

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm 1 mg/g + 25 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää:

Adapaleenia 1 mg (0,1 %)

Bentsoyyliperoksidia 25 mg (2,5 %)

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Propyleeniglykoli (E1520; 40 mg/g)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai hyvin haalean keltainen läpinäkymätön geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aknen (acne vulgaris) paikallishoitoon, kun siihen liittyy komedoja, papuloita ja pustuloita.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, nuorille ja 9-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmistetta levitetään puhtaalle ja kuivalle iholle koko aknealueelle kerran päivässä illalla. Geeliä levitetään sormenpäillä ohueksi kalvoksi välttämällä silmiä ja huulia (ks. kohta 4.4).

Jos ärsytystä ilmenee, potilasta tulee neuvoa käyttämään ei-komedogeenisiä kosteusvoiteita, käyttämään lääkettä harvemmin (esim. joka toinen päivä), keskeyttämään hoito väliaikaisesti tai lopettamaan hoito kokonaan.

Lääkärin tulee päättää hoidon kesto klinisen tilan perusteella.

Adapaleeni/bentsoyyliperoksidin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu alle 9-vuotiailla lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Raskautta suunnittelevat naiset (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmistetta ei tule levittää vaurioituneelle iholle, joka on joko rikkoutunut (haavat tai hiertymät), jossa on ihottumaa

tai joka on palanut auringossa.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmistetta ei saa joutua silmiin, suuhun, sieraimiin tai limakalvoille. Jos tuotetta joutuu silmään, silmä on pestävä välittömästi lämpimällä vedellä.

Tämä lääke sisältää 40 mg propyleeniglykolia (E1520) per gramma, mikä vastaa 4,0 painoprosenttia.

Jos ilmenee reaktio, joka viittaa herkkyyteen mille tahansa valmisteen aineelle, Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteen käyttö on lopetettava.

Liiallista altistumista auringonvalolle tai UV-säteilylle tulee välttää.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ei saa joutua kosketuksiin värillisten materiaalien kanssa, kuten esimerkiksi hiusten tai värjäytyjen kankaiden kanssa, koska se saattaa valkaista niitä ja poistaa niistä väriä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aikaisemman kokemuksen mukaan adapaleenilla ja bentsoyyliperoksidilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden, mahdollisesti iholle annettavien ja samanaikaisesti Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteen kanssa käytettävien lääkevalmisteiden kanssa. Muita retinoideja tai bentsoyyliperoksidia tai näiden kanssa samalla tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita ei kuitenkaan tule käyttää samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos käytetään deskvamoivia, ärsyttäviä tai kuivattavia kosmeettisia aineita, sillä ne voivat lisätä ärsytystä Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteen kanssa käytettynä.

Adapaleenin imeytyminen ihmisen ihon läpi on vähäistä (ks. kohta 5.2), jonka vuoksi yhteisvaikutukset systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä ja lääkeaine metaboloituu kokonaan bentsoehapoksi, joka eliminoiduu nopeasti. Tämän vuoksi bentsoehapon mahdollinen yhteisvaikutus systeemisten lääkevalmisteiden kanssa on epätodennäköistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Suun kautta annettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun ulkoisesti annettavia retinoideja käytetään lääkemääräyksen mukaisesti, niiden aiheuttaman systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksittäiset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteen liikkäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Raskaus

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3) raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille.

Adapaleenin ulkoisesta käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai niitä on vain vähän.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla suun kautta annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Kliiniset kokemukset adapaleenin ja bentsoyyliperoksidin paikallisesta annosta raskauden aikana ovat rajalliset.

Jos potilas käyttää valmistetta raskauden aikana tai tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Tutkimuksia adapaleeni/bentsolyyliperoksidin kulkeutumisesta eläimen tai ihmisen maitoon iholle annon jälkeen ei ole tehty.

