

 1. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cutimum, gel 3 mg/g+25 mg/g**

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

34497

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cutimum

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g gel indeholder:

adapalen 3 mg (0,3 % 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. 4.2 og 5.1).

Cutimum er indiceret til behandling af voksne og unge på 12 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Cutimum bør påføres på hele det akneangrebne område af ansigtet og kroppen en gang daglig om aftenen på ren og tør hud.

Behandlingsvarigheden bør fastlægges af lægen på baggrund af den kliniske tilstand og på det terapeutiske respons på behandlingen. Tidlige tegn på klinisk forbedring optræder normalt efter 1 til 4 ugers behandling. Hvis der ikke er observeret nogen forbedring efter 4‑8 ugers behandling, bør fordelene ved behandlingen genovervejes.

En lavere styrke af denne gel er tilgængelig (Cutimum 1 mg/g+25 mg/g gel), og denne koncentration bør overvejes hos patienter med moderat acne vulgaris (se pkt. 5.1).

I tilfælde, hvor hele ansigtet er fyldt med adskillige papler/pustler, blev der set en øget klinisk værdi hos de personer, der blev behandlet med gel med adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % sammenlignet med referencebehandlingen (gel med adapalen/benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g). Læger kan vælge mellem de 2 koncentrationer baseret på den pågældende patients kliniske tilstand og sværhedsgrad.

Særlige populationer

*Ældre*

Sikkerhed og virkning for gel med adapalen/benzoylperioxid hos ældre patienter i alderen 65 år og derover er ikke blevet klarlagt.

*Nedsat nyre‑ og leverfunktion*

Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre‑ og leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddels sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos børn under 12 år.

Administration

Kun til kutan anvendelse.

Gel skal påføres i et tyndt lag på de berørte områder af ansigtet og/eller kroppen én gang daglig efter afvaskning. Det anbefales at bruge en mængde på størrelse med en ært for hvert område af ansigtet (f.eks. pande, hage, hver kind) og undgå øjne og læber (se pkt. 4.4).

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

Kosmetik kan påføres efter at lægemidlet er tørt.

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.

**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.

Sikkerhed og virkning for gel med adapalen/benzoylperioxid hos patienter med svær nodulær eller dyb nodulocystisk akne er ikke blevet undersøgt. Da patienter med nodulær/nodulocystisk akne har øget risiko for permanent ardannelse sekundært til aknelæsioner, anbefales brugen af denne gel til disse patienter ikke på grund af risikoen for utilstrækkelig terapeutisk respons.

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 gel med adapalen/benzoylperoxid. Tilgængelige farmakokinetiske data for rotter har vist udskillelse af adapalen i mælk efter oral eller intravenøs administration af adapalen.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det bør besluttes, om amningen skal ophøre eller om behandlingen skal seponeres ved at vægte fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden.

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.

Cutimum har ingen eller ringe indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Ca. 10 % af patienterne kan forvente at opleve kutane bivirkninger. Behandlingsrelaterede bivirkninger, der normalt forbindes med brug af gel med adapalen/benzoylperoxid inkluderer milde til moderate reaktioner på applikationsstedet, så som hudirritation hovedsageligt karakteriseret ved afskalning, tørhed, erytem og brændende/stikkende smerte. Det anbefales at bruge fugtighedscreme, midlertidigt reducere antallet af påføringer til hver anden dag, eller midlertidigt seponere anvendelsen indtil det igen er muligt at genoptage normal plan for daglig påføring.

Disse bivirkninger forekommer normalt tidligt i behandlingen og har en tendens til gradvist at aftage over tid.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konventioner: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) og blev rapporteret for gel med adapalen/benzoyl i vehikel-kontrollerede fase‑III‑studier (se tabel 1).

