

 1. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cutimum, gel 1 mg/g+25 mg/g**

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

34497

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cutimum

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g gel indeholder:

adapalen 1 mg (0,1 % w/w)

benzoylperoxid, vandig, svarende til 25 mg (2,5% w/w) af vandfri benzoylperoxid

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Gel

En hvid til meget bleggul, homogen, uigennemsigtig gel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dette lægemiddel er indiceret til kutan behandling af *Acne vulgaris* når komedoner, papler og pustler er til stede (se pkt. 5.1).

Cutimum er indiceret til behandling af voksne, unge og børn på 9 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Cutimum 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.

Tidlige tegn på klinisk forbedring optræder normalt efter 1 til 4 ugers behandling.

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

Administration

Kun til kutan anvendelse.

Patienter skal instrueres i at vaske deres hænder efter at have påført lægemidlet.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

- Graviditet (se pkt. 4.6)

- Kvinder, der planlægger graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Cutimum bør ikke påføres beskadiget hud, hverken på åbne sår (rifter eller hudafskrabninger), eksematøs eller solskoldet hud.

Cutimum bør ikke komme i kontakt med øjne, mund, næsebor eller slimhinder. Hvis produktet kommer i øjnene, skylles straks med varmt vand.

Hvis der opstår en reaktion, der tyder på overfølsomhed over for et eller flere af indholdsstofferne, bør dette lægemiddel seponeres.

Overdreven udsættelse for sollys eller UV-stråling bør undgås.

Cutimum bør ikke komme i kontakt med farvet materiale inkl. hår og farvede stoffer, da dette kan resultere i blegning og misfarvning.

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

Dette lægemiddel indeholder polysorbater, som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel kan indeholde op til 2,5 mg af benzoesyre pr. gram gel, som spaltningsprodukt af benzoylperoxid. Benzoesyre kan forårsage lokal irritation.

**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 gelen. 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 dette lægemiddel.

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

Adapalen/benzoylperoxid er kontraindiceret under graviditet eller hos kvinder, der planlægger graviditet (se pkt. 4.3).

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. Cutimum kan anvendes under amning.

For at undgå kontakteksponering af spædbarnet bør påføring af denne gel på brystet undgås, når det anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført humane fertilitetsstudier for gel med 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**

Cutimum kan give følgende bivirkninger på applikationsstedet:

| **MedDRA****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 dette lægemiddel 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

**4.9 Overdosering**

Cutimum 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. Retinoider til udvortes brug mod akne, ATC-kode: D10AD53.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Cutimum 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 polymorfkernede 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 *Cutibacterium acnes*, som er unormalt til stede i den akne‑ramte pilosebaceøse del. Virkningsmekanismen for benzoylperoxid er blevet forklaret ved dets stærkt lipofile aktivitet, hvilket muliggør dens indtrængning gennem epidermis i bakterielle og keratinocytcellemembraner i den pilosebaceøse enhed. Benzoylperoxid anerkendes som et meget effektivt bredspektret antibakterielt middel til behandling af acne vulgaris. Det har vist sig at udøve bakteriedræbende virkning ved at generere frie radikaler, der oxiderer proteiner og andre essentielle cellulære komponenter i bakterievæggen. Den mindste hæmmende koncentration af benzoylperoxid er bakteriedræbende og har vist effektivitet på antibiotika‑følsomme og antibiotikaresistente *C. acnes*-stammer. Derudover har benzoylperoxid vist eksfoliativ og keratolytisk aktivitet.

Klinisk virkning af Cutimum hos patienter i alderen 12 år og derover

Sikkerheden og virkningen af gel med adapalen/benzoylperoxid appliceret en gang daglig til behandling af acne vulgaris blev vurderet i to 12-ugers kontrollerede multicenterstudier med ens design. Studierne sammenlignede gel med adapalen/benzoylperoxid med dets individuelle aktive komponenter, og med gelvehiklen 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:

- Succesrate, procentdel af patienter vurderet ‘Klar’ og ‘Næsten klar’ i uge 12 baseret på Investigator’s Global Assessment (IGA);

- Ændring og procentvis ændring fra *baseline* i uge 12 af: Antal inflammatoriske læsioner; antal ikke‑inflammatoriske læsioner; samlet antal læsioner.

Effektresultaterne er præsenteret for hvert studie i tabel 1 og kombinerede resultater i tabel 2. Gel med 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 gel med 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 gel med 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+BPO****N=149** | **Adapalen****N=148** | **BPO****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 |
| Samlet 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+BPO****N=415** | **Adapalen****N=420** | **BPO****N=415** | **Vehikel****N=418** |
| **Succesrate (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 |
| Samlet 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+BPO****N=564** | **Adapalen****N=568** | **BPO****N=564** | **Vehikel****N=489** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Succesrate (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) |
| Samlet 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 gel med adapalen/benzoylperoxid en gang dagligt i 12 uger.

Studiet konkluderer, at virknings- og sikkerhedsprofilerne for gel med 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 gel med adapalen/benzoylperoxid sammenlignet med gelvehikel blev konsekvent observeret for alle læsioner (inflammatorisk, ikke-inflammatorisk og totalt) i uge 1 og fortsatte til uge 12.

| **Studie 3** |
| --- |
| **Uge 12** **LOCF; ITT** | **Adapalen+BPO****N=142** | **Vehikel****N=143** |
| **Succesrate (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 gel med 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 gel 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**

Propylenglycol (E1520)

Glycerol

Sepineo P600

Poloxamer 124

Dinatriumedetat

Docusatnatrium

Renset vand

Sepineo P600 er et hjælpestof, dannet af flere ingredienser:

Copolymer af acrylamid og natriumacryloyldimethyltaurat (1:1), isohexadecan, polysorbat 80, sorbitanoleat.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Holdbarhed efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid HDPE/LLDPE‑plastiktube med en hvid HDPE-top med en forseglingsflig fremstillet af aluminium og lukket med et hvidt skruelåg fremstillet af polypropylen.

Pakningsstørrelser

1 tube med 30 g.

1 tube med 45 g.

1 tube med 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**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

73519

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-