

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adapalene/Benzoyl peroxide STADA 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 (4,00 %) och 3 mg/g (0,3% w/w) polysorbater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Homogen vit till mycket blekgul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan behandling av *acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer (se avsnitt 5.1). Adapalene/Benzoyl peroxide Stada är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada 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 instrueras att använda ett icke-komedogent mjukgörande preparat, att använda medicineringen mer sällan (t ex varannan dag), att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

Behandlingslängden ska avgöras av läkaren baserat på det kliniska tillståndet. Tidiga tecken på klinisk förbättring syns vanligen efter 1-4 veckors behandling.

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada's säkerhet och effekt har inte studerats hos barn under 9 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

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

Hjälpämnen

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) per gram motsvarande 4 % w/w.

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada innehåller polysorbater. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

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 gelen. Andra retinoider eller bensoylperoxider eller läkemedel med liknande verkningsätt ska emellertid inte användas samtidigt. Försiktighet bör iaktas om kosmetika som har en avflagande, irriterande eller uttorkande effekt används, eftersom de kan ge en additiv irriterande effekt till Adapalene/Benzoyl peroxide Stada.

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 genom 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 Stada är kontraindicerat vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.3).

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 applicerad 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 gel har utförts på vare sig djur eller människa.

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

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

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har gjorts med adapalen/bensoylperoxid gel.

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

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystemklass och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se tabell 1).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Ögon	Ingen känd frekvens*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion, angioödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Torr hud, irritativ kontaktdermatit, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation (avflagnings av huden)
	Mindre vanliga	Pruritus, solsveda
	Ingen känd frekvens*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), hyperpigmentering av huden, hypopigmentering av huden, 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 adapalen/bensoylperoxid gel är intensiteten vanligen mild eller måttlig, med lokala toleranstecken och -symptom (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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Adapalen/bensoylperoxid gel ska endast användas en gång per dag på huden.

Vid oavsiktlig förtäring ska lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

- **Adapalen:** Adapalen är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoid-liknande aktivitet. Studier på den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalen är verksamt mot patogen vid *acne vulgaris*: den är en potent modulator av celldifferentieringen och keratiniseringen och har anti-inflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoincytoreceptorer. Aktuella data tyder på att topiskt applicerat adapalen normaliserar differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i minskad bildning av mikrokomedoner. Adapalen hämmar de kemotaktiska (riktade) och kemokinetiska (randomiserade) svaren av humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro*-försöksmodeller; det hämmar också metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. *In vitro*-studier har visat hämning av AP-1-faktorer och hämning av uttrycket av toll-liknande receptorer 2. Den här profilen tyder på att den cellmedierade inflammatoriska komponenten i akne reduceras av adapalen.
- **Bensoylperoxid:** Bensoylperoxid har visats ha antibakteriell aktivitet; i synnerhet mot *Cutibacterium acnes*, som finns i onormalt stora mängder i den akneangripna hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxids verkningsmekanism har förklarats med dess kraftigt lipofila aktivitet, som möjliggör penetrering genom epidermis in i bakteriers och keratinocytens cellmembran i hår- och talgkörtelfollikeln. Bensoylperoxid är känd som ett mycket effektivt bredspektrumantibakteriellt medel i behandlingen av *acne vulgaris*. Den har visats ha en bakteriedödande effekt genom att alstra fria radikaler som oxiderar proteiner och andra viktiga cellkomponenter i bakterieväggen. Den minsta hämmande koncentrationen av bensoylperoxid är

bakteriedödande och har visat effekt på antibiotikakänsliga och antibiotikaresistenta stammar av *C. acnes*. Dessutom har bensoylperoxid visat avfällande och keratolytisk aktivitet.

Klinisk effekt hos patienter i åldern 12 år och äldre

Säkerheten och effektiviteten för adapalen/bensoylperoxid applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* fastställdes i två kliniska 12-veckor långa kontrollerade multicenterstudier av liknande design, jämförande adapalen/bensoylperoxid med dess individuella aktiva komponenter, adapalen och bensoylperoxid, 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 20-50 inflammatoriska lesioner och 30-100 icke-inflammatoriska lesioner vid studiens start. Patienterna behandlade ansiktet och andra acneangripna områden vid behov en gång dagligen till kvällen.

Effektmåttan var:

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

Effektresultaten från varje studie presenteras i tabell 2 och kombinerat resultat i tabell 3.

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 2: Klinisk effekt i två jämförande studier

Studie 1				
Studie 1 Vecka 12 LOCF; ITT	Adapalen+Bensoylperoxid N=149	Adapalen N=148	Bensoylperoxid N=149	Vehikel 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
Total 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+Bensoylperoxid N=415	Adapalen N=420	Bensoylperoxid N=415	Vehikel 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
Total antal lesioner	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p <0,001	24 (28,0 %) p <0,001

Tabell 3: Klinisk effekt i kombinerade jämförande studier

	Adapalen+ Bensoylperoxid N=564	Adapalen N=568	Bensoylperoxid N=564	Gelvehikel 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)
Total 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 till 11 år

Under en pediatrik klinisk studie blev 285 barn med acne vulgaris, ålder 9-11 år (53 % var 11 år, 33 % var 10 år och 14 % var 9 år) behandlade med adapalen/bensoylperoxid gel en gång dagligen under 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 gel vid behandling av akne i ansiktet i den här specifika yngre åldersgruppen är överensstämmande med resultaten från andra pivotala studier i patienter från 12 år och äldre med acne vulgaris. Den visar även en signifikant effektivitet med en acceptabel tolerans. En ihållande tidig behandlingseffekt av adapalen/bensoylperoxid gel jämfört med gelvehikel observerades genomgående för alla lesioner (Inflammatoriska, Icke-inflammatoriska och totalt) vid vecka 1 och fortsättningsvis till vecka 12.

Tabell 4: Studie 3

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 %)
Total antal lesioner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för adapalen/bensoylperoxid gel 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 gel och i tre prover från försökspersoner som behandlats med adapalen 0,1% gel. Det högsta AUC_{0-24h}-värdet för adapalen uppmätt i den fasta doskombinationsgruppen var 1,99 ng*t/ml.

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

Den perkutana penetrationen för bensoylperoxid är låg; när det appliceras på huden omvandlas det fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på oral och dermal administrering av adapalen har utförts på råtta 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.

Djurstudier utförda med adapalen/bensoylperoxid gel, inkluderande lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på råtta, hund och minigris i upp till 13 veckor och visade lokal irritation och en potential för sensibilisering, såsom förväntas för en kombinationsprodukt innehållande bensoylperoxid. Systemisk exponering för adapalen efter upprepad dermal applicering med den fasta kombinationsprodukten är mycket liten hos djur, vilket överensstämmer med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid omvandlas snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och efter absorption elimineras den via urinen, med begränsad systemisk exponering.

Reproduktionstoxicitet för adapalen testades vid oral administrering till råtta 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 utvecklingstoxicitetsstudie utförd på råttor, där grupper blev exponerade för orala doser 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 upp till 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Glycerol
Akrylamid- och natriumakrylodimetylaurat-sampolymer (1:1)
Isohexadekan
Polysorbat 80 (E433)
Sorbitanoleat
Poloxamer
Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita HDPE/LLDPE plasttuber, stängda med ett vitt polypropenlock.

Förpackningsstorlekar: 30 g, 45 g och 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66233

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-04