**Tabel 1: Bivirkninger**

| **MedDRA****Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Øjne | Ikke almindelig | Øjenlågserytem  |
| Ikke kendt \* | Øjenlågsødem |
| Immunsystemet | Ikke kendt \* | Anafylaktisk reaktion  |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelse på applikationssted) |
| Luftveje, thorax, og mediastinum | Ikke kendt \* | Tæthed i halsen, dyspnø  |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Atopisk dermatitis, eksem, brændende fornemmelse i huden, hudirritation, erytem, afskalning af huden (exfoliation) |
| Ikke almindelig | Tør hud, pruritus, udslæt |
| Ikke kendt \* | Allergisk kontaktdermatitis, opsvulmet ansigt, smerte i huden (stikkende smerte), blærer (vesikler), hudmisfarvning (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urticaria, forbrænding på applikationsstedet\*\* |

\* Postmarketing overvågningsdata rapporteret siden den globale lancering af gel med adapalen/benzoylperoxid 0,1 %/2,5 % fra en population af ukendt størrelse

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

Hudreaktioner forekom hyppigere ved gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g end for gel med lavere koncentration (adapalen 0,1 %/benzoylperoxid 2,5 %) sammenlignet med vehikel. I det pivotale studie (se pkt. 5.1) havde 9,2 % af patienter i den kombinerede population behandlet med gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g samt 3,7 % i populationen behandlet med gel med adapalen/benzoylperoxid hudreaktioner sammenlignet med vehikelgel‑gruppen (2,9 %).

Udover ovenstående bivirkninger blev andre bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg med adapalen 0,1%/benzoylperoxid 2,5% gel, den tidligere godkendte faste kombination af adapalen og benzoylperoxid:

* Andre bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg med gel med adapalen/benzoylperoxid er irritativ kontaktdermatitis (almindelig) og solskoldning (ikke almindelig).

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. Overdreven anvendelse af gelen kan resultere i svær irritation. I dette tilfælde skal patienten afbryde behandlingen og vente indtil huden er kommet sig.

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 og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af gel med adapalen/benzoylperoxid appliceret en gang daglig til behandling af acne vulgaris blev vurderet i et 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret klinisk multicenterstudie. Studierne sammenlignede gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g med gelvehiklen hos 503 aknepatienter. I dette studie blev 217 patienter behandlet med gel med adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 %, 217 patienter med gel med adapalen 0,1 %/benzoylperoxid 2,5 % og 69 patienter med vehikelgel.

Effektkriterierne var:

- Succesrate, procentdel af patienter vurderet ‘Klar’ eller ‘Næsten klar’ i uge 12 med en forbedring på mindst 2 grader baseret på Investigator’s Global Assessment (IGA). IGA‑scoren “Klar” svarede til klar hud uden inflammatoriske eller noninflammatoriske læsioner. IGA‑scoren “Næsten klar” svarede til få spredte komedoner og nogle få små papler.

- Absolut gennemsnitsændring fra *baseline* i uge 12 af både inflammatoriske og ikke‑inflammatoriske læsioner.

Ved baseline havde 50 % af de inkluderede patienter en sværhedsgrad af akne vurderet som “moderat” (IGA=3), og 50 % havde scorer på “svær” (IGA=4). I den samlede studiepopulation var op til 2 noduli tilladt. Angående antallet af læsioner havde patienterne et gennemsnit på 98 læsioner samlet set (range: 51‑226), med et gennemsnit for inflammatoriske læsioner på 38 (range: 20‑99, og gennemsnitsantallet af ikke‑inflammatoriske læsioner var 60 (range: 30-149). Patienternes alder varierede fra 12 til 57 år (gennemsnitsalder: 19,6 år), med 273 (54,3) % patienter fra 12 til 17 år. Et lignende antal mænd (47,7 %) og kvinder (52,3 %) blev inkluderet.

I dette pivotale studie, havde 55,2 % af patienterne i det svære stratum trunkal akne. Patienterne behandlede ansigtet og andre akne‑berørte områder på kroppen efter behov en gang daglig om aftenen.

Statistiske analyser blev trinvist udført for at sammenligne og fortolke studieresultater:

- gel med adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % versus vehikelgel i den samlede population af patienter med moderat og svær akne (IGA=3 og IGA=4).

