

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

adapalen 1 mg (0,1 %)

bensoylperoxid 25 mg (2,5 %)

Hjälpämne med känd effekt: propylenglykol (E1520) 40 mg/g

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

En vit till mycket blekt gul ogenomskinlig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan behandling av *Acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området, på rengjord och torr hud. Gelen ska appliceras i ett tunt lager med fingertopparna. Undvik ögon och läppar (se avsnitt 4.4).

Om irritation uppstår bör patienten uppmanas att applicera ett icke-komedogent mjukgörande preparat, att använda medicineringen mindre frekvent (t.ex. varannan dag), att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

Behandlingslängden ska avgöras av läkaren baserat på det kliniska tillståndet.

Adapalen/bensoylperoxids säkerhet och effekt har inte studerats hos barn under 9 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.6).
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapår), eksem eller solbränna.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm bör inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om gelen kommer in i ögat skölj omedelbart med varmt vatten.

Detta läkemedel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) per gram, motsvarande 4 % w/w.

Om en reaktion uppstår som tyder på känslighet mot något av innehållsämnen, ska användningen av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm bör inte komma i kontakt med färgat material såsom hår och färgade tyger, eftersom gelen kan orsaka blekning och missfärgning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Från tidigare erfarenhet av adapalen och bensoylperoxid finns inga kända interaktioner med andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm. Andra retinoider eller bensoylperoxider eller läkemedel med liknande verkningsätt ska emellertid inte användas samtidigt med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm. Försiktighet bör iakttas om kosmetika som har en avflagande, irriterande eller uttorkande effekt används, eftersom de kan ge en additiv irriterande effekt till Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm.

Absorptionen av adapalen genom human hud är låg (se avsnitt 5.2) och därför är interaktioner med systemiska läkemedel osannolika.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid i huden är låg och läkemedlet metaboliseras fullständigt till bensoesyra vilken elimineras snabbt. Det är därför inte sannolikt att en potentiell interaktion mellan bensoesyra och systemiska läkemedel inträffar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Det finns ingen eller begränsad mängd data från topikal användning av adapalen hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering med orala doser (se avsnitt 5.3).

Klinisk erfarenhet från lokalt applicerat adapalen och bensoylperoxid under graviditet är begränsad.

Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Inga studier på passage till mjölk efter kutan applicering av adapalen/bensoylperoxid har utförts på vare sig djur eller människa.

Inga effekter på det ammande barnet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för adapalen/bensoylperoxid hos den ammande mamman är försumbar. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan användas under amning.

För att undvika exponering av det nyfödda barnet ska applicering av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm på bröstet undvikas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har gjorts med adapalen/bensoylperoxid.

I reproduktionsstudier påvisades emellertid inga effekter av adapalen eller bensoylperoxid på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan orsaka följande biverkningar vid appliceringsstället:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Anafylaktisk reaktion
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Torr hud, irritativ kontaktdermatit, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation (avflagnings av huden)
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Pruritus, solsveda
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**

*Data från säkerhetsövervakningen efter marknadsföring.

**De flesta fall av "brännsår vid appliceringsstället" var ytliga sår, men andra gradens brännskador eller allvarliga brännskador har rapporterats.

Om hudirritation uppstår efter applicering av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är intensiteten vanligen mild eller måttlig, med lokala toleranstecken och -symtom (erytem, torrhet, fjällning, brännande känsla och smärta i huden (stickande smärta)) framförallt under den första veckan och som sedan avtar spontant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska endast användas en gång per dag på huden. Om gelen av misstag intages peroralt bör lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, D10AD Retinoider för utvärtes behandling mot akne, ATC-kod: D10AD53

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kombinerar två aktiva substanser vilka verkar genom olika, men kompletterande, verkningsätt.

Adapalene

Adapalene är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoid-liknande aktivitet. Studier på den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalene är verksamt mot patogen vid *acne vulgaris*: det är en potent modulator av celledifferentieringen och keratiniseringen och har anti-inflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalene till specifika nukleära retinoinsyreceptorer. Aktuella data tyder på att topiskt applicerat adapalene normaliserar differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i minskad bildning av mikrokomedoner. Adapalene hämmar de kemotaktiska (riktade) och kemokinetiska (randomiserade) svaren av humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro*-försöksmodeller. Adapalene hämmar även metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. *In vitro*-studier har visat hämning av AP-1-faktorerna och hämning av uttrycket av toll-liknande receptorer 2. Denna profil tyder på att den cellmedierade inflammatoriska komponenten i akne reduceras av adapalene.

