

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adapalene/Benzoyl peroxide STADA 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

adapalen 3 mg (0,3 %)

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

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada är avsett för kutan behandling av *acne vulgaris* med förekomst av komedoner, många papler och pustler (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området i ansiktet och på bålarna på ren och torr hud.

Läkaren ska avgöra behandlingslängden på basis av det kliniska tillståndet och det terapeutiska svaret på behandlingen. Tidiga tecken på klinisk förbättring observeras vanligen efter 1-4 veckors behandling. Om ingen förbättring observeras efter 4-8 veckors behandling ska nyttan med behandlingen omprövas.

Adapalene/Benzoyl peroxide Stada kan finnas i en lägre styrka 1 mg/g + 25 mg/g gel och denna koncentration bör övervägas för patienter med måttlig *acne vulgaris* (se avsnitt 5.1).

Vid förekomst av många papulopustler i hela ansiktet observerades större klinisk nytta hos de försökspersoner som behandlades med adapalen/ bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel jämfört med referensbehandlingen (adapalen/ bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g). Läkaren kan välja mellan de två styrkorna på basis av patientens kliniska tillstånd och dess svårighetsgrad.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för adapalen/ bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel för geriatriska patienter från 65 års ålder har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Adapalen/ bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för adapalen/ bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel har inte studerats hos barn under 12 år.

Administreringssätt

Endast för kutan användning.

Applicera ett tunt lager Adapalene/Benzoyl peroxide Stada gel på angripna områden i ansiktet och/eller på bålen en gång dagligen efter att ha tvättat huden. Använd en ärtstor mängd för varje område i ansiktet (t.ex. pannan, hakan, vardera kinden) och undvik ögon och läppar (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna efter varje applicering av läkemedlet.

Kosmetika kan användas när läkemedlet har torkat.

Om irritation uppstår ska patienten instrueras att använda en icke-komedogen fuktighetskräm, att använda läkemedlet mer sällan (t.ex. varannan dag) eller att tillfälligt eller helt upphöra med behandlingen.

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), solbränna eller på eksem.

Detta läkemedel bör inte komma i kontakt med ögon, läppar, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om produkten 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.

Effekt och säkerhet för adapalen och bensoylperoxid hos patienter med svår nodulär eller djup nodulocystisk akne har inte studerats. Eftersom patienter med svår nodulär/nodulocystisk akne löper ökad risk för permanent ärrbildning sekundärt till aknelesioner, rekommenderas inte användning av adapalen och bensoylperoxid till dessa patienter på grund av risken för otillräckligt behandlingssvar.

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 topikal 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 och bensoylperoxid gel har utförts på vare sig djur eller människa. Tillgängliga farmakokinetiska data för råttor har visat utsöndring av adapalen i mjölk efter oral eller intravenös administrering av adapalen.

En risk för det diande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med adapalen och bensoylperoxid gel efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

För att undvika att barnet kommer i kontakt med läkemedlet ska adapalen och bensoylperoxid gel inte appliceras på bröstet vid användning 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

Adapalen och bensoylperoxid gel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Cirka 10 % av patienterna kan förväntas få biverkningar i huden. Typiska behandlingsrelaterade biverkningar vid användning av adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel är lindriga till måttliga reaktioner på appliceringsstället, såsom hudirritation främst i form av fjällning, torrhet, erytem och brännande känsla/sveda. Rekommendationen är att använda en fuktighetskräm, att tillfälligt minska appliceringsfrekvensen till varannan dag eller att tillfälligt avbryta användningen till dess att schemat med applicering en gång dagligen kan återupptas.

Dessa reaktioner uppträder vanligen tidigt under behandlingen och tenderar att minska gradvis med tiden.

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) och rapporterades för adapalen/bensoylperoxid gel i en vehikelkontrollerad klinisk fas 3-studie (se tabell 1).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mindre vanliga	Erytem på ögonlock
	Ingen känd frekvens*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Parestesi (stickningar på appliceringsstället)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens*	Förträngning i svalget, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Atopisk dermatit, eksem, brännande känsla i huden, hudirritation, erytem, hudexfoliation (avflagnings av huden)
	Mindre vanliga	Torr hud, pruritus, hudutslag
	Ingen känd frekvens*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta) och blåsor (vesiklar), hyperpigmentering av huden, hypopigmentering av

		huden, urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**
--	--	--

* Övervakningsdata som är rapporterat efter den globala lanseringen av adapalen/bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g gel, från en population av okänd storlek.

