία κλινικής βελτίωσης εμφανίζονται συνήθως μετά από 1 έως 4 εβδομάδες θεραπείας. Εάν δεν παρατηρηθεί καμία βελτίωση μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας, θα πρέπει να επανεξεταστεί το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας.

Μία χαμηλότερη περιεκτικότητα του Epiduo είναι διαθέσιμη (Epiduo 0,1% / 2,5% γέλη) και η συγκέντρωση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια κοινή ακμή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε περιπτώσεις όπου ολόκληρο το πρόσωπο φέρει πολυάριθμες βλατιδοφλύκταινες, παρατηρήθηκε αυξημένο κλινικό όφελος σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με τη γέλη Epiduo Forte σε σχέση με τη θεραπεία αναφοράς (Epiduo 0,1% / 2,5% γέλη). Οι γιατροί μπορούν να

επιλέξουν μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων με βάση την κλινική κατάσταση που παρουσιάζει ο ασθενής και τη σοβαρότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Epiduo Forte σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η γέλη Epiduo Forte δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Epiduo Forte δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Δερματική χρήση μόνο.

Εφαρμόστε ένα λεπτό στρώμα γέλης Epiduo Forte στις πάσχουσες περιοχές του προσώπου και/ή του κορμού μία φορά την ημέρα μετά από πλύσιμο. Χρησιμοποιήστε μία ποσότητα σε μέγεθος μπιζελιού για κάθε περιοχή του προσώπου (π.χ. μέτωπο, πηγούνι, κάθε μάγουλο), αποφεύγοντας τα μάτια και τα χείλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καλλυντικά μπορεί να εφαρμοστούν, αφού το φαρμακευτικό προϊόν έχει στεγνώσει.

Εάν εμφανιστεί ερεθισμός, πρέπει να συσταθεί στον ασθενή να εφαρμόσει μη φαγεσωρογόνες ενυδατικές κρέμες, όπως απαιτείται, να χρησιμοποιεί την αγωγή λιγότερο συχνά (π.χ. κάθε δεύτερη μέρα), να αναβάλλει προσωρινά τη χρήση ή να τη διακόψει εντελώς.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6)
- Γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6)
- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η γέλη Epiduo Forte δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε κατεστραμμένο δέρμα είτε σκασμένο (κοψίματα ή εκδορές), με ηλιακό έγκαυμα ή εκζεματώδες δέρμα.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, τα χείλη, το στόμα, τους ρώθωνες ή τους βλεννογόνους. Εάν το προϊόν εισέλθει στους οφθαλμούς, ξεπλύνετε αμέσως με ζεστό νερό.

Εάν εμφανιστεί αντίδραση που υποδεικνύει ευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό της σύνθεσης, η χρήση της γέλης Epiduo Forte πρέπει να διακοπεί.

Πρέπει να αποφεύγεται η εκτεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή σε UV ακτινοβολία.

Η γέλη Epiduo Forte δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με οποιοδήποτε χρωματιστό υλικό, συμπεριλαμβανομένων των μαλλιών και των βαμμένων υφασμάτων, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αποχρωματισμό και ξεθώριασμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 40 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) σε κάθε γραμμάριο που ισοδυναμεί με 4% w/w.

Αυτό το φάρμακο περιέχει πολυσορβικό 80 (E433), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της γέλης Epiduo Forte δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή οζώδη ή εν τω βάθει κυστική οζώδη ακμή. Καθώς οι ασθενείς με σοβαρή οζώδη/κυστική οζώδη ακμή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόνιμων ουλών δευτερευόντων των βλαβών της ακμής, η χρήση της γέλης Epiduo Forte σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται, λόγω του κινδύνου ανεπαρκούς θεραπευτικής απόκρισης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη γέλη Epiduo Forte.