Vaikutuksia rintalapseen ei odoteta esiintyvän, koska imettävän naisen systeeminen altistus adapaleeni/bentsolyyliperoksidille on mitätön. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Jotta lapsi ei joutuisi kosketuksiin Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteen kanssa, sen levittämistä rintakehän alueelle tulee välttää.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyystutkimuksia ei tehty adapaleeni/bentsolyyliperoksidilla.

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu mitään adapaleenin tai bentsolyyliperoksidin vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia antokohdassa:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Silmät	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Silmäluomien turvotus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Anafylaktinen reaktio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Ahtauden tunne kurkussa, hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Kuiva iho, ärsytysihottuma, ihoärsytys, ihon polttelu, punoitus, ihon kuoriutuminen (hilseily)
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Kutina, auringonpoltama
	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*	Allerginen kosketusihottuma, kasvojen turvotus, ihon kipu (ihon pistely), rakkulat, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio ja hypopigmentaatio), nokkosihottuma, antokohdan palovamma**

* Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

** Useimmat "antokohdan palovammat" olivat pinnallisia palovammoja, mutta on ilmoitettu tapauksia, joissa reaktiona on ollut toisen asteen palovamma tai vaikea palovamma.

Jos ihoärsytystä ilmenee Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteen levittämisen jälkeen, se on yleensä lievää tai kohtalaista, ja paikalliset siedettävyysermit ja -oireet (punoitus, kuivuus, hilseily, polttelu ja ihon kipu (ihon pistely)) ovat pahimmillaan ensimmäisen viikon aikana ja sitten lievenevät itsestään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi vain kerran päivässä iholle.

Jos valmistetta niellään vahingossa, on suoritettava sopivat oireenmukaiset toimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet, aknen ulkoiseen hoitoon käytettävät D10AD Retinoidit , ATC-koodi: D10AD53

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm-valmisteessa on kaksi vaikuttavaa ainetta, joilla on erilaiset mutta toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit.

Adapaleeni:

Adapaleeni on kemiallisesti stabiili naftoiinihapon johdannainen, jolla on retinoidien kaltainen vaikutus. Biokemialliset ja farmakologiset profiilitutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni vaikuttaa aknen (acne vulgaris) patogeenisiin: Se moduloi voimakkaasti solujen erilaistumista ja keratinisaatiota, ja sillä on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Adapaleeni sitoutuu spesifisiin retinoiinihapon tumareseptoreihin. Tämänhetkiset tiedot viittaavat siihen, että ulkoisesti käytetty adapaleeni normalisoi follikkeliepitelisolujen erilaistumista, mikä vähentää mikrokomedojen muodostumista. Adapaleeni estää ihmisen polymorfonukleaaristen leukosyyttien kemotaktisia (suunnattuja) ja kemokineettisiä (satunnaisia) vasteita *in vitro* -tutkimusmalleissa. Se estää myös arakidonihapon metaboloitumista tulehdusvälittäjäaineiksi. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni estää AP-1-transkriptiotekijöitä ja Tollin kaltaisen reseptori 2:n ilmentymistä. Tämä viittaa siihen, että adapaleeni vähentää aknen soluvälitteistä tulehduskomponenttia.

Bentsoyyliperoksidi

Bentsoyyliperoksidin on osoitettu olevan antimikrobinen, ja akneihon karvatupen talirauhasalueella epätavallisesti esiintyvä *P. acnes* on sille erityisen herkkä. Lisäksi bentsoyyliperoksidilla on havaittu eksfoliativisia ja keratolyttisiä vaikutuksia. Bentsoyyliperoksidi on myös sebostaattinen, se ehkäisee akneen liittyvää liiallista talin eritystä.