Benzoylperoxid

Benzoylperoxid har visat sig ha anti-bakteriell aktivitet, framförallt mot *P. acnes*, vilken finns i abnorma mängder i den akneangripna hår- och talgkörtelfollikeln. Dessutom har benzoylperoxid uppvisat avfjällande och keratolytisk aktivitet. Benzoylperoxid är också sebstatiskt, vilket motverkar den överdrivna talgproduktionen som är associerad med akne.

Klinisk effekt av adapalene/benzoylperoxid hos patienter i åldern 12 år och äldre

Säkerheten och effekten för adapalene/benzoylperoxid applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* har bedömts i två kliniska 12 veckor långa kontrollerade multicenterstudier av liknande design, jämförande adapalene/benzoylperoxid med dess individuella aktiva komponenter, adapalene och benzoylperoxid, och med gelvehikeln hos acnepatienter. Totalt 2 185 patienter inkluderades i Studie 1 och Studie 2. Fördelningen av patienter i de två studierna var ungefär 49 % män och 51 % kvinnor, 12 år gamla eller äldre (medelålder: 18,3 år, spridning 12–50), som uppvisade 20 till 50 inflammatoriska lesioner och 30–100 icke-inflammatoriska lesioner vid studiens start. Patienterna behandlade ansiktet och andra akneangripna områden vid behov en gång dagligen till kvällen.

Effektkriterierna var

- (1) Behandlingsresultat, procentandel patienterna som skattades som "helt fri" eller "nästan helt fri" från akne vid vecka 12 baserat Investigator's Global Assessment, (IGA)
- (2) Förändring och procentuell förändring från studiens start vid vecka 12 vad gäller
 - Antal inflammatoriska lesioner
 - Antal icke-inflammatoriska lesioner
 - Totalt antal lesioner.

Effektresultatet för varje studie presenteras i Tabell 1 och kombinerat resultat anges i Tabell 2. Adapalen/bensoylperoxid visades vara mer effektivt jämfört med dess individuella komponenter och gelvehikel i båda studierna. Totalt var den fördelaktiga nettoeffekten (aktiv substans minus vehikel) av adapalen/bensoylperoxid större än summan av de fördelaktiga nettoeffekterna från de individuella komponenterna, och detta indikerar en potentiering av den terapeutiska aktiviteten hos dessa substanser när de används i en fast doskombination. En tidig behandlingseffekt observerades genomgående i Studie 1 och Studie 2 för inflammatoriska lesioner vecka 1 av behandlingen. Icke-inflammatoriska lesioner (öppna och slutna komedoner) svarade märkbart mellan den första och fjärde veckan av behandlingen. Effekten på aknenoduli har inte fastställts.

Tabell 1. Klinisk effekt i två jämförande studier

Studie 1				
Studie 1 Vecka 12 LOCF, ITT	Adapalen + Bensolylperoxid N = 149	Adapalen N = 148	Bensolyl- peroxid N = 149	Gelvehikel N = 71
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Antal icke-inflammatoriska lesioner	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Totalt antal lesioner	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Studie 2				
Studie 2 Vecka 12 LOCF, ITT	Adapalen + Bensolylperoxid N = 145	Adapalen N = 420	Bensolyl- peroxid N = 415	Gelvehikel N = 418
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Antal icke-inflammatoriska lesioner	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Totalt antal lesioner	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Tabell 2. Klinisk effekt i kombinerade jämförande studier

	Adapalen + BPO N = 564	Adapalen N = 568	BPO N = 564	Gelbärare N = 489
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Medianreduktion (% reduktion) av				
Antal inflammatoriska lesioner	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Antal icke-inflammatoriska lesioner	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)

Totalt antal lesioner	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)
-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Klinisk effekt av adapalen/bensoylperoxid hos barn, 9–11 år

Under en pediatrik klinisk studie blev 285 barn med acne vulgaris, ålder 9–11 år (53 % av försökspersonerna var 11 år, 33 % var 10 år och 14 % var 9 år) behandlade med adapalen/bensoylperoxid en gång dagligen i 12 veckor. Vid studiens start hade de värdet 3 (måttlig) på IGA-skalan och ett minimum av 20 men inte fler än totalt 100 lesioner (icke-inflammatoriska och/eller inflammatoriska) i ansiktet (inklusive näsan).

