

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cutimum 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

adapalen 3 mg (0,3 % 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. LÄKEMEDELSFORM

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 4.2 och 5.1).

Cutimum 3 mg/g + 25 mg/g gel är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Gel ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela det akneangripna området i ansiktet och på bålén, på ren och torr hud.

Behandlingslängden ska avgöras av läkaren baserat på det kliniska tillståndet och på det terapeutiska svaret på behandlingen. Tidiga tecken på klinisk förbättring syns vanligen efter 1 till 4 veckors behandling. Om ingen förbättring observeras efter 4-8 veckors behandling ska nyttan med fortsatt behandling omprövas.

En lägre styrka av denna gel finns tillgänglig (Cutimum 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- och bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel jämfört med referensbehandlingen (adapalen- och bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g gel). Läkaren kan välja mellan de två koncentrationerna på basis av patientens kliniska tillstånd och dess svårighetsgrad.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för adapalen- och bensoylperoxidgel för geriatriska patienter från 65 års ålder har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte studerats hos barn under 12 år.

Administreringssätt

Endast kutan användning.

Gel ska appliceras i ett tunt lager på angripna områden i ansiktet och/eller på bålen en gång dagligen efter att ha tvättat huden. Det rekommenderas att en ärtstor mängd gel används för varje område i ansiktet (t.ex. pannan, hakan, vardera kinden). Ögon och läppar ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna efter applicering av läkemedlet.

Kosmetika kan användas när läkemedlet har torkat.

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.

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.

Effekt och säkerhet för adapalen- och bensoylperoxidgel 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 denna gel till dessa patienter på grund av risken för otillräckligt behandlingssvar.

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 iakttas 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 läkemedelssubstansen 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. Tillgängliga farmakokinetiska data för råttor har visat utsöndring av adapalen i mjölk efter oral eller intravenös administrering av adapalen.

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

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

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

Cutimum 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- och bensoylperoxidgel är lindriga till måttliga reaktioner på appliceringsstället, såsom hudirritation främst i form av fjällning, torrhet, erytem och brännande känsla/sveda. Rekommendationen är att använda 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.

Sammanfattande 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 ($\leq 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades för adapalen- och bensoylperoxidgel i en vehikelkontrollerad klinisk fas 3-studie (se tabell 1).

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mindre vanliga	Erytem på ögonlock
	Ingen känd frekvens*	Ögonlocksödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion
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), blåsor (vesiklar), missfärgning av huden (hyperpigmentering och hypopigmentering), urtikaria, brännsår vid appliceringsstället**

*Övervakningsdata som rapporterats efter den globala lanseringen av adapalen- och bensoylperoxid 0,1 %/2,5 % gel, från en population av okänd storlek.

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

Hudrelaterade biverkningar var vanligare med adapalen- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel än med gel med lägre koncentrationsgel (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- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel och hos 3,7 % av populationen som behandlades med adapalen- och bensoylperoxidgel jämfört med gruppen som fick vehikelgel (2,9 %).

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

- Andra biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med adapalen- och bensoylperoxidgel är irritativ kontaktdermatit (vanlig) och solskada (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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Cutimum är endast avsett att användas kutant en gång dagligen. Överdriven applicering av gel kan leda till svår irritation. I sådant fall ska patienten avbryta behandlingen och vänta till dess att huden har återhämtat sig.

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 retinoinsyreceptorer. 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 och säkerhet

Säkerheten och effekten för adapalen- och bensoylperoxidgel applicerat en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* har bedömts i en 12 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, klinisk multicenterstudie, jämförande adapalen- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel med gelvehikeln hos 503 aknepatienter. I denna studie behandlades 217 patienter med adapalen- och bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel, 217 patienter med adapalen 0,1 %/bensoylperoxid 2,5 % gel och 69 patienter med vehikelgelen.

Effektkriterierna var:

- behandlingsresultat, procentandel patienter som skattades som "helt fri" eller "nästan helt fri" från akne vid 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 två 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- och bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel jämfört med vehikelgel i den totala populationen av patienter med måttlig till svår akne (IGA = 3 och IGA = 4).
- adapalen- och bensoylperoxid 0,3 %/ 2,5 % gel jämfört med vehikelgel i delgruppen av patienter med svår akne (IGA = 4).

Effektnesultat 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 (kombinerad IGA = 3 och 4, MI, ITT-population)

Effektparametrar	Adapalen + bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel N = 217	Adapalen + bensoylperoxid 0,1 %/2,5 % gel N = 217 ^a	Vehikelgel N = 69
Behandlingsresultat (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 0,3 %/2,5 % och den lägre styrkan adapalen 0,1 %/bensoylperoxid 2,5 % eller för jämförelse av den lägre styrkan 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 0,3 %/2,5 % gel N = 106	Adapalen + bensoylperoxid 0,1 %/2,5 % gel N = 112	Vehikelgel N = 34
Behandlingsresultat (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- och bensoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g gel ingick som referensbehandling i studien. Hos försökspersoner som bedömdes ha "måttlig" akne (IGA grad 3) visade adapalen- och 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- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel större effekt än vehikeln, med en behandlingsskillnad på 20,1 % (31,9 % mot 11,8 %; 95 % KI [6,0 %, 34,2 %], $p = 0,029$), medan referensbehandlingen inte hade det (behandlingsskillnad mot vehikeln på 8,8 %).