Adapaleeni/bentsoyyliperoksidin kliininen tehokkuus 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla

Adapaleeni/bentsoyyliperoksidin turvallisuus ja tehokkuus aknen (acne vulgaris) hoidossa arvioitiin kahdessa samantyyppisessä kliinisessä 12 viikon kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa adapaleeni/bentsoyyliperoksidia verrattiin sen yksittäisiin vaikuttaviin komponentteihin, adapaleeniin ja bentsoyyliperoksidin, sekä geelivehikkeliin aknepotilailla annostellen kerran päivässä. Tutkimuksiin 1 ja 2

osallistui yhteensä 2 185 potilasta. Miesten osuus näissä kahdessa tutkimuksessa oli noin 49 % ja naisten osuus 51 %. Potilaat olivat iältään 12-vuotiaita tai sitä vanhempia (keskimääräinen ikä: 18,3 vuotta; vaihteluväli 12 - 50), ja lähtötasolla heillä esiintyi 20 - 50 tulehduksellista leesiota ja 30 - 100 ei-tulehduksellista leesiota. Potilaat käsitelivät kasvot ja muut aknealueet tarpeen mukaan kerran päivässä iltaisin.

Tehokkuuskriteerit olivat:

- (1) Onnistumisprosentti, niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka luokiteltiin 'Parantuneiksi' ja 'Lähes parantuneiksi' viikolla 12 Investigator's Global Assessment -arvioinnin (IGA) perusteella;
- (2) Muutos ja prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolla 12
 - Tulehduksellisten leesioiden määrässä
 - Ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä
 - Leesioiden kokonaismäärässä

Kummankin tutkimuksen tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 1 ja yhdistetyt tulokset taulukossa 2. Adapaleeni/bentsoyyliperoksidi osoittautui molemmissa tutkimuksissa tehokkaammaksi kuin sen yksittäiset vaikuttavat komponentit ja geelivehikkeli. Adapaleeni/bentsoyyliperoksidista saatu nettohyöty (vaikuttava komponentti miinus vehikkeli) oli suurempi kuin yksittäisten komponenttien yhteenlaskettu nettohyöty osoittaen, että näiden aineiden terapeuttiset vaikutukset potentioituvat, kun niitä käytetään kiinteäänannoksena yhdistelmänä. Adapaleenin/bentsoyyliperoksidin varhainen hoitoteho tulehduksellisiin leesioihin hoitoviikolla 1 havaittiin johdonmukaisesti tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2. Ei-tulehdukselliset leesiot (avoimet ja sulkeutuneet komedot) reagoivat hoitoon ensimmäisen ja neljännen hoitoviikon välillä. Hyötyä aknen näppyliihin ei ole osoitettu.

Taulukko 1 Kliininen tehokkuus kahdessa vertailevassa tutkimuksessa

Tutkimus 1				
Tutkimus 1 Viikko 12 LOCF; ITT	Adapaleeni + BPO N = 149	Adapaleeni: N = 148	BPO N = 149	Vehikkeli N = 71
Hoidon onnistuminen (parantunut, lähes parantunut)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Vähene misen mediaani (% vähene minen)				
Tulehduksellisten leesioiden määrässä	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Leesioiden kokonaismäärässä	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Tutkimus 2				
Tutkimus 2 Viikko 12 LOCF; ITT	Adapaleeni + BPO N = 145	Adapaleeni: N = 420	BPO N = 415	Vehikkeli N = 418
Hoidon onnistuminen (parantunut, lähes parantunut)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Vähene misen mediaani (% vähene minen)				
Tulehduksellisten leesioiden määrässä	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Leesioiden kokonaismäärässä	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p < 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Taulukko 2 Kliininen tehokkuus yhdistetyissä vertailevissa tutkimuksissa

	Adapaleeni + BPO N = 564	Adapaleeni: N = 568	BPO N = 564	Geelivehikkeli N = 489
Hoidon onnistuminen (parantunut, lähes parantunut)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Vähene misen mediaani (% vähene minen)				
Tulehduksellisten leesioiden määrässä	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Leesioiden kokonaismäärässä	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Adapaleeni/bentsoyyliperoksidin kliininen teho 9–11-vuotiailla lapsilla

Pediatrisessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin adapaleeni/bentsoyyliperoksidilla kerran päivässä 12 viikon ajan 285 aknea (acne vulgaris) sairastavaa lasta, jotka olivat – 9–11-vuotiaita (53 % oli 11-vuotiaita, 33 % oli 10-vuotiaita ja 14 % oli 9-vuotiaita) ja joilla oli lähtötilanteessa IGA-asteikon 3 (kohtalainen) akne, vähintään 20 mutta korkeintaan 100 leesiota (ei-tulehduksellisia ja/tai tulehduksellisia) kasvoilla (mukaan lukien nenä).

