

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epiduo 0,1% / 2,5% gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

Adapalene 1 mg (0,1% w/w)

Benzoylperoxide, waterhoudend, overeenkomend met 25 mg (2,5% w/w) watervrij benzoylperoxide.

Hulpstof met bekend effect:

Propyleenglycol (E1520) 40 mg/g (4.0 %)

Polysorbaat 80 (E433) ≤4 mg/g.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een witte tot licht gele, ondoorzichtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lokale behandeling van *acne vulgaris* met overwegend comedonen, papels en pustels (zie ook rubriek 5.1).

Epiduo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 9 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Epiduo dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangetaste zones, nadat de huid goed gereinigd en gedroogd is.

Wijze van toediening

Een dunne laag gel dient te worden aangebracht met de vingertoppen, waarbij contact met ogen en lippen moet vermeden worden (zie ook rubriek 4.4).

Indien er irritatie optreedt, moet de patiënt onmiddellijk geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (vb. om de twee dagen), het gebruik tijdelijk stop te zetten of de behandeling volledig te staken.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts op basis van de klinische toestand. De eerste tekenen van klinische verbetering treden gewoonlijk op na 1 tot 4 weken behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van Epiduo werden niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 9 jaar.

4.3. Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epiduo gel mag niet worden aangebracht op een beschadigde huid (snij- of schaafwonden), eczematuze huid of zonverbrande huid.

Epiduo mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvliezen. Als het product toch in het oog terechtkomt, spoel dan onmiddellijk met warm water.

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram, overeenkomend met 4% m/m.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80 (E433), wat allergische reacties kan veroorzaken.

In geval van een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie op gelijk welk bestanddeel van de formule, moet het gebruik van Epiduo gestopt worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of UV-stralen moet vermeden worden.

Epiduo mag niet in contact komen met gekleurd materiaal incl. haar en gekleurde stoffen, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Uit de klinische ervaring met adapalene en benzoylperoxide is gebleken dat er geen interacties met andere cutane geneesmiddelen bekend zijn bij gelijktijdig gebruik met Epiduo.

Nochtans moet gelijktijdig gebruik van andere retinoïden, benzoylperoxide of andere geneesmiddelen met een gelijkaardige werking vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cosmetica met afschilferende werking, irriterend of uitdrogend effect, aangezien deze een bijkomend irriterend effect kunnen veroorzaken met Epiduo.

Gezien de lage absorptiegraad van adapalene doorheen de menselijke huid is de kans op interactie met systemische medicatie onwaarschijnlijk (zie ook rubriek 5.2).

De percutane penetratie van benzoylperoxide doorheen de huid is laag en het actief bestanddeel wordt volledig gemetaboliseerd tot benzoëzuur, dat snel geëlimineerd wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met orale geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale retinoïden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er kunnen individuele factoren zijn (zoals een beschadigde huid, overmatig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Epiduo is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden.

Er bestaan geen of beperkte gegevens over het topicaal gebruik van adapalene bij zwangere vrouwen.

Dierproeven bij toediening via orale weg wijzen op reproductieve toxiciteit bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

De klinische ervaring na lokale toepassing van adapalene en benzoylperoxide tijdens de zwangerschap is beperkt.

Als dit middel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Overdracht naar dierlijke of menselijke melk na toepassing op de huid van Epiduo (adapalene/benzoylperoxide) gel werd niet bestudeerd.

Er worden geen effecten op zogende kinderen verwacht, aangezien systemische blootstelling aan Epiduo bij moeders die borstvoeding geven te verwaarlozen is. Epiduo kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Om contact met de baby te vermijden, dient behandeling op de borst vermeden te worden gedurende de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen humane vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met Epiduo gel.

Nochtans werden er geen effecten van adapalene of benzoylperoxide gezien bij ratten in studies waar de reproductiviteit werd onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Epiduo kan de volgende bijwerkingen ter hoogte van de behandelingsplaats veroorzaken.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Ooglidoedeem
Immuunsysteem	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Anafylactische reactie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Gespannen gevoel in de keel, dyspnea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel, erytheem, Huidexfoliatie (schilfering).
	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Jeuk, zonnebrand
	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (prikkend gevoel), blaren (vesikels). Huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**.