- gel med adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % versus vehikelgel i undergruppen af patienter med svær akne (IGA=4).

Effektresultaterne er vist i tabel 2 for de kombinerede populationer med moderat og svær akne.

**Tabel 2: Klinisk virkning i den samlede population: Patienter med moderat og svær acne vulgaris ved uge 12 (kombineret IGA=3 and 4, MI, ITT‑population)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effektparametre** | **Gel med adapalen+BPO 0,3 %/2,5 %****N=217** | **Gel med adapalen+BPO 0,1 %/2,5 %****N=217** | **Vehikelgel****N=69** |
| **Succesrate** (minimum 2‑grads‑forbedring og IGA‑“klar” eller “næsten klar”)  | 33,7 % b | 27,3 % | 11,0 % |
| **Ændring i inflammatoriske læsioner, gennemsnitlig absolut (procent) reduktion** | 27,8b(68,7 %) | 26,5(69,3 %) | 13,2 (39,2 %) |
| **Ændring i ikke‑inflammatoriske læsioner, gennemsnitlig absolut (procent) reduktion** | 40,5b(68,3 %) | 40,0 (68,0 %) | 19,7 (37,4 %) |

MI= Multiple imputationer; ITT= Intent‑to‑treat

a) Dette studie var hverken designet til eller havde styrke til formelt at sammenligne virkningen af adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % med den lavere styrke adapalen 0,1 %/benzoylperoxid 2,5 %, eller til at sammenligne den lavere styrke adapalen 0,1 %/benzoylperoxid 2,5 % med vehikelgelen

b) p<0,001 vs. vehikel

Resultater af primær effektanalyse i populationen med svær akne er vist i tabel 3:

**Tabel 3: Klinisk virkning hos patienter med svær acne vulgaris (IGA =4, MI, ITT population)**

| **Effektparametre** | **Gel med adapalen+BPO 0,3 %/2,5 %****N=106** | **Gel med adapalen+BPO 0,1 %/2,5 %****N=112** | **Vehikelgel****N=34** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Succesrate** (minimum 2‑grads‑forbedring og IGA‑“klar” eller “næsten klar”) | 31,9 % a | 20,5 % | 11,8 %) |
| **Ændring i inflammatoriske læsioner, gennemsnitlig absolut (procent) reduktion** | 37,3b(74,4 %) | 30,2(68 %) | 14,3(33,0 %) |
| **Ændring i ikke‑inflammatoriske læsioner, gennemsnitlig absolut (procent) reduktion** | 46,3b(72,1 %) | 43,9(68,4 %) | 17,8 (30,8 %) |

MI= Multiple imputationer; ITT= Intent-to-treat

ap=0,029 vs. vehikel

bp<0,001 vs. vehikel

Gel med adapalen/benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g blev inkluderet i dette studie som referencebehandling. Hos patienter, bedømt som ”moderat” IGA‑grad 3, viste gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g ingen virkningsfordel sammenlignet med referenceterapien. Hos patienter, der i analysen blev bedømt som “svære” (IGA‑grad 4), opnåede gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g en større virkning end vehikel med en behandlingsforskel på 20,1 % (31,9 % vs. 11,8 %; 95 % CI: [6,0 %,34,2 %)], p=0,029), hvorimod referenceterapien ikke gjorde (behandlingsforskel vs. vehikel på 8,8 %).

Virkningen af gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g på ardannelse ved akne blev undersøgt i OSCAR‑studiet. Dette var et randomiseret, investigatorblindet, vehikelkontrolleret multicenterstudie, der brugte intraindividuel sammenligning (højre side af ansigt vs. venstre side af ansigt) for at undersøge mænd og kvinder i alderen 16 til 35 år (n=67) med moderat til svær acne vulgaris i ansigt, med et gennemsnitligt antal af aknelæsioner på 40 aknelæsioner (18 inflammatoriske læsioner, 22 ikke-inflammatoriske læsioner) på hver side. Størstedelen af patienterne havde en global moderat sværhedsgrad af akne (93 %). Begge sider var velafbalancerede med hensyn til aknelæsionerne, sværhedsgraden af aknear var 12 ar på hver side med en majoritet af ar på 2‑4 mm. Størstedelen af patienterne havde en global mild (63 %) sværhedsgrad af ar og ca. 30 % havde moderat sværhedsgrad.