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

Hudrelaterade biverkningar var vanligare med adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel än gel med lägre koncentration (adapalen 0,1 % / bensoylperoxid 2,5 %) jämfört med vehikeln. I den pivotala studien (se avsnitt 5.1) förekom hudrelaterade biverkningar hos 9,2 % av försökspersonerna i den kombinerade populationen som behandlades med adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel och hos 3,7 % av populationen som behandlades med adapalen/bensoylperoxid gel jämfört med gruppen som fick vehikelgel (2,9 %).

Utöver några av de ovanstående, rapporterades även andra biverkningar med adapalen 0,1 % / bensoylperoxid 2,5 %, den tidigare godkända fasta kombinationen av adapalen och bensoylperoxid:

- Andra biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar med adapalen/bensoylperoxid gel var irritativ kontaktdermatit (vanlig) och solsveda (mindre vanlig).

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

Adapalene och bensoylperoxidgel är endast avsett att användas kutant en gång dagligen. Överdriven applicering av gelen kan leda till svår irritation. Vid sådan irritation ska användningen avbrytas till dess att huden har återhämtat sig.

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 patologin vid *acne vulgaris*: den är en potent modulerare av celledifferentieringen och keratiniseringen och har anti-inflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinisyreceptorer. 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 keratinocytters 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 och säkerhet

Säkerheten och effekten för adapalen/bensoylperoxid applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* utvärderades i en 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, klinisk multicenterstudie som jämförde adapalen/bensoylperoxid gel med gelvehikeln hos 503 patienter med akne.

I denna studie behandlades 217 patienter med adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel, 217 patienter med adapalen 0,1 % / bensoylperoxid 2,5 % gel och 69 patienter med vehikelgelen.

Effektmåttan var:

- Framgångsfrekvensen definierad som procentandelen patienter som bedömdes vara "helt fria" eller "nästan helt fria" från akne vecka 12 med en minst tvågradig förbättring baserat på Investigator's Global Assessment (IGA). IGA-poängen "helt fri" motsvarade aknefri hud utan inflammatoriska eller icke-inflammatoriska lesioner. IGA-poängen "nästan helt fri" motsvarade några få spridda komedoner och några få små papler.
- Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen till vecka 12 av antalet inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner.

Vid baslinjen bedömdes 50 % av de rekryterade patienterna ha "måttlig" akne (IGA=3) och 50 % bedömdes ha "svår" akne (IGA=4). I den totala studiepopulationen var upp till 2 noduli tillåtna. Vad gäller antalet lesioner hade försökspersonerna i genomsnitt 98 lesioner totalt (intervall: 51-226), varav det genomsnittliga antalet inflammatoriska lesioner var 38 (intervall: 20-99) och det genomsnittliga antalet icke-inflammatoriska lesioner var 60 (intervall: 30-149). Patienternas ålder varierade mellan 12 och 57 år (genomsnittlig ålder: 19,6 år) och 273 (54,3 %) patienter var 12-17 år. Ungefär lika många män (47,7 %) som kvinnor (52,3 %) rekryterades.

Av patienterna med svår akne i denna pivotala studie hade 55,2 % akne på bålen. Patienterna behandlade ansiktet och andra akneangripna områden på bålen efter behov en gång dagligen, på kvällen.

Statistiska analyser utfördes för att jämföra och tolka studieresultaten stegvis:

- adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel jämfört med vehikelgel i den totala populationen av patienter med måttlig till svår akne (IGA=3 och IGA=4).
- adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel jämfört med vehikelgel i delgruppen av patienter med svår akne (IGA=4).

Effektnesultaten i den totala populationen med måttlig och svår akne redovisas i tabell 2.