Studien drar slutsatsen att effektivitets- och säkerhetsprofilerna för adapalen/bensoylperoxid vid behandling av akne i ansiktet i den här specifika yngre åldersgruppen är överensstämmande med resultaten från andra pivotala studier på patienter 12 år och äldre med acne vulgaris. Den visar även en signifikant effektivitet med en acceptabel tolerans. En ihållande tidig behandlingseffekt av adapalen/bensoylperoxid jämfört med gelvehikeln observerades genomgående för alla lesioner (inflammatoriska, icke-inflammatoriska och totalt) vid vecka 1 och fortsättningsvis till vecka 12.

Studie 3		
Vecka 12 LOCF, ITT	Adapalen + Bensoylperoxid N = 142	Gelvehikel N = 143
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Medianreduktion (% reduktion) av		
Antal inflammatoriska lesioner	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Antal icke-inflammatoriska lesioner	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Totalt antal lesioner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för adapalen/bensoylperoxid liknar den farmakokinetiska profilen för enbart adapalen 0,1 % gel.

I en 30-dagars klinisk farmakokinetikstudie, utförd på patienter med akne som testades antingen med den fasta kombinationsgelen eller med en matchande formulering av adapalen 0,1 % under maximerat förhållande (med applicering av 2 g gel per dag) var adapalen inte detekterbar i majoriteten av plasmaproverna (detektionsgräns: 0,1 ng/ml). Låga nivåer av adapalen (C_{max} mellan 0,1 och 0,2 ng/ml) uppmättes i två blodprover från försökspersoner som behandlats med adapalen/bensoylperoxid och i tre prover från försökspersoner som hade behandlats med adapalen 0,1 % gel. Det högsta $AUC_{0-24 h}$ -värdet för adapalen uppmätt i den fasta doskombinationsgruppen var 1,99 ng*h/ml.

Dessa resultat är jämförbara med dem som erhållits i tidigare kliniska farmakokinetiska studier på olika formuleringar av adapalen 0,1 %, där den systemiska exponeringen för adapalen konsekvent var låg.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid är låg. När det appliceras på huden omvandlas det fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska uppgifter avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet eller karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människor.

Reproduktionstoxikologiska studier på oral och dermal administrering av adapalen har utförts på rått och kanin. En teratogen effekt sågs vid hög systemisk exponering (orala doser om 25 mg/kg/dag). Vid lägre exponering (dermal dos om 6 mg/kg/dag) sågs förändringar i antal revben eller ryggkotor.

I djurstudier utförda med adapalen/bensoylperoxid, inkluderande lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på rått, hund och minigris i upp till 13 veckor, sågs lokal irritation och en potential för sensitisering, vilket kan förväntas för en kombinationsprodukt innehållande bensoylperoxid. Systemisk

exponering för adapalen hos djur efter upprepad dermal applicering med den fasta kombinationsprodukten är mycket liten, vilket är i enlighet med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid omvandlas snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och elimineras efter absorption via urinen, med en begränsad systemisk exponering.

Reproduktionstoxicitet för adapalen testades vid oral administrering till råttor med avseende på fertilitet.

Det var inga negativa effekter på reproduktiv förmåga och fertilitet, F1-kullens överlevnad, tillväxt och utveckling till avvänjning, och efterföljande reproduktionsförmåga efter behandling med orala doser av adapalen på upp till 20 mg/kg/dag.

En reproduktions- och utvecklingstoxicitetstudie utförd på råttor, där grupper blev exponerade för orala doser av bensoylperoxid på upp till 1 000 mg/kg/dag (5 ml/kg) visade att bensoylperoxid inte inducerar teratogenicitet eller effekter på reproduktiv funktion vid doser på upp till 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glycerol (E422)
Poloxamer
Propylenglykol (E1520)
Akrylamid
Natriumakryloyldimetylaurat
Isohexadekan
Polysorbat 80 (E433)
Sorbitanoleat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarheten är 6 månader efter det första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit flerdosbehållare med luftfri pump och skyddslock av polypropen, lågdensitetspolyeten och högdensitetspolyeten.

Förpackningsstorlekar: 30 g, 45 g och 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63027

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-05-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-11