Tutkimuksen mukaan adapaleeni/bentsoyyliperoksidin teho ja turvallisuus tässä nuoremmassa ikäryhmässä olivat samanlaiset kuin muissa keskeisissä tutkimuksissa, joissa 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aknepotilailla osoitettiin merkittävä teho ja hyväksyttävä siedettävyys. Adapaleeni/bentsoyyliperoksidin pitkäkestoinen varhainen hoitoteho geelivehikkeliin verrattuna osoitettiin johdonmukaisesti kaikille leesioille (tulehdukselliset, ei-tulehdukselliset, ja kokonaismäärä) viikosta 1 viikkoon 12 saakka.

Tutkimus 3		
Viikko 12 LOCF; ITT	Adapaleeni + BPO N = 142	Vehikkeligeeli N = 143
Hoidon onnistuminen (parantunut, lähes parantunut)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Vähene misen mediaani (% vähene minen)		
Tulehduksellisten leesioiden määrässä	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Leesioiden kokonaismäärä	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiikka

Adapaleeni/bentsoyyliperoksidilla on samankaltaiset farmakokineettiset (FK) ominaisuudet kuin yksinään annettuna 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä.

30 päivän kliinisessä FK-tutkimuksessa, jossa aknepotilaat saivat joko vakioyhdistelmägeeliä tai vastaavan koostumuksen omaavaa 0,1-prosenttista adapaleenigeeliä maksimiolosuhteissa (levittäen 2 g geeliä päivässä), adapaleeni ei ollut kvantifioitavissa suurimmasta osasta plasmanäytteistä (kvantifiointiraja 0,1 ng/ml). Pienet adapaleenipitoisuudet (C_{max} 0,1 - 0,2 ng/ml) mitattiin kahdesta verinäytteestä, jotka otettiin adapaleeni/bentsoyyliperoksidilla hoidetuilta potilailta, ja kolmesta verinäytteestä, jotka otettiin 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä hoidetuilta potilailta. Suurin vakioyhdistelmägeeliryhmässä saatu adapaleenin AUC_{0-24h} oli 1,99 ng*h/ml.

Nämä tulokset ovat verrannollisia tuloksiin, jotka saatiin aiemmista useilla eri 0,1-prosenttisillä adapaleeniformulaatioilla tehdyistä kliinisistä FK-tutkimuksista, joissa systeeminen adapaleenialtistus oli johdonmukaisesti alhainen.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä. Kun sitä levitetään iholle, se muuttuu kokonaan nopeasti eliminoituvaksi bentsoehapoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, fototoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Adapaleenin lisääntymistoksisuutta koskevat tutkimukset on tehty rotalla ja kanilla suun ja ihon kautta. Teratogeenisuus on osoitettu suurilla systeemisillä altistuksilla (peroraalinen annos vähintään 25 mg/kg/vrk). Pienemmillä altistuksilla (dermaalinen annos 6 mg/kg/vrk) ilmeni muutoksia kylkiluiden tai nikamien määrässä.

Korkeintaan 13 viikkoa kestäneet adapaleeni/bentsoyyliperoksidin paikallista siedettävyyttä koskevat tutkimukset ja toistuvan iholle annostelun toksisuustutkimukset tehtiin rotalla, koiralla ja minisialla, ja niissä havaittiin paikallista ärsytystä ja mahdollista herkistymistä, kuten bentsoyyliperoksidia sisältävältä yhdistelmävalmisteelta voidaan odottaa. Systeeminen altistus adapaleenille vakioyhdistelmävalmisteen toistuvan iholle annon jälkeen on eläimillä hyvin pieni ja johdonmukainen kliinisen farmakokineettisen tiedon kanssa. Bentsoyyliperoksidi muuttuu iholla nopeasti ja kokonaan bentsoehapoksi ja imeytymisen jälkeen se eliminoituu virtsaan ja aiheuttaa vain vähäisen systeemisen altistuksen.

