

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cutimum 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

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

hydratiserad bensoylperoxid motsvarande 25 mg (2,5 % w/w) vattenfri bensoylperoxid.

Hjälpämnen med känd effekt:

propylenglykol (E1520) 40 mg/g (4,00 % w/w) och 3 mg/g (0,3 % w/w) polysorbater.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

En vit till mycket blekt gul homogen ogenomskinlig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är avsett för kutan behandling av *acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer (se avsnitt 5.1).

Cutimum 1 mg/g + 25 mg/g gel är avsett för vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Gel ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området, på ren och torr hud. Gel ska appliceras i ett tunt lager med fingertopparna. Ögon och läppar ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Om irritation uppstår bör patienten uppmanas att applicera en icke-komedogen fuktighetskräm, att använda läkemedlet mindre frekvent (t.ex. varannan dag), att tillfälligt avbryta användningen eller att helt avsluta användningen.

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

Säkerhet och effekt för adapalen/bensoylperoxid för barn under 9 års ålder har inte studerats.

Administreringssätt:

Endast kutan användning.

Patienter ska instrueras att tvätta händerna efter applicering av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna 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

Cutimum ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapsår), eksem eller solbränna.

Cutimum bör inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om läkemedlet kommer in i ögat ska det sköljas omedelbart med varmt vatten.

Om en reaktion uppstår som tyder på känslighet mot något av innehållsämnen i läkemedlet, ska användningen av detta läkemedel avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller UV-strålning ska undvikas.

Cutimum bör inte komma i kontakt med färgat material såsom hår och färgade tyger, eftersom det kan orsaka blekning och missfärgning.

Detta läkemedel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) per gram gel motsvarande 4,00 % w/w, vilket kan orsaka hudirritation.

Detta läkemedel innehåller polysorbater som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel kan innehålla upp till 2,5 mg bensoesyra per gram gel som nedbrytningsprodukt av bensoylperoxid. Bensoesyra kan orsaka lokal irritation.

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 dock 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 med detta läkemedel.

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 läkemedelssubstanten metaboliseras fullständigt till bensoesyra som 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 topiskt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det kan dock finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Adapalen/bensoylperoxid är kontraindicerat vid graviditet och hos kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.3).

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

Data från 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 läkemedlet 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 bensoylperoxidgel har utförts på djur eller människa.

Inga effekter på det ammande barnet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för detta läkemedel hos den ammande mamman är försumbar. Cutimum 1 mg/g + 25 mg/g gel kan användas under amning.

För att undvika exponering av det nyfödda barnet ska applicering av gelen på bröstet undvikas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har gjorts med adapalen- och bensoylperoxidgel.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Cutimum kan orsaka följande biverkningar vid appliceringsstället:

MedDRA-klassificering av organsystem	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, irriterativ kontaktdermatit, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation (avflagnings av huden)
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Pruritus, solskada

	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Allergisk kontaktdermatit, svullet ansikte, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigmentering och hypopigmentering), urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**
--	---	---

*Data från övervakning efter godkännande för försäljning.

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

Om hudirritation uppstår efter applicering av detta läkemedel 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Cutimum ska endast användas en gång per dag på huden.

Vid oavsiktligt intag 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

Cutimum kombinerar två aktiva substanser som verkar genom olika, men kompletterande, verkningsätt:

- Adapalen: Adapalen är ett kemiskt stabilt naftinsyraderivat med retinoidliknande aktivitet. Studier på den biokemiska och farmakologiska profilen har visat att adapalen är verksamt mot patologin vid *acne vulgaris*: det är en potent modulerare av celldifferentieringen och keratiniseringen och har antiinflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinsyrareceptorer. Aktuella data tyder på att topikalt 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. Adapalen 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 adapalen.
- Bensoylperoxid: Bensoylperoxid har visat sig ha antimikrobiell aktivitet, framförallt mot *Cutibacterium acnes*, vilken förekommer abnormt 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 avfjällande och keratolytisk aktivitet.

Klinisk effekt av adapalen/bensoylperoxid hos patienter i åldern 12 år och äldre

Säkerheten och effekten för adapalen- och bensoylperoxidgel applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* har bedömts i två kliniska, 12 veckor långa, kontrollerade multicenterstudier av liknande design, jämförande adapalen- och bensoylperoxidgel med dess individuella aktiva komponenter och med gelvehikeln hos aknepatienter. 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, intervall 12-50), som uppvisade 20 till 50 inflammatoriska lesioner och 30 till 100 icke-inflammatoriska lesioner vid studiens start. Patienterna behandlade ansiktet och andra akneangripna områden vid behov en gång dagligen på kvällen.

Effektkriterierna var:

- behandlingsresultat, procentandel patienter 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 för: 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- och bensoylperoxidgel 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- och bensoylperoxidgel 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 av adapalen- och bensoylperoxidgel 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 + bensoylperoxid N = 149	Adapalen N = 148	Bensoylperoxid N = 149	Vehikel N = 71
Behandlingsresultat ("helt fri", "nästan helt fri")	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 + bensoylperoxid N = 415	Adapalen N = 420	Bensoylperoxid N = 415	Vehikel N = 418
Behandlingsresultat ("helt fri", "nästan helt fri")	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 + bensoylperoxid N = 564	Adapalen N = 568	Bensoylperoxid N = 564	Vehikel N = 489
Behandlingsresultat ("helt fri", "nästan helt fri")	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- och bensoylperoxidgel 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 effekt- och säkerhetsprofilerna för adapalen- och bensoylperoxidgel 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 effekt med en acceptabel tolerans. En ihållande tidig behandlingseffekt av adapalen- och bensoylperoxidgel jämfört med gelvehikel 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	Vehikel N = 143
Behandlingsresultat ("helt fri", "nästan helt fri")	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- och bensoylperoxidgel liknar den farmakokinetiska profilen för enbart adapalen 0,1 % gel.

I en 30-dagars klinisk farmakokinetisk studie, 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- och bensoylperoxidgel och i tre prover från försökspersoner som hade behandlats med adapalen 0,1 % gel. Det högsta AUC_{0-24h}-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

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet eller karcinogenicitet visade inte 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 ryggekotor.

I djurstudier utförda med adapalen- och bensoylperoxidgel, inkluderande lokala toleransstudier och dermala allmäntoxicitetsstudier på råtta, 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 råtta med avseende på fertilitet.

Det var inga negativa effekter på reproduktiv förmåga och fertilitet, F1-kullens överlevnad, tillväxt och utveckling till avväjning, 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

Propylenglykol (E1520)

Glycerol
Sepineo P600
Poloxamer 124
Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Renat vatten

Sepineo P600 är ett sammansatt hjälpämne innehållande:
sampolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetyltaurat (1:1), isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet vid användning (efter första öppnandet): 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita HDPE/LLDPE-plasttuber med vit HDPE-topp, med en avrivningsbar aluminiumförsegling och förslutna med vitt skruvlock av polypropen.

En tub på 30 g

En tub på 45 g

En tub på 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

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67814

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-07-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19