Από προηγούμενη εμπειρία με ανταπαλένη και υπεροξειδίο του βενζοϋλίου, δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν δερματικά ταυτόχρονα με τη γέλη Epiduo Forte. Ωστόσο, άλλα ρετινοειδή ή υπεροξειδίο του βενζοϋλίου ή φάρμακα με παρόμοιο τρόπο δράσης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή εάν χρησιμοποιούνται καλλυντικά με απολεπιστική, ερεθιστική ή ξηραντική δράση, καθώς μπορεί να προκαλέσουν πρόσθετες ερεθιστικές δράσεις με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η απορρόφηση της ανταπαλένης μέσω της ανθρώπινης επιδερμίδας είναι χαμηλή (βλέπε παράγραφο 5.2) και ως εκ τούτου, η αλληλεπίδραση με συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι πιθανή.

Η διαδερμική διείσδυση του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου στο δέρμα είναι χαμηλή και η φαρμακευτική ουσία μεταβολίζεται πλήρως σε βενζοϊκό οξύ, που απεκκρίνεται ταχέως. Ως εκ τούτου, η ενδεχόμενη αλληλεπίδραση του βενζοϊκού οξέος με συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι απίθανο να συμβεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Τα από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή έχουν συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες. Όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης, τα τοπικά χορηγούμενα ρετινοειδή θεωρείται γενικά ότι οδηγούν σε χαμηλή συστηματική έκθεση λόγω ελάχιστης δερματικής απορρόφησης. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν εξατομικευμένοι παράγοντες (π.χ. καταστραμμένος επιδερμικός φραγμός, υπερβολική χρήση) που συμβάλλουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση.

Κύηση

Η γέλη Epiduo Forte αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) κατά την κύηση ή σε γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση.

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την τοπική χρήση της ανταπαλένης σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα με από του στόματος χορήγηση κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα κατά την υψηλή συστηματική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η κλινική εμπειρία από τοπική εφαρμογή ανταπαλένης και υπεροξειδίου του βενζοϋλίου κατά την κύηση είναι περιορισμένη.

Εάν το προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη μεταφοράς στο μητρικό γάλα σε ζώα ή στον άνθρωπο μετά από δερματική εφαρμογή γέλης Epiduo Forte. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε επίμυες έχουν δείξει απέκκριση της ανταπαλένης στο γάλα μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ανταπαλένης.

Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με τη γέλη Epiduo Forte σταθμίζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Για να αποφευχθεί η έκθεση του βρέφους από επαφή, η εφαρμογή της γέλης Epiduo Forte στο στήθος πρέπει να αποφεύγεται όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας στον άνθρωπο με τη γέλη Epiduo Forte.

Ωστόσο, δεν βρέθηκαν επιδράσεις της ανταπαλένης ή του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου στη γονιμότητα σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γέλη Epiduo Forte δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Περίπου 10% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται συνήθως με τη χρήση της γέλης Epiduo Forte περιλαμβάνουν ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής, όπως ερεθισμό του δέρματος, που χαρακτηρίζεται κυρίως από απολέπιση, ξηρότητα, ερύθημα και αίσθηση καύσου/νυγμού. Η σύσταση είναι να χρησιμοποιείται ενυδατική κρέμα, να μειωθεί προσωρινά η συχνότητα εφαρμογής σε κάθε δεύτερη μέρα ή να διακοπεί προσωρινά η χρήση του, μέχρι να μπορεί να συνεχιστεί το ημερήσιο δοσολογικό πρόγραμμα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συνήθως στην αρχή της θεραπείας και τείνουν να μειώνονται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου.