Adapaleenin lisääntymistoksisuutta hedelmällisyyden suhteen tutkittiin rotalla annostellen suun kautta.

Lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen, F1-sukupolven poikasten selviytymiseen, kasvuun ja kehittymiseen vieroitusikästä asti ja myöhempään lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu adapaleenihoidon jälkeen, kun suun kautta annettava annos oli enintään 20 mg/kg/vrk.

Rotalla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa ryhmät altistettiin oraalille bentsoyyliperoksidiannokselle, joka oli enintään 1 000 mg/kg/vrk (5 ml/kg). Tutkimuksissa bentsoyyliperoksidi ei ollut teratogeeninen eikä vaikuttanut lisääntymiskykyyn, kun annos oli enintään 500 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Dokusaattinatrium
Glyseroli (E422)
Poloksameeri
Propyleeniglykoli (E1520)
Akryyliamidi
Natriumakryloylidimetyylitauraatti
Isoheksadekaani
Polysorbaatti 80 (E433)
Sorbitaaniolaatti
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Säilyvyysaika on 6 kuukautta ensimmäisestä avaamiskerrasta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkauksen kuvaus ja sisältö

Valkoinen moniannossäiliö, jossa on ilmaton pumppu ja suojakorkki, valmistettu polypropeenista, pienitiheyksisestä polyeteenistä ja suuritiheyksisestä polyeteenistä.

Pakkauskoot: 30 g, 45 g ja 60 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40618

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

Adapalen 1 mg (0,1 %)

Benzoylperoxid 25 mg (2,5 %)

Hjälpämne med känd effekt: Propylenglykol (E1520, 40 mg/g)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

En vit till mycket blekt gul ogenomskinlig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan behandling av *Acne vulgaris* när komedoner, papler och pustler förekommer. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska appliceras en gång dagligen på kvällen på hela de akneangripna områdena på hud som är ren och torr. Ett tunt lager gel ska appliceras med fingertopparna, och ögon och läppar ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Om irritation uppstår bör patienten uppmanas att applicera ett icke-komedogen fuktkräm, använda läkemedlet mindre ofta (t.ex. varannan dag), tillfälligt avbryta behandlingen eller avbryta behandlingen helt.

Läkaren ska bestämma behandlingens längden utifrån det kliniska tillståndet.

Säkerhet och effekt för adapalen/benzoylperoxid har inte studerats för barn i åldern 9 år och yngre.

4.3 Kontraindikationer

- Gravitet (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor som planerar en gravitet (se avsnitt 4.6).
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska inte appliceras på skadad hud, varken på öppna sår (skärsår eller skrapår), eksem eller solsveda.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om produkten kommer in i ögat ska det omedelbart sköljas med varmt vatten.

Detta läkemedel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520) i varje gram, vilket motsvarar 4,0 viktprocent.

Om en reaktion inträffar som tyder på överkänslighet mot någon komponent i formuleringen ska användningen av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm avbrytas.

Överdriven exponering för solljus eller ultraviolett strålning ska undvikas.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm ska inte komma i kontakt med något färgat material, inklusive hår och färgade tyger, eftersom detta kan leda till blekning och missfärgning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Från tidigare erfarenhet av adapalen och bensoylperoxid finns det inga kända interaktioner med andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm. Andra retinoider eller bensoylperoxid eller läkemedel med liknande verknings sätt ska emellertid inte användas samtidigt. Försiktighet ska iakttas om kosmetika med deskvamativ, irriterande eller uttorkande verkan används eftersom sådan kan ha additiv irriterande verkan med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm.

