

 3. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm", gel**

**0. D.SP.NR.**

32872

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g gel indeholder:

Adapalen 1 mg (0,1 %)

Benzoylperoxid 25 mg (2,5 %)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Propylenglycol (E1520; 40 mg/g)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Gel

En hvid til meget bleggul, uigennemsigtig gel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kutan behandling af *Acne vulgaris* når komedoner, papler og pustler er til stede.

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" er beregnet til behandling af voksne, unge og børn på 9 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" bør påføres på hele det akneangrebne område en gang daglig om aftenen på ren og tør hud. Et tyndt lag gel bør påføres, med fingerspidserne; undgå øjne og læber (se pkt. 4.4).

Hvis der opstår irritation, bør patienten rådes til at påføre ikke-komedogen fugtighedscreme, at anvende lægemidlet mindre hyppigt (f.eks. hver anden dag), at suspendere anvendelsen midlertidigt eller til at seponere behandlingen helt.

Behandlingsvarigheden bør fastlægges af lægen på baggrund af den kliniske tilstand.

Adapalen/benzoylperioxids sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke undersøgt.

**4.3 Kontraindikationer**

* Graviditet (se pkt. 4.6)
* Kvinder, der planlægger graviditet (se pkt. 4.6)
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" bør ikke påføres beskadiget hud, hverken på åbne sår (rifter eller hudafskrabninger), eksematøs eller solskoldet hud.

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" bør ikke komme i kontakt med øjne, mund, næsebor eller slimhinder. Hvis produktet kommer i øjnene, skylles straks med lunken vand.

Dette lægemiddel indeholder 40 mg propylenglycol (E1520) pr. gram, hvilket er ækvivalent med 4,0 % w/w.

Hvis der opstår en reaktion, der tyder på overfølsomhed over for et eller flere af indholdsstofferne, bør Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" seponeres.

Overdreven udsættelse for sollys eller UV-stråling bør undgås.

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" bør ikke komme i kontakt med farvet materiale inkl. hår og farvede stoffer, da dette kan resultere i blegning og misfarvning.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Fra tidligere erfaring med adapalen og benzoylperoxid er der ingen kendte interaktioner med andre lægemidler, som anvendes kutant og samtidig med Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm". Andre retinoider eller benzoylperoxid eller lægemidler med en lignende virkningsmekanisme bør dog ikke anvendes samtidigt. Der skal udvises forsigtighed, hvis der anvendes kosmetik med afskallende, irriterende eller udtørrende virkning, da de kan give additive irriterende virkninger med Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm".

Absorption af adapalen gennem human hud er lav (se pkt. 5.2), og interaktion med systemiske lægemidler er derfor ikke sandsynlig.

Den perkutane penetration af benzoylperoxid i huden er lav, og lægemiddelstoffet metaboliseres fuldstændigt til benzoesyre, som hurtigt elimineres. Derfor er den potentielle interaktion mellem benzoesyre og systemiske lægemidler ikke sandsynlig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Perorale retinoider har været forbundet med medfødte abnormiteter. Når de anvendes i overensstemmelse med ordinationsforskrifterne, antages det, at topikalt administrerede retinoider resulterer i lav systemisk eksponering på grund af minimal dermal absorption. Der kan dog være individuelle faktorer (f.eks. beskadiget hudbarriere, overdreven brug), som bidrager til en øget systemisk eksponering.

Graviditet

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" er kontraindiceret (se pkt. 4.3) under graviditet eller hos kvinder, der planlægger graviditet.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra topikal anvendelse af adapalen til gravide.

Dyrestudier med peroral anvendelse har vist reproduktionstoksicitet ved høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Der er begrænset klinisk erfaring med lokal anvendelse af adapalen og benzoylperoxid under graviditet.

Hvis produktet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, bør behandlingen seponeres.

Amning

Der er ikke udført studier af lægemiddeloverførsel hos dyr eller mennesker via modermælk efter kutan anvendelse af adapalen/benzoylperoxid.

Der forventes ingen effekt på det ammede barn, da den ammende kvindes systemiske eksponering for adapalen/benzoylperoxid er ubetydelig. Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" kan anvendes under amning.

For at undgå kontakteksponering af spædbarnet bør påføring af Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" på brystet undgås, når det anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført humane fertilitetsstudier for adapalen/benzoylperoxid.