* Post marketing surveillance data

**De meeste gevallen van “brandwond op de toedieningsplaats” waren oppervlakkige brandwonden, maar gevallen van een tweede graads brandwond of ernstige brandwonden zijn gemeld.

Indien na toepassing van Epiduo huidirritatie optreedt, zijn de tekenen van intolerantie (erytheem, droge huid, huidafschilfering, branderig gevoel en pijnlijke huid met inbegrip van prikkeling) in het algemeen van milde tot matige intensiteit met een opstoot tijdens de eerste week en die dan vervolgens spontaan afneemt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Epiduo is enkel bestemd voor cutaan en éénmaal daags gebruik.

In geval er toch per ongeluk een hoeveelheid wordt ingenomen, dienen er aangepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acnegeneesmiddel voor topisch gebruik, D10AD Retinoïden voor topicaal gebruik bij acne; ATC-code: ATC: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Epiduo combineert twee actieve bestanddelen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben.

- **Adapalene:** Adapalene is een chemisch, stabiel derivaat van naftoëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielstudies tonen aan dat adapalene werkt op de pathologie van *acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en adapalene beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapalene zich aan specifieke nucleaire receptoren voor retinoïnezuur. Actueel bewijs wijst erop dat plaatselijk aangebracht adapalene de differentiatie van folliculair epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van microcomedonen. Adapalene inhibeert de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten in *in vitro* modellen, bovendien verhindert adapalene het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro* studies hebben de inhibitie van AP-1 factoren en van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne gewijzigd kan worden door adapalene.

- **Benzoylperoxide:** Benzoylperoxide heeft een antimicrobiële werking, meer bepaald tegen *Cutibacterium acnes*, die overmatig aanwezig is in de door acne aangetaste haartalgfollikel. Het werkingsmechanisme van benzoylperoxide werd verklaard door de hoge lipofiele activiteit, waardoor het doorheen de epidermis penetreert in de bacteriële membranen en de celmembranen van keratinocyten van de haartalgfollikels. Benzoylperoxide wordt erkend als een effectief breedspectrum antimicrobieel middel voor de behandeling van *acne vulgaris*. Er werd aangetoond dat het bactericide effect ontstaat door het genereren van vrije radicalen die proteïnen en andere essentiële cellulaire bestanddelen in de wand van de bacteriën oxideren. De minimaal remmende concentratie van benzoylperoxide is bactericide en de doeltreffendheid werd aangetoond bij antibioticagevoelige en antibioticaresistente *C.*

acnes stammen. Bijkomend beschikt benzoylperoxide over exfoliatieve en keratolytische eigenschappen. .

Klinische werkzaamheid van Epiduo in patiënten vanaf 12 jaar:

De veiligheid en doeltreffendheid van Epiduo éénmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in twee 12-weeken durende multicentrische, gecontroleerde klinische studies elk met een vergelijkbare opzet, waarbij Epiduo vergeleken wordt met zijn individuele actieve componenten; adapalene en benzoylperoxide en met de vehikel gel bij acnepatiënten. In totaal werden in studie 1 en 2, 2185 patiënten opgenomen. De verdeling van de patiënten in de twee studies was als volgt: ongeveer 49% mannen en 51% vrouwen, 12 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd van 18,3 jaar; 12 – 50 jaar), en met 20 tot 50 inflammatoire letsels en 30 tot 100 niet- inflammatoire letsels bij inclusie. De patiënten behandelden hun gelaat en andere door acne aangetaste zones 1x/dag 's avonds.