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) και αναφέρθηκαν με τη γέλη Epiduo Forte σε ελεγχόμενη με φορέα κλινική μελέτη Φάσης 3 (βλέπε Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Ερύθημα του βλεφάρου
	Μη γνωστής συχνότητας*	Οίδημα βλεφάρου
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας*	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Παραίσθησία (αίσθημα μυρμηγκιάσματος στη θέση εφαρμογής)
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Μη γνωστής συχνότητας*	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό, δύσπνοια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ατοπική δερματίτιδα, έκζεμα, αίσθημα καύσου στο δέρμα, δερματικός ερεθισμός, ερύθημα, αποφολίδωση δέρματος (απολέπιση)
	Όχι συχνές	Ξηρό δέρμα, κνησμός, εξάνθημα
	Μη γνωστής συχνότητας*	Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, διόγκωση προσώπου, δερματικό άλγος (νυγμώδες άλγος) και φλύκταινες (φυσαλίδες), δέρμα αποχρωματισμένο (υπερμελάγχρωση και υπομελάγχρωση), κνίδωση, έγκαυμα στη θέση εφαρμογής**

*Δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της γέλης Epiduo 0,1% / 2,5%, από έναν πληθυσμό άγνωστου μεγέθους.

**Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις «εγκαύματος στη θέση εφαρμογής» αφορούσαν σε επιφανειακά εγκαύματα, παρ' όλα αυτά καταγράφηκαν περιπτώσεις με εγκαύματα δευτέρου βαθμού ή σοβαρές αντιδράσεις εγκαύματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το δέρμα ήταν πιο συχνές με τη γέλη Epiduo Forte από ότι με τη γέλη Epiduo (Ανταπαλένη 0,1% / Βενζοϋλίου υπεροξειδίο 2,5%) σε σχέση με τον φορέα. Στην πιλοτική μελέτη (βλέπε παράγραφο 5.1), το 9,2% των ατόμων στον συνδυασμένο πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με γέλη Epiduo Forte εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το δέρμα και το 3,7% στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με γέλη Epiduo σε σχέση με την ομάδα που έλαβε Γέλη-Φορέα (2,9%).

Επιπρόσθετα των παραπάνω, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη γέλη Epiduo (Ανταπαλένη 0,1% / Βενζοϋλίου υπεροξειδίο 2,5%), τον προηγούμενα εγκεκριμένο σταθερό συνδυασμό ανταπαλένης και υπεροξειδίου του βενζοϋλίου:

- Κλινικές δοκιμές:

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με τη γέλη Epiduo είναι ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής (συχνή) και ηλιακό έγκαυμα (όχι συχνή).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η γέλη Epiduo Forte προορίζεται μόνο για δερματική χρήση μία φορά την ημέρα. Η υπερβολική εφαρμογή γέλης Epiduo Forte μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό. Σε αυτήν την περίπτωση, διακόψτε τη χρήση και περιμένετε μέχρι να αποκατασταθεί το δέρμα.

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκευάσματα κατά της ακμής για τοπική χρήση, κωδικός ATC: D10AD53

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Η γέλη Epiduo Forte συνδυάζει δύο δραστικές ουσίες, οι οποίες δρουν μέσω διαφορετικών, αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης.

- **Ανταπαλένη:** Η ανταπαλένη είναι ένα χημικώς σταθερό παράγωγο του ναφθοϊκού οξέος με δράση που ομοιάζει με αυτή των ρετινοειδών. Μελέτες του βιοχημικού και φαρμακολογικού προφίλ έχουν επιδείξει ότι η ανταπαλένη δρα στην παθολογία της κοινής ακμής (*Acne vulgaris*): είναι ισχυρός ρυθμιστής της κυτταρικής διαφοροποίησης και κερατινοποίησης και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μηχανιστικά, η ανταπαλένη δεσμεύεται σε ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος. Τα σύγχρονα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τοπικά η ανταπαλένη ομαλοποιεί τη διαφοροποίηση των θυλακοειδών επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα τον μειωμένο σχηματισμό μικροφαγεσώρων. Η ανταπαλένη αναστέλλει τη χημειοτακτική (κατευθυντική) και χημειοκινητική (τυχαία) απόκριση των ανθρώπινων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων σε *in vitro* μοντέλα προσδιορισμού. Αναστέλλει, επίσης, τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος προς μεσολαβητές της φλεγμονής. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει αναστολή των AP-1 παραγόντων και αναστολή της έκφρασης των υποδοχέων TLR-2. Αυτό το προφίλ υποδεικνύει ότι το

διαμεσολαβούμενο από το κύτταρο φλεγμονώδες συστατικό της ακμής μειώνεται από την ανταπαλένη.