Effekten av adapalen- och 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 *acne vulgaris* 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 sidorna 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 %) och resten IV (13,4 %) och I (4,5 %).

Alla lämpliga försökspersoner randomiserades till att få adapalen- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel 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 vid vecka 24.

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

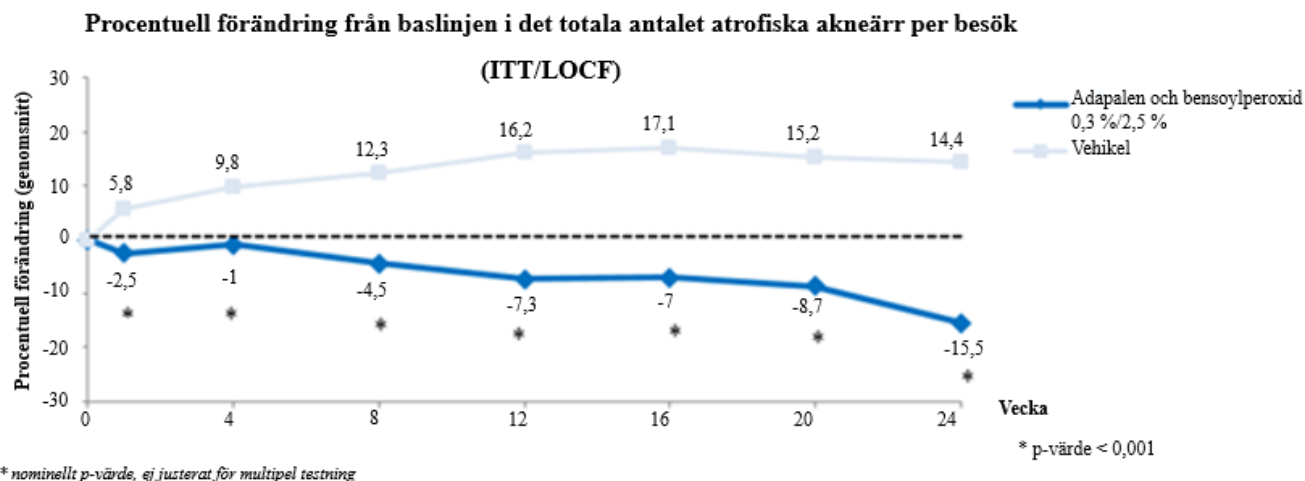
Tabell 4: Totalt antal akneärr (ITT/LOCF)

Totalt antal akneärr (ITT/LOCF)	Adapalen + bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel	Vehikelgel	Behandlingsskillnaden	Statistiska resultat
Genomsnitt $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 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- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel minskade främst ärr på 2-4 mm (genomsnitt för adapalen- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel 9,0 $\pm$ 5,4; genomsnitt för vehikelgel 12,1 $\pm$ 7,0; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med vehikel -3,1 $\pm$ 4,1), medan minskningen för ärr > 4 mm var mindre (genomsnitt för adapalen- och bensoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g gel 0,6 $\pm$ 0,8; genomsnitt för vehikelgel 1,2 $\pm$ 1,9; genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med vehikel -0,6 $\pm$ 1,5).

Figur 1 visar den procentuella förändringen av det totala antalet atrofiska ärr per besök på ansiktshalvorna som fått gel respektive vehikel.

Figur 1



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

En farmakokinetisk studie utfördes med adapalen- och 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 applicering en gång dagligen på alla potentiellt angripna områden under en 4-veckorsperiod i genomsnitt 2,3 gram/dag (intervall: 1,6-3,1 gram/dag) med adapalen- och bensoylperoxid 0,3 %/2,5 % gel i ett tunt lager på ansiktet, axlarna, övre delen av bröstet och övre delen av ryggen. Efter 4 veckors behandling hade 16 försökspersoner (62 %) kvantifierbara plasmakoncentrationer av adapalen över gränsen för kvantifierbarhet (LOQ 0,1 ng/ml), med ett genomsnittligt 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 både adapalen- och bensoylperoxidgel (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 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 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 från 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- och bensoylperoxidgel, 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 rått 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.

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

Sepineo P600

Poloxamer 124

Dinatriumedetat

Dokusatnatrium

Renat vatten

Sepineo P600 är ett sammansatt hjälpämne innehållande:

sampolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetylaurat (1:1), isohexadekan, 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 15 g

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

67815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-07-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19