Absorptionen av adapalen genom huden på människa är låg (se avsnitt 5.2) och därför är interaktion med systemiska läkemedel osannolik.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid i huden är låg och läkemedelssubstansen metaboliseras fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras. Därför är risken för interaktion mellan bensoesyra och systemiska läkemedel osannolik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Peroralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Topiskt administrerade retinoider som används enligt forskrivningsinformationen antas normalt resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal hudabsorption. Det kan dock finnas enskilda faktorer (t.ex. skadad hudbarriär eller överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) under graviditet och för kvinnor som planerar en graviditet.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av adapalen topiskt på gravida kvinnor.

Djurstudier via den perorala administreringsvägen har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) vid hög systemisk exponering.

Den kliniska erfarenheten av lokalt applicerat adapalen och bensoylperoxid under graviditet är begränsad.

Om läkemedlet används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan hon använder läkemedlet, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Ingen studie på mjölköverföring från djur eller människa efter kutan applicering av adapalen/bensoylperoxid har utförts.

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemiska exponering hos den ammande kvinnan av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är försumbar. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan användas under amning.

För att undvika att spädbarnet kontaktp exponeras ska patienten inte applicera Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm på bröstet när läkemedlet används under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har utförts med adapalen/bensoylperoxid.

Inga effekter av adapalen eller bensoylperoxid på fertiliteten har emellertid påvisats hos råttor i reproduktionsstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan orsaka följande biverkningar på appliceringsstället:

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Ögon	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Ögonlocksödem
Immunsystemsjukdomar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Anafylaktisk reaktion
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Trånghetskänsla i halsen, dyspné
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Torr hud, irritativ kontaktdermatit, hudirritation, sveda, erytem, hudexfoliering (fjällning)
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Klåda, solsveda
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*	Allergisk kontaktdermatit, ansiktssvullnad, smärta i huden (stickande smärta), blåsor (vesiklar), hudmissfärgning (hyperpigmentering och hypopigmentering), urtikaria, brännskada på appliceringsstället**

*Övervakningsdata efter utsläppandet på marknaden.

**De flesta fallen av ”brännskada på appliceringsstället” var ytliga brännskador, men fall av andra gradens brännskada eller allvarliga brännskador har rapporterats.

Om hudirritation uppträder efter applicering av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är intensiteten i allmänhet mild eller måttlig, med lokala tolerabilitetsstecken och -symtom (erytem, torrhet, fjällning, sveda och smärta i huden (stickande smärta)) som är som värst under den första veckan och 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 via

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är endast avsett för kutan användning en gång dagligen. Vid oavsiktligt intag ska lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, D10AD Retinoider för utvärtes behandling mot akne, ATC-kod: D10AD53

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm är en kombination med två aktiva substanser som verkar genom olika, men kompletterande, verkningsmekanismer.

Adapalen

Adapalen är ett kemiskt stabilt naftosyraderivat med retinoidliknande aktivitet. Biokemiska och farmakologiska profilstudier har visat att adapalen verkar i patogenin för *acne vulgaris*: det är en potent modulator av celldifferentieringen och keratiniseringen och har antiinflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinsyrareceptorer. De senaste rönen tyder på att topiskt adapalen normaliserar differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i nedsatt mikrokomedonbildning. Adapalen hämmar de kemotaktiska (riktade) och kemokinetiska (slumpmässiga) svaren hos humana polymorfonukleära leukocyter i *in vitro*-analysmodeller. Adapalen hämmar även metabolismen av arakidonsyra till inflammatoriska mediatorer. *In vitro*-studier har påvisat hämning av AP-1-faktorerna och hämning av uttrycket av toll-liknande receptor 2. Denna profil tyder på att den cellmedierade inflammatoriska komponenten i akne reduceras av adapalen.