Tabell 2: Klinisk effekt i den totala populationen: patienter med måttlig till svår acne vulgaris vid vecka 12 (IGA=3 och IGA=4, MI, ITT-population)

Effektparametrar	Adapalen +bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel (N=217)	Adapalen +bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g gel (N=217) ^a	Vehikelgel (N=69)
Framgångsfrekvens (minst 2-gradig förbättring och IGA "helt fri" eller "nästan helt fri")	33,7 % ^b	27,3 %	11,0 %
Förändring av inflammatoriska lesioner, Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	27,8 ^b (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Förändring av icke-inflammatoriska lesioner, Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	40,5 ^b (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI= Multipel imputation; ITT= Intent-to-treat

^a) Denna studie var inte utformad för och hade inte statistisk kraft nog för en formell jämförelse mellan effekten av adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel och den lägre styrkan adapalen 0,1%/bensoylperoxid 2,5% eller för jämförelse mellan adapalen 0,1% / bensoylperoxid 2,5% och vehikelgelen

^b) p <0,001 mot vehikel

Resultaten av primära effektanalyser i populationen med svår akne redovisas i tabell 3.

Tabell 3: Klinisk effekt hos patienter med svår acne vulgaris (IGA=4, MI, ITT-population)

Effektparametrar	Adapalen +bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel (N=106)	Adapalen +bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g gel (N=112)	Vehikelgel (N=34)
Framgångsfrekvens (minst 2-gradig förbättring och IGA "helt fri" eller "nästan helt fri")	31,9 % ^a	20,5 %	11,8 %
Förändring av inflammatoriska lesioner, Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	37,3 ^b (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Förändring av icke-inflammatoriska lesioner, Genomsnittlig absolut (procentuell) minskning	46,3 ^b (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI= Multipel imputation; ITT= Intent-to-treat

^a) p=0,029 mot vehikel

^b) p <0,001 mot vehikel

Adapalen 0,1 % / bensoylperoxid 2,5 % gel ingick som referensbehandling i studien. Hos försökspersoner som bedömdes ha "måttlig" akne (IGA grad 3) visade adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel ingen effektfördel jämfört med referensbehandlingen. I analysen av försökspersoner som bedömdes ha "svår" akne (IGA grad 4) hade adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel större effekt än vehikeln, med en behandlingsskillnad på 20,1 % (31,9 % mot 11,8 %; 95 % CI [6,0 %, 34,2 %], p=0,029), medan referensbehandlingen inte hade det (behandlingsskillnad mot vehikeln på 8,8 %).

Effekten av adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel på aknerelaterad ärrbildning undersöktes i OSCAR-studien. Detta var en randomiserad, prövarblindad, vehikelkontrollerad multicenterprövning, i vilken varje individ utgjorde sin egen kontroll (höger ansiktshalva jämfördes med vänster ansiktshalva) och som undersökte män och kvinnor mellan 16 och 35 år (n = 67) med måttlig till svår akne i ansiktet och i genomsnitt 40 aknelesioner (18 inflammatoriska lesioner, 22 icke-inflammatoriska lesioner) på varje sida. Den absoluta majoriteten av försökspersonerna hade en utbredd, måttlig akne (93 %). Båda ansiktshalvorna var ungefär lika angripna av aknelesioner, med i snitt 12 akneärr på var sida av vilka de flesta var 2–4 mm. Majoriteten av försökspersonerna hade en utbredd lindrig (63 %) ärrbildning och omkring 30 % uppvisade måttlig ärrbildning.

Män och kvinnor från 16 till och med 35 år med hudtyp I till IV enligt Fitzpatrick-skalan inkluderades som försökspersoner i denna studie.

I försöksgruppen var de flesta kvinnor (65,7 %) och de flesta kategoriserades som vita (86,6 %) och övriga som asiater (13,4 %). Etnicitetsdata samlades inte in. De vanligaste hudtyperna var II (47,8 %) och III (34,4 %). 13,4 % av försökspersonerna hade hudtyp IV och 4,5 % hade hudtyp I.

Alla lämpliga försökspersoner randomiserades till att få adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g på en ansiktshalva och vehikelgel på den andra, en gång dagligen på kvällen i 24 veckor. Det primära effektmåttet var antalet atrofiska akneärr per ansiktshalva efter 24 veckor.

Analysen av det primära effektmåttet visade att läkemedelsbehandlingen minskade det totala antalet akneärr (se tabell 4).