- **Υπεροξειδίο του βενζοϋλίου:** Το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου έχει δείχθει ότι έχει αντιμικροβιακή δράση, ιδιαίτερα έναντι του *Cutibacterium acnes*, το οποίο βρίσκεται μη φυσιολογικά στους τριχοσμηγματογόνους αδένες που έχουν προσβληθεί από ακμή. Ο μηχανισμός δράσης του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου έχει εξηγηθεί με βάση την υψηλά λιπόφιλη δραστηριότητά του, που καθιστά δυνατή τη διείσδυσή του διαμέσου της επιδερμίδας εντός των κυτταρικών μεμβρανών των βακτηρίων και των κερατινοκυττάρων της τριχοσμηγματογόνου μονάδας. Το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου αναγνωρίζεται ως ένας πολύ αποτελεσματικός ευρέος φάσματος αντιβακτηριακός παράγοντας στη θεραπεία της κοινής ακμής. Έχει δείχθει ότι έχει βακτηριοκτόνο δράση δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες, οι οποίες οξειδώνουν πρωτεΐνες και άλλα βασικά κυτταρικά συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου είναι βακτηριοκτόνος και έχει δείχθει η αποτελεσματικότητά της σε στελέχη *C. acnes* ευαίσθητα και ανθεκτικά σε αντιβιοτικά. Επιπλέον, το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου έχει επιδείξει απολεπιστικές και κερατινολυτικές δράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Epiduo Forte που εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα για τη θεραπεία της κοινής ακμής προσδιορίστηκαν σε μία 12 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, συγκρίνοντας τη γέλη Epiduo Forte με τη γέλη-φορέα σε 503 ασθενείς με ακμή. Σε αυτήν τη μελέτη, 217 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με γέλη Epiduo Forte, 217 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με γέλη ανταπαλένης 0,1% / βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5% και 69 ασθενείς με γέλη-Φορέα.

Τα κριτήρια αποτελεσματικότητας ήταν:

- Ποσοστό επιτυχίας, οριζόμενο ως το επί τοις εκατό των ατόμων που θεωρήθηκαν 'Καθαροί' και 'Σχεδόν Καθαροί' την Εβδομάδα 12 με τουλάχιστον δύο βαθμούς βελτίωσης στη Συνολική Εκτίμηση του Μελετητή (Investigator's Global Assessment (IGA)). Ο βαθμός 'Καθαρός' κατά IGA αντιστοιχεί σε καθαρή επιδερμίδα χωρίς φλεγμονώδεις ή μη φλεγμονώδεις βλάβες. Ο βαθμός 'Σχεδόν Καθαρός' κατά IGA αντιστοιχεί σε λίγους διάσπαρτους φαγέσωρες και λίγες μικρές βλατίδες.
- Μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική κατάσταση στην Εβδομάδα 12 ως προς τον αριθμό αμφοτέρων των φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών βλαβών.

Κατά την αρχική κατάσταση, το 50% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν ακμή χαρακτηριζόμενη ως 'μέτρια' (IGA=3) και 50% είχαν ακμή 'σοβαρού' βαθμού (IGA=4). Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, επιτρέπονταν μέχρι δύο οζίδια. Για τη μέτρηση των βλαβών, οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 98 συνολικές βλάβες (εύρος: 51-226), από τις οποίες ο μέσος όρος των φλεγμονωδών βλαβών ήταν 38 (εύρος: 20-99) και ο μέσος όρος των μη φλεγμονωδών βλαβών ήταν 60 (εύρος: 30-149). Η ηλικία των ασθενών ήταν από 12 έως 57 έτη (μέσος όρος ηλικίας: 19,6 έτη), με 273 (54,3%) ασθενείς να είναι 12 έως 17 ετών. Εντάχθηκε παρόμοιος αριθμός ανδρών (47,7%) και γυναικών (52,3%).