Der blev imidlertid ikke fundet nogen virkninger af adapalen eller benzoylperoxid på fertiliteten hos rotter i reproduktionsstudier (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" kan give følgende bivirkninger på applikationsstedet:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| Øjne  | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\* | Øjenlågsødem |
| Immunsystemet | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\* | Anafylaktisk reaktion |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\* | Tæthed i halsen, dyspnø |
| Hud og subkutane væv | Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Tør hud, irritativ kontaktdermatitis, hudirritation, brændende fornemmelse i huden, erytem, afskalning af huden (exfoliation) |
| Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100) | Pruritus, solskoldning |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\* | Allergisk kontaktdermatitis, opsvulmet ansigt, smerte i huden (stikkende smerte), blærer (vesikler), hudmisfarvning (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urticaria, forbrænding på applikationsstedet\*\* |

\* Postmarketing overvågningsdata.

\*\* De fleste tilfælde af “forbrændinger på applikationsstedet” var overfladiske, men der er set tilfælde med andengradsforbrændinger eller alvorlige forbrændinger.

Hvis der opstår hudirritation efter påføring af Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" er intensiteten generelt mild eller moderat, med lokale tolerabilitetstegn og -symptomer (erytem, tørhed, afskalning, brændende fornemmelse og smerte i huden (stikkende smerte)), der topper under den første uge og derefter aftager spontant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" er kun beregnet til kutan anvendelse én gang daglig.

I tilfælde af utilsigtet indtagelse, skal passende symptomatiske foranstaltninger iværksættes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod akne til udvortes brug, D10AD Retinoider til udvortes brug mod akne, ATC-kode: D10AD53.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Adapalene/Benzoyl peroxide "Orifarm" kombinerer to aktive stoffer, som virker gennem forskellige, men komplementære, virkningsmekanismer.

*Adapalen*

Adapalen er et kemisk stabilt naftoinsyrederivat med retinoid-lignende aktivitet. Biokemiske og farmakologiske profilstudier har vist, at adapalen virker mod patalogien i *Acne vulgaris*: det er en potent modulator af celledifferentieringen og keratiniseringen og har anti-inflammatoriske egenskaber. Adapalen binder til specifikke nukleare retinoidsyrereceptorer. Nuværende data antyder at topikalt appliceret adapalen normaliserer differentieringen af de follikulære epitelceller, hvilket resulterer i nedsat dannelse af mikrokomedoner. Adapalen hæmmer det kemotaktiske (retningsbestemt bevægelse) og kemokinetiske (tilfældig bevægelse) respons på humane polymorfkernet leukocytter i *in vitro*-forsøgsmodeller; det hæmmer også metabolismen af arachidonsyre til inflammatoriske mediatorer. *In vitro-*studier har vist hæmning af AP-1-faktorer og hæmning af ekspressionen af de toll-lignende receptorer 2. Denne profil antyder, at de cellemedierede inflammatoriske komponenter i akne reduceres af adapalen.

*Benzoylperoxid*

Benzoylperoxid har vist at have antimikrobiel aktivitet, især mod *P. Acnes*, som er unormalt til stede i den akne-ramte pilosebaceøse del. Derudover har benzoylperoxid vist eksfoliativ og keratolytisk aktivitet. Benzoylperoxid er også sebostatisk, og modvirker den overdrevne produktion af talg, der er associeret med akne.

Klinisk virkning af adapalen/benzoylperoxid hos patienter i alderen 12 år og derover

Sikkerheden og virkningen af adapalen/benzoylperoxid appliceret en gang daglig til behandling af *acne vulgaris* blev vurderet i to 12-ugers kontrollerede multicenterstudier med ens design. Studierne sammenlignede adapalen/benzoylperoxid med dets individuelle aktive komponenter, adapalen og benzoyl­peroxid, og med gel-vehiklen hos aknepatienter. Totalt blev 2 185 patienter inkluderet i Studie 1 og Studie 2. Fordelingen af patienter i de to studier var ca. 49 % mænd og 51 % kvinder, 12 år eller derover (gennemsnitsalder 18,3 år, spredning 12-50 år), med 20 til 50 inflammatoriske læsioner og 30 til 100 ikke-inflammatoriske læsioner ved baseline. Patienterne behandlede ansigt og andre akneangrebne områder efter behov én gang daglig om aftenen.