Benzoylperoxid

Benzoylperoxid har visat sig ha antimikrobiell aktivitet, särskilt mot *P. acnes*, som förekommer på ett normalt sätt i de akneangripna hårstråtalgcörtlarna. Dessutom har benzoylperoxid uppvisat exfoliativa och keratolytiska aktiviteter. Benzoylperoxid är också sebstatiskt, vilket motverkar den överdrivna talgproduktionen som är förknippad med akne.

Klinisk effekt av adapalen/benzoylperoxid hos patienter på 12 år och uppåt

Säkerheten och effekten för adapalen/benzoylperoxid som appliceras en gång dagligen för behandling av *acne vulgaris* har bedömts i två 12 veckor långa, kontrollerade kliniska multicenterstudier av liknande design där adapalen/benzoylperoxid jämfördes med dess enskilda aktiva komponenter, adapalen och benzoylperoxid, och med gelbäraren på patienter med akne. Totalt registrerades 2 185 patienter till studie 1 och studie 2. Fördelningen av patienterna i de två studierna var cirka 49 % män och 51 % kvinnor, 12 år eller äldre (medelålder: 18,3 år, intervall 12–50), med 20 till 50 inflammatoriska lesioner och 30 till 100 icke-inflammatoriska lesioner vid baslinjen. Patienterna behandlade ansiktet och andra akneangripna områden efter behov en gång dagligen på kvällen.

Effektkriterierna var

- (3) grad av lyckat resultat, procentandel patienter som blev ”fria” eller ”nästan fria” från akne vecka 12 baserat på prövarens övergripande bedömning (Investigator’s Global Assessment, IGA)
- (4) förändring och procentuell förändring från baslinjen vecka 12 av
 - antal inflammatoriska lesioner
 - antal icke-inflammatoriska lesioner
 - totalt antal lesioner.

Effektresultatet för varje studie anges i tabell 1 och de kombinerade resultaten anges i tabell 2. Adapalen/bensoylperoxid visade sig vara effektivare jämfört med dess monader och gelbärare i båda studierna. Sammantaget var den gynnsamma nettoeffekten (aktiv substans minus bärare) med adapalen/bensoylperoxid större än summan av nettofördelarna med de enskilda komponenterna, vilket indikerar en potentiering av substansernas terapeutiska aktiviteter när de används i en fastdoskombination. En tidig behandlingseffekt av adapalen/bensoylperoxid observerades konsekvent i studie 1 och studie 2 avseende inflammatoriska lesioner behandlingsvecka 1. Icke-inflammatoriska lesioner (öppna och slutna komedoner) svarade märkbart på behandlingen mellan den första och den fjärde behandlingsveckan. Nyttan på noduli vid akne har inte fastställts.

Tabell 1 Klinisk effekt i två jämförande prövningar

Studie 1				
Studie 1 Vecka 12 LOCF, ITT	Adapalen + BPO N = 149	Adapalen N = 148	BPO N = 149	Bärare N = 71
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Medianminskning (minskning i %) 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 + BPO N = 145	Adapalen N = 420	BPO N = 415	Bärare N = 418
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Medianminskning (minskning i %) 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 prövningar

	Adapalen + BPO N = 564	Adapalen N = 568	BPO N = 564	Gelbärare N = 489
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Medianminskning (minskning i %) 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 på 9–11 år

Under en pediatrik klinisk prövning behandlades 285 barn i åldrarna 9–11 år (53 % av försökspersonerna var 11 år, 33 % var 10 år och 14 % var 9 år) med acne vulgaris med adapalen/bensoylperoxid en gång dagligen i 12 veckor. Deras poäng på IGA-skalan var 3 (måttlig) och minst 20, men inte fler än 100, lesioner totalt (icke-inflammatoriska eller inflammatoriska) i ansiktet (inklusive på näsan) vid baslinjen.

I studien dras slutsatsen att effekt- och säkerhetsprofilerna för adapalen/bensoylperoxid vid behandling av ansiktsakne för denna specifika yngre åldersgrupp överensstämmer med resultaten av andra pivotala studier på patienter 12 år och äldre med acne vulgaris som visar signifikant effekt med acceptabel tolerabilitet. En ihållande tidig behandlingseffekt av adapalen/bensoylperoxid jämfört med gelbäraren observerades konsekvent för alla lesioner (inflammatoriska, icke-inflammatoriska och totalt antal) vecka 1 och fortgick till vecka 12.