Σε αυτήν την πιλοτική μελέτη, το 55,2% των ασθενών με σοβαρή ακμή είχαν ακμή κορμού. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στο πρόσωπο και σε άλλες πάσχουσες από ακμή περιοχές του κορμού όπως χρειαζόταν μία φορά την ημέρα το βράδυ.

Πραγματοποιήθηκαν στατιστικές αναλύσεις για σύγκριση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης με σταδιακό τρόπο:

- Γέλη Epiduo Forte έναντι γέλης Φορέα στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών με μέτρια και σοβαρή ακμή (IGA=3 και IGA=4).

- Γέλη Epiduo Forte έναντι γέλης Φορέα στον υποπληθυσμό των ασθενών με σοβαρή ακμή (IGA=4).

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 για τον συνδυασμένο πληθυσμό με μέτρια και σοβαρή ακμή.

Πίνακας 2: Κλινική αποτελεσματικότητα στον συνολικό πληθυσμό: ασθενείς με μέτρια και σοβαρή κοινή ακμή την Εβδομάδα 12 (συνδυασμένοι IGA = 3 και 4, MI, πληθυσμός ITT)

Παράμετροι Αποτελεσματικότητας	Γέλη Epiduo Forte (N=217)	Ανταπαλένη 0,1%/βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5% Γέλη (N=217) ^a	Γέλη-Φορέας (N=69)
Ποσοστό επιτυχίας (βελτίωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς και IGA “καθαρός” ή “σχεδόν καθαρός”)	33,7% ^β	27,3%	11,0%
Μεταβολή στις Φλεγμονώδεις Βλάβες, Μέσος όρος (επί τοις εκατό) απόλυτης μείωσης	27,8 ^β (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Μεταβολή στις Μη φλεγμονώδεις Βλάβες, Μέσος όρος (επί τοις εκατό) απόλυτης μείωσης	40,5 ^β (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= Multiple Imputation/Πολλαπλός καταλογισμός, ITT= Intent-to-treat/Με πρόθεση θεραπείας

α) Η μελέτη αυτή δεν σχεδιάστηκε, ούτε ελέγχθηκε για να συγκριθεί επισήμως η αποτελεσματικότητα του Epiduo Forte με τη χαμηλότερη περιεκτικότητα ανταπαλένη 0,1%/βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5%, ούτε για να συγκριθεί η χαμηλότερη περιεκτικότητα ανταπαλένη 0,1%/βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5% με τη γέλη-φορέα.

β) p<0,001 έναντι του Φορέα

Τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό με σοβαρή ακμή παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κλινική αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με σοβαρή κοινή ακμή (IGA=4, MI, πληθυσμός ITT)

Παράμετροι Αποτελεσματικότητας	Γέλη Epiduo Forte (N=106)	Ανταπαλένη 0,1%/βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5% Γέλη (N=112)	Γέλη-Φορέας (N=34)
Ποσοστό επιτυχίας (βελτίωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς και IGA “καθαρός” ή “σχεδόν καθαρός”)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Μεταβολή στις Φλεγμονώδεις Βλάβες, Μέσος όρος (επί τοις εκατό) απόλυτης μείωσης	37,3 ^β (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)

Παράμετροι Αποτελεσματικότητας	Γέλη Epiduo Forte (N=106)	Ανταπαλένη 0,1%/ βενζοϋλίου υπεροξειδίου 2,5% Γέλη (N=112)	Γέλη-Φορέας (N=34)
Μεταβολή στις Μη φλεγμονώδεις Βλάβες, Μέσος όρος (επί τοις εκατό) απόλυτης μείωσης	46,3 ^β (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Multiple Imputation/Πολλαπλός Καταλογισμός, ITT= Intent-to-treat/Με πρόθεση θεραπείας