De criteria voor doeltreffendheid zijn:

- (1) Succespercentage, percentage van patiënten met uitgangswaarde ‘letselvrij’ en ‘bijna letselvrij’ in week 12 gebaseerd op de ”Investigator’s Global Assessment (IGA)”;
- (2) Verandering en % verandering vanaf het begin van de studie in week 12
 - Aantal inflammatoire letsels
 - Aantal niet-inflammatoire letsels
 - Totaal aantal letsels

De resultaten betreffende de werkzaamheid worden weergegeven voor elke studie in tabel 1 en de gecombineerde resultaten in tabel 2. Er werd in beide studies aangetoond dat Epiduo doeltreffender is dan de individuele actieve componenten en dan het vehikel. Het netto voordeel (actief bestanddeel min vehikel) van Epiduo was groter dan de som van de netto voordelen van de individuele componenten, wat wijst op een versterking van de therapeutische werking van deze stoffen wanneer ze in een vaste dosiscombinatie worden gebruikt. Zowel in studie 1 als in studie 2 werd consistent een snel effect van Epiduo waargenomen voor de inflammatoire letsels op week 1. Het effect op de niet-inflammatoire letsels (open en gesloten comedonen) was duidelijk tussen de eerste en vierde week van de behandeling. Het voordeel op nodulen bij acne werd niet vastgesteld.

Tabel 1 Klinische werkzaamheid in twee vergelijkende studies

Studie 1				
Studie 1	Adapalene+BPO	Adapalene	BPO	Vehikel gel
Week 12 LOCF; ITT	N=149	N=148	N=149	N=71
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	17 (62.8 %)	13 (45.7 %) p<0.001	13 (43.6 %) p<0.001	11 (37.8 %) p<0.001
Aantal niet-inflammatoire letsels	22 (51.2 %)	17 (33.3 %) p<0.001	16 (36.4 %) p<0.001	14 (37.5 %) p<0.001
Totaal aantal letsels	40 (51.0 %)	29 (35.4 %) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0 %) p<0.001
Studie 2				

Samenvatting van de productkenmerken

Studie 2 Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=415	Adapalene N=420	BPO N=415	Vehikel gel N=418
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	16 (62.1 %)	14 (50.0 %) p<0.001	16 (55.6 %) p=0.068	10 (34.3 %) p<0.001
Aantal niet-inflammatoire letsels	24 (53.8 %)	22 (49.1 %) p=0.048	20 (44.1 %) p<0.001	14 (29.5 %) p<0.001
Totaal aantal letsels	45 (56.3 %)	39 (46.9 %) p=0.002	38 (48.1 %) p<0.001	24 (28.0 %) p<0.001

Tabel 2 Klinische werkzaamheid in gecombineerde vergelijkende studies

	Adapalene+BPO N=564	Adapalene N=568	BPO N=564	Vehikel gel N=489
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0(54.0)	10.0 (35.0)
Aantal niet-inflammatoire letsels	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Totaal aantal letsels	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Klinische werkzaamheid van Epiduo in kinderen van 9 tot 11 jaar

Gedurende een pediatrie klinische studie, werden 285 kinderen met acne vulgaris, leeftijd 9 – 11 jaar (53% van de onderzochten was 11 jaar, 33% was 10 jaar en 14% was 9 jaar) met een score van 3 (matig) op de IGA schaal en een minimum van 20, maar niet meer dan 100 totaal letsels (Niet-inflammatoir en/of Inflammatoir) op het gezicht (inclusief de neus) bij inclusie, behandeld met Epiduo gel 1 maal daags gedurende 12 weken.

De studie concludeert dat de werkzaamheid en veiligheidsprofielen van Epiduo gel bij de behandeling van gezichtsacne in deze specifieke jongere leeftijdsgroep consistent zijn met de resultaten van andere pivotale studies in personen met acne vulgaris vanaf 12 jaar, die significante werkzaamheid aantonen met een acceptabele tolerantie. Een aanhoudend vroeg behandelingseffect van Epiduo gel vergeleken met de Vehikel gel werd consequent vastgesteld voor alle letsels (Inflammatoir, Niet-inflammatoir, en Totaal) op Week 1 en aanhoudend tot Week 12.