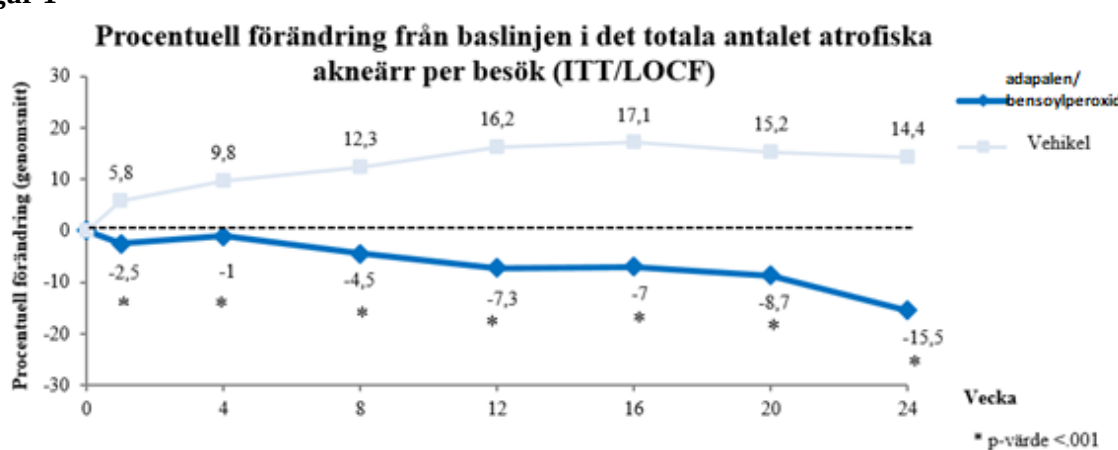
Tabell 4: Totalt antal akneärr (ITT/LOCF)

Totalt antal akneärr (ITT/LOCF)	Adapalen +bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel	Vehikelgel	Behandlingsskillnad	Statistiska resultat
Genomsnitt ± 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)	

Adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel minskade främst ärr 2–4 mm (genomsnitt för adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel 9,0 ± 5,4; genomsnitt för vehikelgel 12,1 ± 7,0; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med bärare -3,1 ± 4,1), medan minskningen för ärr > 4 mm var mindre (genomsnitt för adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel 0,6 ± 0,8; genomsnitt för vehikelgel 1,2 ± 1,9; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med bärare -0,6 ± 1,5).

Figur 1 visar den procentuella förändringen av det totala antalet atrofiska ärr per besök på ansiktshalvorna som fått adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel respektive vehikel.

Figur 1



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

En farmakokinetisk studie utfördes med adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel på 26 vuxna och tonåriga försökspersoner (i åldern 12–33 år) med svår *acne vulgaris*. Försökspersonerna behandlades med adapalen/bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel i ett tunt lager på ansiktet, axlarna, övre delen av bröstet och övre delen av ryggen. I genomsnitt applicerades 2,3 gram/dag (intervall: 1,6–3,1 gram/dag) en gång dagligen på alla potentiellt angripna områden under en 4-veckorsperiod. Efter 4 veckors behandling hade 16 försökspersoner (62 %) kvantifierbara plasmakoncentrationer av adapalen över gränsen för kvantifierbarhet (LOQ 0,1 ng/ml), med ett genomsnittlig $C_{\max}$ på $0,16 \pm 0,08$ ng/ml och ett genomsnittligt AUC_{0-24h} på $2,49 \pm 1,21$ ng.tim/ml. Hos den mest exponerade försökspersonen låg $C_{\max}$ på 0,35 ng/ml och AUC_{0-24h} på 6,41 ng.tim/ml för adapalen.

Farmakokinetiska studier utförda med båda adapalen/bensoylperoxid geler (1 mg/g + 25 mg/g och 3 mg/g + 25 mg/g) har visat att den transdermala absorptionen av adapalen inte påverkas av bensoylperoxid.

Den perkutana penetreringen av bensoylperoxid är låg och vid applicering på huden metaboliseras den fullständigt till bensoesyra som elimineras snabbt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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.

Miljöriskbedömning

Studier för miljöriskbedömning har visat att adapalen har potential att vara mycket persistent och toxiskt för miljön (se avsnitt 6.6)

Studier för miljöriskbedömning har visat att adapalen kan utgöra en risk för den akvatiska miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Glycerol
Akrylamid- och natriumakrylodimetyltaurat-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: 15 g, 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

66234

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-04