α) $p=0,029$ έναντι του Φορέα

β) $p<0,001$ έναντι του Φορέα

Η γέλη ανταπαλένης 0,1% / υπεροξειδίου του βενζοϋλίου 2,5% συμπεριλήφθηκε σε αυτήν τη μελέτη ως θεραπεία αναφοράς. Σε ασθενείς με ακμή χαρακτηρισμένη ως “μέτρια” (IGA Βαθμός 3), η γέλη Epiduo Forte δεν έδειξε πλεονέκτημα ως προς την αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη θεραπεία αναφοράς. Στην ανάλυση σε άτομα με ακμή χαρακτηριζόμενη ως “σοβαρή” (IGA Βαθμός 4), με τη γέλη Epiduo Forte επετεύχθη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον φορέα με διαφορά θεραπείας 20,1% (31,9% έναντι 11,8%, 95% CI: [6,0%, 34,2%], $p=0,029$), ενώ με τη θεραπεία αναφοράς αυτό δεν συνέβη (διαφορά θεραπείας σε σχέση με τον φορέα 8,8%).

Η επίδραση της γέλης Epiduo Forte στον σχηματισμό ουλών από την ακμή διερευνήθηκε στη μελέτη OSCAR. Αυτή ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, τυφλή για τον ερευνητή, ελεγχόμενη με φορέα δοκιμή με χρήση ενδοατομικής σύγκρισης (δεξί μισό του προσώπου έναντι αριστερό μισό του προσώπου) που διερευνούσε άντρες και γυναίκες ασθενείς ηλικίας 16 έως 35 ετών ($n=67$) με μέτρια έως βαριάς μορφής κοινή ακμή του προσώπου, με μέσο μέσο αριθμό βλαβών ακμής τις 40 ακνεϊκές βλάβες (18 φλεγμονώδεις βλάβες, 22 μη φλεγμονώδεις βλάβες) σε κάθε πλευρά. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είχε ακμή μέτριας σοβαρότητας (93%). Οι δύο πλευρές ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά στις ακνεϊκές βλάβες, η σοβαρότητα των ουλών ακμής ήταν 12 ουλές σε κάθε πλευρά με την πλειονότητα των ουλών να είναι 2-4 mm.

Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ουλές ήπιας σοβαρότητας (63%) και περίπου το 30% είχε μέτριας σοβαρότητας.

Άνδρες ή γυναίκες, ηλικίας 16 έως και 35 ετών και με φωτότυπο δέρματος από I έως IV στην κλίμακα Fitzpatrick συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

Ο ενταγμένος πληθυσμός ήταν κυρίως γυναίκες (65,7%) και τα περισσότερα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν ως κυρίως λευκοί κατά φυλή (86,6%) και οι υπόλοιποι Ασιάτες (13,4%), η εθνικότητα δεν καταγράφηκε. Οι πιο συχνοί φωτότυποι δέρματος ήταν II (47,8%) και III (34,3%) και οι υπόλοιποι IV (13,4%) και I (4,5%).

Όλα τα επιλέξιμα άτομα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Epiduo Forte στο μισό του προσώπου και γέλη φορέα στο άλλο μισό, μία φορά ημερησίως τη νύχτα, για 24 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός ατροφικών ουλών ακμής ανά μισό πρόσωπο την Εβδομάδα 24.

Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου έδειξε ότι η φαρμακευτική θεραπεία μείωσε τον συνολικό αριθμό ουλών ακμής (βλέπε Πίνακα 4).