Studie 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=142	Vehikel gel N=143
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Mediaan Reductie (% Reductie) in		
Aantal inflammatoire letsels	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Aantal niet-inflammatoire letsels	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Totaal aantal letsels	26 (66.9%)	8 (18.4%)

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische (FK) eigenschappen van Epiduo zijn gelijkaardig aan het FK profiel van adapalene 0.1% gel alleen.

In een klinische FK-studie van 30 dagen met acnepatiënten die behandeld werden met de vaste-combinatiegel of met een fomule van adapalene 0,1% (als vehikel: de vaste-combinatiegel), in gemaximaliseerde omstandigheden (toepassing van 2 g gel per dag), was adapalene niet kwantificeerbaar in de meeste plasmastalen (kwantificeringsgrens 0,1 ng/ml). In twee bloedstalen van proefpersonen die met Epiduo werden behandeld en in drie bloedstalen van proefpersonen die met adapalene 0,1% gel werden behandeld werden lage gehalten aan adapalene (C_{max} tussen 0,1 en 0,2 ng/ml) gemeten. De hoogste adapalene AUC_{0-24h} bepaald in de vaste-combinatiegroep bedroeg 1.99 ng.h/ml.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van de vorige klinische FK-studies met verschillende adapalene 0,1% formuleringen, die constant lage systemische blootstelling aan adapalene aantoonde.

De percutane penetratie van benzoylperoxide is gering, wanneer deze op de huid werd aangebracht.

Eliminatie

Benzoylperoxide wordt volledig omgezet in benzoëzuur dat snel wordt geëlimineerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit na orale en dermale toediening van adapalene werd uitgevoerd bij ratten en konijnen. Bij hoge systemische blootstelling werd een teratogeen effect vastgesteld (orale dosissen van 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werd een afwijkend aantal ribben of wervels waargenomen.

Dierproeven met Epiduo bestaan uit studies over de lokale tolerantie en studies over de toxiciteit bij herhaalde dermale dosissen op ratten, honden en dwergvarkentjes (tot 13 weken) waarbij lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie werden aangetoond, zoals verwacht voor een combinatiepreparaat met benzoylperoxide. Systemische blootstelling aan adapalene na herhaalde toepassing van de vaste combinatie bij dieren is gering en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens. Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet in benzoëzuur, en na absorptie via de urine uitgescheiden. De systemische blootstelling is gering.

De reproductieve toxiciteit van adapalene werd getest via de orale weg bij ratten voor vruchtbaarheid.

Er waren geen nadelige effecten op de reproductieve prestatie en vruchtbaarheid, F1 nakomelingen, groei en ontwikkeling van de zuigeling, en de daaropvolgende reproductieve prestatie na de behandeling met oraal adapalene bij doseringen tot 20 mg/kg/dag.

Een toxiciteitsstudie naar reproductie en ontwikkeling die werd uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan orale doseringen benzoylperoxide tot 1000 mg/kg/dag (5 mL/kg) toonde aan dat benzoylperoxide geen teratogeniciteit induceerde noch effecten had op de reproductieve functies bij doseringen tot 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat

Natriumdocusaat

Glycerol

Poloxameer

Propyleenglycol (E1520)

Simulgel 600PHA (copolymeer van acrylamide en van natriumacryloyldimethyltauraat, isohexadecaan, polysorbaat 80 (E433), sorbitanoleaat)

Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: ten minste 6 maanden houdbaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Epiduo wordt bewaard in twee types van verpakking:

Tube:

Witte plastic tubes van 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g en 90 g bestaande uit een high density polyethyleen (HDPE) kern met een high density polyethyleen (HDPE) bovenkant, afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

Multidosis flacon met luchtloze pomp:

Witte multidosis flacon met luchtloze pomp en klikdop van 15 g, 30 g, 45 g en 60 g in polypropyleen, low density polyethyleen en high density polyethyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Epiduo 0.1% / 2.5% gel (multidosis flacon met luchtloze pomp): BE314203
Epiduo 0.1% / 2.5% gel (tube met HDPE kern): BE386337

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2008
Datum van verlenging van de vergunning: 24 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste goedkeuring: 10/2024