Effektkriterierne var:

1. Succesrate, procentdel af patienter vurderet "Klar" eller "Næsten klar" i uge 12 baseret på Investigator’s Global Assessment (IGA);
2. Ændring og procentvis ændring fra *baseline* i uge 12 af
* antal inflammatoriske læsioner
* antal ikke-inflammatoriske læsioner
* totalt antal læsioner

Effektresultaterne er præsenteret for hvert studie i tabel 1 og kombinerede resultater i tabel 2. Adapalen/benzoylperoxid viste sig at være mere effektiv sammenlignet med dens monader og gelvehiklen i begge studier. Samlet set var den gavnlige nettoeffekt (aktiv minus vehikel) af adapalen/benzoylperoxid større end summen af de gavnlige nettoeffekter fra de individuelle komponenter, hvilket indikerer en potensering af den terapeutiske aktivitet af disse stoffer, når de anvendes i en fast dosiskombination. En tidlig behandlingseffekt af adapalen/benzoylperoxid blev konsekvent observeret i Studie 1 og Studie 2 for inflammatoriske læsioner i uge 1 af behandlingen. Ikke-inflammatoriske læsioner (åbne og lukkede komedoner) responderede mærkbart mellem uge 1 og uge 4 af behandlingen. Virkningen på akneknuder er ikke fastslået.

***Tabel 1. Klinisk virkning i to komparative studier***

|  |
| --- |
| **Studie 1** |
| **Studie 1** **Uge 12 LOCF; ITT**  | **Adapalen + Benzoylperoxid****N = 149** | **Adapalen****N = 148** | **Benzoylperoxid N = 149** | **Vehikel****N = 71** |
| **Succesrate (Klar, Næsten klar)** | 41 (27,5 %) | 23 (15,5 %)p=0,008 | 23 (15,4 %)p=0,003 | 7 (9,9 %)p=0,002 |
| **Medianreduktion (% reduktion) i** |  |
| Antal inflammatoriske læsioner | 17 (62,8 %) | 13 (45,7 %)p<0,001 | 13 (43,6 %)p<0,001 | 11 (37,8 %)p<0,001 |
| Antal ikke-inflammatoriske læsioner | 22 (51,2 %) | 17 (33,3 %)p<0,001 | 16 (36,4 %)p<0,001 | 14 (37,5 %)p<0,001 |
| Totalt antal læsioner | 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** **Uge 12 LOCF; ITT**  | **Adapalen + Benzoylperoxid****N = 145** | **Adapalen****N = 420** | **Benzoylperoxid****N = 415** | **Vehikel****N = 418** |
| **Succes (Klar, Næsten klar)** | 125 (30,1 %) | 83 (19,8 %) p<0,001 | 92 (22,2 %) p=0,006 | 47 (11,3 %) p<0,001 |
| **Medianreduktion (% reduktion) i** |  |
| Antal inflammatoriske læsioner | 16 (62,1 %) | 14 (50,0 %) p<0,001 | 16 (55,6 %) p=0,068 | 10 (34,3 %) p<0,001 |
| Antal ikke-inflammatoriske læsioner | 24 (53,8 %) | 22 (49,1 %) p=0,048 | 20 (44,1 %) p<0,001 | 14 (29,5 %) p<0,001 |
| Totalt antal læsioner | 45 (56,3 %) | 39 (46,9 %) p=0,002 | 38 (48,1 %) p<0,001 | 24 (28,0 %) p<0,001 |

***Tabel 2. Klinisk virkning i kombinerede komparative studier***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Adapalen + Benzoylperoxid****N = 564** | **Adapalen****N = 568** | **Benzoylperoxid N = 564** | **Gel-vehikel****N = 489** |
| **Succes (Klar, Næsten klar)** | 166 (29,4 %) | 106 (18,7 %) | 115 (20,4 %) | 54 (11,1 %) |
| **Medianreduktion (% reduktion) i** |  |
| Antal inflammatoriske læsioner | 16,0 (62,1) | 14,0 (50,0) | 15,0 (54,0) | 10,0 (35,0) |
| Antal ikke-inflammatoriske læsioner | 23,5 (52,8) | 21,0 (45,0) | 19,0 (42,5) | 14,0 (30,7) |
| Totalt antal læsioner | 41,0 (54,8) | 34,0 (44,0) | 33,0 (44,9) | 23,0 (29,1) |

Klinisk virkning af adapalen/benzoylperoxid hos børn i alderen 9 til 11 år

Under et pædiatrisk klinisk studie blev 285 børn med *acne vulgaris* i alderen 9–11 år (53 % af patienterne var 11 år, 33 % var 10 år og 14 % var 9 år) med en score på 3 (moderat) på IGA‑skalaen og med et minimum på 20 men ikke mere end 100 antal læsioner totalt (ikke-inflammatoriske og/eller inflammtoriske) i ansigtet (inkl. på næsen) ved *baseline*, behandlet med adapalen/benzoylperoxid en gang dagligt i 12 uger.