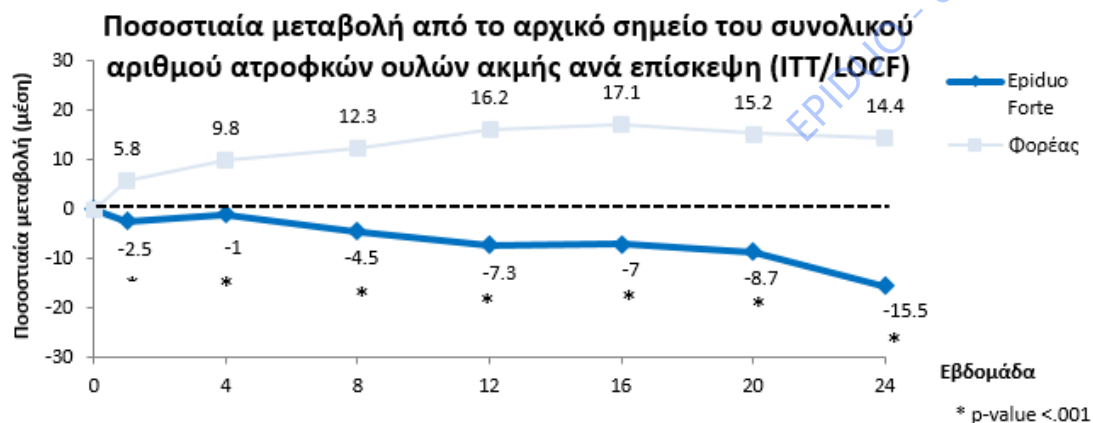
Πίνακας 4: Συνολικές ουλές ακμής (ITT/LOCF)

Συνολικές ουλές ακμής (ITT/LOCF)	Epiduo Forte γέλη	Γέλη φορέας	Διαφορά θεραπείας	Στατιστικό αποτέλεσμα
Mean ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0,0001
Median	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)	

Η γέλη Epiduo Forte μείωσε κυρίως τις ουλές μεγέθους 2-4 mm (μέσος όρος για τη γέλη Epiduo Forte 9,0 ± 5,4 και μέσος όρος για τη γέλη φορέα 12,1 ± 7,0; μέση διαφορά θεραπείας έναντι του φορέα -3,1 ± 4,1), ενώ η μείωση στις ουλές μεγέθους >4 mm ήταν μικρότερη (μέσος όρος για τη γέλη Epiduo Forte 0,6 ± 0,8 και μέσος όρος για τη γέλη φορέα 1,2 ± 1,9; μέση διαφορά θεραπείας έναντι του φορέα -0,6 ± 1,5).

Η εικόνα 1 δείχνει την ποσοστιαία μεταβολή των συνολικών ατροφικών ουλών ανά επίσκεψη για το μισό του προσώπου με τη γέλη Epiduo Forte και το μισό του προσώπου με τον φορέα, αντίστοιχα.

Εικόνα 1



* ονοματική p-value, μη προσαρμοσμένη για πολλαπλές δοκιμές

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη γέλη Epiduo Forte σε 26 ενήλικες και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως 33 ετών) με σοβαρή κοινή ακμή. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μία εφαρμογή την ημέρα σε όλες τις δυνητικά πάσχουσες περιοχές για μία περίοδο 4 εβδομάδων, με κατά μέσο όρο 2,3 γραμμάρια/ημέρα (εύρος: 1,6-3,1 γραμμάρια/ημέρα) γέλης Epiduo Forte, εφαρμοζόμενη ως ένα λεπτό στρώμα στο πρόσωπο, τους ώμους, στο πάνω μέρος του θώρακα και στο πάνω μέρος της πλάτης. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, οι 16 ασθενείς (62%) είχαν μετρήσιμες συγκεντρώσεις ανταπαλένης στο πλάσμα πάνω από το όριο της ποσοτικοποίησης (LOQ 0,1 ng/mL), με μέση C_{max} 0,16 ± 0,08 ng/mL και μέση AUC_{0-24h} 2,49 ± 1,21 ng×h/mL. Ο ασθενής με τη μεγαλύτερη έκθεση είχε τιμές C_{max} και AUC_{0-24h} για την ανταπαλένη 0,35 ng/mL και 6,41 ng×h/mL, αντίστοιχα.

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που διεξήχθησαν με αμφότερες τις γέλες Epiduo και Epiduo Forte έδειξαν ότι η διαδερμική απορρόφηση της ανταπαλένης δεν επηρεάζεται από το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου.