Mandlige og kvindelige patienter i alderen 16 til og med 35 år og med hudfototype I til IV på Fitzpatricks skala blev inkluderet i dette studie.

Den inkluderede population bestod fortrinsvis af kvinder (65,7 %), og de fleste patienter var fortrinsvis kategoriseret som hvide af race (86,6 %) og resten asiatiske (13,4 %), etnicitet blev ikke registreret. De mest hyppige hudfototyper var II (47,8 %) og III (34,3 %) og resten IV (13,4 %) og I (4,5 %).

Alle kvalificerede forsøgspersoner blev randomiseret til at modtage adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g på den ene side af ansigtet og vehikelgel på den anden, en gang dagligt om aftenen, i 24 uger. Det primære virkningsendepunkt var antallet af atrofiske aknear pr. side af ansigtet i 24 uger.

Den primære endepunktanalyse viste, at lægemiddelbehandling reducerede det samlede antal af aknear (se tabel 4).

**Tabel 4: Samlet antal aknear (ITT/LOCF)**

| **Samlet antal aknear (ITT/LOCF)** | **Gel med adapalen+BPO 0,3 %/2,5 %** | **Vehikelgel** | **Behandlingsforskel** | **Statistisk resultat** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Gennemsnitlig ± 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) |  |

Gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g reducerede primært ar i størrelsen 2‑4 mm (gennemsnit for gel med adapalen/benzoyl peroxide 3 mg/g + 25 mg/g 9,0 ± 5,4; gennemsnit for vehikelgel 12,1 ± 7,0; gennemsnitlig behandlingsforskel vs. vehikel -3,1 ± 4,1), mens reduktionen af ar på >4 mm var mindre (gennemsnit for gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g 0,6 ± 0,8; gennemsnit for vehikelgel 1,2 ± 1,9; gennemsnitlig behandlingsforskel vs. vehikel -0,6 ± 1,5).

Figur 1 viser den procentvise forandring i samlet antal atrofiske ar, inddelt efter besøg, for ansigtshalvdelene, der fik henholdsvis gelen og vehiklen.

**Figur 1**



**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absoption

Et farmakokinetisk studie blev udført med gel med adapalen/benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g hos 26 voksne og unge patienter (i alderen 12 til 33 år) med svær acne vulgaris. Patienterne blev behandlet med påføring én gang daglig på alle potentielt berørte områder i løbet af en 4-ugers periode med, i gennemsnit, 2,3 gram/dag (range: 1,6‑3,1 gram/dag) gel med adapalen/benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % påført som et tyndt lag i ansigtet, skuldre, øvre bryst og øvre ryg. Efter 4 ugers behandling havde 16 patienter (62%) kvantificerbare plasmakoncentrationer af adapalen over grænsen for kvantifikation (LOQ af 0,1 ng/ml), med en gennemsnitlig Cmax på 0,16 ± 0,08 ng/ml og en gennemsnitlig AUC0‑24t af 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. Den mest eksponerede patient havde adapalen‑værdier, Cmax og AUC0‑24t, på henholdsvis 0,35 ng/ml og 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetiske studier udført med både gel med adapalen/benzoylperoxid (1 mg/g + 25 mg/g og 3 mg/g + 25 mg/g) har evidens for, at den transdermale absorption af adapalen ikke påvirkes af benzoylperoxid.

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.

Miljørisikovurdering (Environmental Risk Assessment, ERA):

Miljørisikovurderinger har vist, at adapalen har potentiale til at være meget persistent, og toksisk over for miljøet (se pkt. 6.6).

Miljørisikovurderinger har vist, at adapalen kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

**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 15 g.

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)**

73521

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-