Studiet konkluderer, at virknings- og sikkerhedsprofilerne for adapalen/benzoylperoxid til behandling af ansigtsakne i denne specifikke yngre aldersgruppe er i overensstemmelse med resultaterne fra andre pivotale studier hos patienter med *acne vulgaris* i alderen 12 år og ældre, der viser signifikant virkning med en acceptabel tolerabilitet. En vedvarende tidlig behandlingseffekt af adapalen/benzoyl­peroxid sammenlignet med gel-vehikel blev konsekvent observeret for alle læsioner (inflammatorisk, ikke-inflammatorisk og total) i uge 1 og fortsatte til uge 12.

|  |
| --- |
| **Studie 3** |
| **Uge 12 LOCF; ITT** | **Adapalen+ Benzoylperoxid N=142** | **Gelvehikel****N=143** |
| **Succes (Klar, Næsten klar)** | 67 (47,2 %) | 22 (15,4 %) |
| **Medianreduktion (% reduktion) i** |  |  |
| Antal inflammatoriske læsioner | 6 (62,5 %) | 1 (11,5 %) |
| Antal ikke-inflammatoriske læsioner | 19 (67,6 %) | 5 (13,2 %) |
| Totalt antal læsioner | 26 (66,9 %) | 8 (18,4 %) |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske (PK) egenskaber af adapalen/benzoylperoxid svarer til PK‑profilen af adapalen 0,1 % gel alene.

I et 30 dages klinisk PK‑studie udført hos patienter med akne, som blev testet med enten fastkombinationsgelen eller med en lignende formulering af adapalen 0,1 % under maksimerede betingelser (med applikation af 2 g gel daglig), var adapalen ikke kvantificerbart i størstedelen af plasmaprøverne (kvantificeringsgrænse på 0,1 ng/ml). Lave niveauer af adapalen (Cmax mellem 0,1 og 0,2 ng/ml) blev målt i to blodprøver fra patienter behandlet med adapalen/benzoylperoxid og i tre prøver fra patienter behandlet med adapalen 0,1 % gel. Den højeste adapalen AUC0-24h-værdi, der blev målt i fastkombinationsgruppen, var 1,99 ng\*h/ml.

Disse resultater er sammenlignelige med dem, der blev fundet i tidligere kliniske PK‑studier på forskellige adapalen 0,1 %‑formuleringer, hvor systemisk eksponering var konsekvent lav.

Den perkutane penetrering af benzoylperoxid er lav; når det bliver påført huden, bliver det fuldstændigt omdannet til benzoesyre, der hurtigt elimineres.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, fototoksicitet eller karcinogenicitet.

Studier af reproduktionstoksikologi, med oral og dermal administrering af adapalen, er blevet udført på rotter og kaniner. En teratogen virkning er blevet påvist ved høj systemisk eksponering (orale doser fra 25 mg/kg/dag). Ved lavere eksponering (dermal dosis på 6 mg/kg/dag) blev der set ændringer i antallet af ribben og ryghvirvler.

Dyrestudier udført med adapalen/benzoylperoxid omfatter lokaltolerancestudier og dermale toksicitetsstudier med gentagne doser i rotter, hunde og minigrise i op til 13 uger, og viste lokal irritation og et potentiale for sensibilisering, som forventet for en kombination indeholdende benzoylperoxid. Hos dyr er den systemiske eksponering for adapalen, efter gentagen dermal applikation af den faste kombination, meget lav, hvilket er i overensstemmelse med kliniske farmakokinetiske data. Benzoylperoxid omdannes hurtigt og fuldstændigt til benzoesyre i huden, og efter absorption elimineres det i urinen med begrænset systemisk eksponering.

Adapalens reproduktionstoksicitet blev testet ved oral indgift til rotter i fertilitetsstudier.

Der var ingen uønskede virkninger på reproduktionsevne og fertilitet, overlevelse af F1‑kuld, vækst og udvikling til fravænning og efterfølgende reproduktionsevne efter behandling med oral adapalen i doser op til 20 mg/kg/dag.

Et reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudie udført med rotter, der i grupper blev udsat for orale doser af benzoylperoxid på op til 1 000 mg/kg/dag (5 ml/kg) viste, at benzoylperoxid ikke inducerede teratogenicitet eller virkninger på reproduktions­funktionen ved doser op til 500 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Docusatnatrium

Glycerol (E422)

Poloxamer

Propylenglycol (E1520)

Akrylamid

Natriumacryloyldimethyltaurat

Isohexadecan

Polysorbat 80 (E433)

Sorbitanoleat

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Holdbarhed er 6 måneder efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid flerdosisbeholder med ikke-ventileret pumpe og beskyttelseshætte, fremstillet af polypropylen, lavdensitetspolyethylen og højdensitetspolyethylen.

Pakningsstørrelser: 30 g, 45 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67351

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. november 2023