Studie 3		
Vecka 12 LOCF, ITT	Adapalen + BPO N = 142	Gelbärare N = 143
Behandlingsresultat (helt fri eller nästan helt fri från akne)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Medianminskning (minskning i %) 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/bensoylperoxid liknar den farmakokinetiska profilen för gel med 0,1 % adapalen enbart.

I en 30 dagar lång klinisk farmakokinetisk studie på patienter med akne som fick använda gelen med den fasta kombinationen eller en 0,1 % adapalen-matchad formulering under maximerade förhållanden (med applicering av 2 g gel per dag) var inte adapalen kvantifierbar i majoriteten av plasmaproverna (kvantifieringsgräns: 0,1 ng/ml). Låga halter av adapalen (C_{max} mellan 0,1 och 0,2 ng/ml) uppmättes i två blodprover från patienter som hade behandlats med adapalen/bensoylperoxid och i tre prover från patienter som hade behandlats med gel med 0,1 % adapalen. Högsta AUC_{0-24h} för adapalen som fastställdes för gruppen med fast kombination var 1,99 ng*h/ml.

Detta resultat är jämförbart med resultaten av tidigare kliniska farmakokinetiska studier på olika adapalen 0,1 %-formuleringar, där den systemiska exponeringen för adapalen genomgående var låg.

Den perkutana penetrationen av bensoylperoxid är låg. Vid applicering på huden konverteras det fullständigt till bensoesyra som snabbt elimineras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fototoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människor.

Reproduktionstoxikologiska studier på adapalen via de orala och dermala administreringsvägarna har utförts på rått och kanin. En teratogen effekt har påvisats vid hög systemisk exponering (perorala doser från 25 mg/kg/dag). Vid lägre exponering (en dermal dos på 6 mg/kg/dag) sågs förändringar i antalet revben eller kotor.

Djurstudier avseende adapalen/bensoylperoxid som har utförts är studier av lokal tolerans och studier av allmäntoxicitet vid dermal applicering på råtta, hund och minigris i upp till 13 veckor. Lokal irritation och potential för sensibilisering påvisades, vilket är att vänta med en kombination som innehåller bensoylperoxid. Den systemiska exponeringen för adapalen efter upprepad dermal applicering av den fasta kombinationen på djur är mycket låg, vilket överensstämmer med kliniska farmakokinetiska data. Bensoylperoxid konverteras snabbt och fullständigt till bensoesyra i huden och elimineras efter absorptionen i urinen, med begränsad systemisk exponering.

Adapalens reproduktionstoxicitet har testats avseende fertilitet via den perorala administreringsvägen på råtta.

Det förelåg inga negativa effekter på fortplantningsförmågan, fertiliteten, F1-kullens överlevnad, tillväxten, utvecklingen till avvänjningen eller efterföljande reproduktionsförmåga efter behandling med adapalen peroralt i doser på upp till 20 mg/kg/dag.

En studie av reproduktions- och utvecklingstoxicitet på råttor som exponerades för perorala doser av bensoylperoxid på upp till 1 000 mg/kg/dag (5 ml/kg) visade att bensoylperoxid inte inducerade teratogenicitet eller effekter på fortplantningsfunktionen vid doser på upp till 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glycerol (E422)
Poloxamer
Propylenglykol (E1520)
Akrylamid
Natriumakryloyldimetyltaurat
Isohexadekan
Polysorbat 80 (E433)
Sorbitanoleat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Hållbarheten är 6 månader efter det första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Vit flerdosbehållare med luftfri pump och skyddslock av polypropen, lågdensitetspolyeten och högdensitetspolyeten.

Förpackningsstorlekar: 30 g, 45 g och 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40618

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.07.2023