Η διαδερμική διείσδυση του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου είναι χαμηλή. Μόλις εφαρμοστεί στο δέρμα, μετατρέπεται πλήρως σε βενζοϊκό οξύ, το οποίο απεκκρίνεται ταχέως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, φωτοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με ανταπαλένη έχουν πραγματοποιηθεί μέσω της από του στόματος και της δερματικής οδού χορήγησης σε επίμυες και κόνικλους. Επιδείχθηκε μία τερατογόνος δράση σε υψηλή συστηματική έκθεση (από του στόματος δόσεις από 25 mg/kg/ημέρα). Σε χαμηλότερη έκθεση (δερματική δόση των 6 mg/kg/ημέρα), παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των πλευρών και των σπονδύλων.

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν με γέλη Epiduo ή Epiduo Forte περιλαμβάνουν μελέτες τοπικής ανοχής και δερματικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες, σκυλιά και/ή μικροσκοπικούς χοίρους για έως και 13 εβδομάδες και κατέδειξαν τοπικό ερεθισμό και ικανότητα για ευαισθητοποίηση, όπως αναμένεται από έναν συνδυασμό που περιέχει υπεροξειδίο του βενζοϋλίου. Η συστηματική έκθεση στην ανταπαλένη μετά από επαναλαμβανόμενη δερματική εφαρμογή του σταθερού συνδυασμού σε ζώα είναι πολύ χαμηλή, σε συμφωνία με τα κλινικά φαρμακοκινητικά δεδομένα. Το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε βενζοϊκό οξύ στο δέρμα και, μετά την απορρόφηση, απεκκρίνεται στα ούρα, με περιορισμένη συστηματική έκθεση.

Η αναπαραγωγική τοξικότητα της ανταπαλένης στη γονιμότητα δοκιμάστηκε με από του στόματος χορήγηση σε επίμυες.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα και στη γονιμότητα, στην επιβίωση των απογόνων της F1 γενιάς, στη σωματική αύξηση και την ανάπτυξη έως τον απογαλακτισμό και στην επακόλουθη αναπαραγωγική ικανότητα μετά από θεραπεία με ανταπαλένη από του στόματος σε δόσεις έως 20 mg/kg/ημέρα.

Μια μελέτη αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας που διεξήχθη σε ομάδες επιμύων που εκτέθηκαν σε από του στόματος δόσεις υπεροξειδίου του βενζοϋλίου έως και 1000 mg/kg/ημέρα (5 ml/kg) έδειξε ότι το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου δεν προκάλεσε τερατογένεση ή επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία σε δόσεις έως 500 mg/kg/ημέρα.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (Environmental Risk Assessment (ERA)):

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η ανταπαλένη έχει τη δυνατότητα να είναι πολύ ανθεκτική και τοξική για το περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 6.6).

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η ανταπαλένη ενδέχεται να αποτελεί κίνδυνο για το υδάτινο σύστημα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Δοκουσικό νάτριο

Γλυκερόλη
Πολοξαμερή
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Simulgel 600PHA (συμπολυμερές ακρυλαμιδίου και ακρυλοϋλο-διμεθυλο-ταυρικού νατρίου, ισοδεκαεξάνιο, πολυσορβικό 80 (E433), σορβιτάνης ελαϊκός εστέρας)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η γέλη Epiduo Forte διατίθεται σε δύο τύπους περιέκτη:

Σωληνάριο:

Πλαστικά σωληνάρια των 2 g και 5 g που έχουν από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο δομή σώματος με κεφαλή από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο, που κλείνει με ένα βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου.

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων με αντλία χωρίς χρήση αέρα:

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων με αντλία χωρίς χρήση αέρα των 15 g, 30 g, 45 g και 60 g και αποσπώμενο πώμα που κατασκευάζεται από πολυπροπυλένιο και υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο, υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο και πολύ χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν ενδέχεται να αποτελεί κίνδυνο για το περιβάλλον (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza
20 avenue André Prothin - La Défense 4
92 927 Paris La Défense CEDEX
ΓΑΛΛΙΑ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

70512/26-07-2021

Κύπρος

M.L.: 023781

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Ιουνίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2021

Κύπρος

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαρτίου 2023

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Απριλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος:

EPIDUO - οδηγίες από THERAPIA.GR