

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Effezel 1 mg/g + 25 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

Adapaleen 1 mg (0,1% w/w)

Waterhoudend benzoylperoxide, overeenkomend met 25 mg (2,5% w/w) watervrij benzoylperoxide.

Hulpstof met bekend effect:

Propyleenglycol (E1520) 40 mg/g (4.0%).

Polysorbaat 80 (E433) ≤4 mg/g.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een witte tot zeer lichtgele, ondoorzichtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Cutane behandeling van *Acne vulgaris* wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn (zie ook rubriek 5.1).

Effezel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 9 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Effezel dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangedane zones, op een schone en droge huid. Een dunne laag gel dient te worden aangebracht met de vingertoppen, waarbij contact met ogen en lippen vermeden moet worden (zie rubriek 4.4).

Indien er irritatie optreedt, moet de patiënt onmiddellijk geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (bijvoorbeeld om de twee dagen), het gebruik tijdelijk stop te zetten of de behandeling volledig te staken.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts op basis van de klinische toestand. De eerste tekenen van klinische verbetering treden gewoonlijk op na 1 tot 4 weken behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van Effezel zijn niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 9 jaar.

4.3. Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effezel Gel mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), ofwel op zonverbrande huid ofwel op eczemateuze huid.

Effezel mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvliezen. Als het product toch in het oog terechtkomt, spoel dan onmiddellijk met warm water.

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram, overeenkomend met 4% m/m.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80 (E433), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Indien overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen wordt vermoed, dient het gebruik van Effezel gestaakt worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of UV-straling moet vermeden worden.

Effezel mag niet in contact komen met gekleurd materiaal inclusief haar en gekleurde stoffen, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Uit de klinische ervaring met adapaleen en benzoylperoxide is gebleken dat er geen interacties met andere cutane geneesmiddelen bekend zijn bij gelijktijdig gebruik met Effezel.

Nochtans moet gelijktijdig gebruik van andere retinoïden, benzoylperoxide of andere geneesmiddelen met een vergelijkbare werking vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cosmetica met desquamerende werking, irriterend of uitdrogend effect, aangezien Effezel het irriterende effect van deze cosmetica kan verergeren.

Gezien de lage absorptiegraad van adapaleen door de menselijke huid is de kans op interactie met systemische medicatie onwaarschijnlijk (zie ook rubriek 5.2).

De percutane penetratie van benzoylperoxide door de huid is laag en de werkzame stof wordt volledig gemetaboliseerd tot benzoëzuur, dat snel geëlimineerd wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met orale geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topische retinoïden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er kunnen individuele factoren zijn (zoals een beschadigde huid, overmatig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Effezel is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden.

Er bestaan geen of beperkte gegevens over het topicaal gebruik van adapalene bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge systemische blootstelling na orale toediening (zie rubriek 5.3).

De klinische ervaring met lokale toepassing van adapaleen en benzoylperoxide tijdens de zwangerschap is beperkt.

Als dit middel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of adapaleen/benzoylperoxide of de metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Effezel verwaarloosbaar is. Effezel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Effezel dient niet in contact te komen met de baby, behandeling op de borst dient vermeden te worden gedurende de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen humane vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met Effezel gel.

Nochtans werden er geen effecten van adapalene of benzoylperoxide gezien bij ratten in studies waar de reproductiviteit werd onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Effezel kan de volgende bijwerkingen ter hoogte van de behandelingsplaats veroorzaken.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Ooglidoedeem
Immuunsysteem	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Anafylactische reactie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Dichtgeknepen keel, dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel, erytheem, Huidexfoliatie (schilfering)
	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Jeuk, zonnebrand
	Niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)*	Allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (stekende pijn), blaren (blaasjes). Huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**

* Post marketing surveillance data

**De meeste gevallen van “brandwond op de toedieningsplaats” waren oppervlakkige brandwonden, maar gevallen van een tweedegraads brandwond of ernstige brandwonden zijn gemeld.

Indien na toepassing van Effezel huidirritatie optreedt, zijn de tekenen van intolerantie (erytheem, droge huid, huidafschilfering, branderig gevoel en pijnlijke huid (stekende pijn)) in het algemeen van milde tot matige intensiteit met een piek tijdens de eerste week en die dan vervolgens spontaan afneemt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Effezel is enkel bestemd voor eenmaal daags cutaan gebruik.

In geval van inslikken, dienen er gepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acnegenesmiddel voor topisch gebruik.
D10AD Retinoïden voor topicaal gebruik bij acne; ATC-code: ATC: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Effezel combineert twee actieve bestanddelen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben.

- **Adapaleen:** Adapaleen is een chemisch, stabiel derivaat van naftoëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielstudies tonen aan dat adapaleen werkt op de pathologie van *Acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en adapaleen beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire retinoïnezuurreceptoren. Huidige resultaat wijst erop dat adapaleen aangebracht op de huid de differentiatie van folliculaire epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van micro-comedonen. Adapaleen inhibeert de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten in *in vitro* modellen, bovendien verhindert adapaleen het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro* studies hebben de inhibitie van AP-1 factoren en van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne gewijzigd kan worden door adapaleen.
- **Benzoylperoxide:** Benzoylperoxide heeft een antimicrobiële werking, in het bijzonder tegen *Cutibacterium. acnes*, welke overmatig aanwezig is in de door acne aangedane haartalgfollikel. Het werkingsmechanisme van benzoylperoxide werd verklaard door de hoge lipofiele activiteit, waardoor het doorheen de epidermis penetreert in de bacteriële membranen en de celmembranen van keratinocyten van de haartalgfollikels. Benzoylperoxide wordt erkend als een effectief breedspectrum antimicrobieel middel voor de behandeling van acne vulgaris. Er werd aangetoond dat het bactericide effect ontstaat door het genereren van vrije radicalen die proteïnen en andere essentiële cellulaire bestanddelen in de wand van de bacteriën oxideren. De minimaal remmende concentratie van benzoylperoxide is bactericide en de doeltreffendheid werd aangetoond bij antibioticagevoelige en antibioticaresistente *C. acnes* stammen. Bijkomend beschikt benzoylperoxide over exfoliatieve en keratolytische eigenschappen.

Klinische werkzaamheid van Effezel in patiënten vanaf 12 jaar:

De veiligheid en werkzaamheid van Effezel éénmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in twee 12-weeken durende multicentrische, gecontroleerde klinische studies elk met een vergelijkbare opzet, waarbij Effezel vergeleken wordt met zijn individuele actieve componenten; adapaleen en benzoylperoxide en met de vehikel gel bij acnepatiënten. In totaal werden in studie 1 en 2, 2185 patiënten opgenomen. De verdeling van de patiënten in de twee studies was als volgt: ongeveer 49% mannen en 51% vrouwen, 12 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd van 18,3 jaar; range 12 – 50 jaar), en met 20 tot 50 inflammatoire laesies en 30 tot 100 niet- inflammatoire laesies bij baseline. De patiënten behandelden hun gelaat en andere door acne aangedane zones 1x/dag 's avonds.

De criteria voor werkzaamheid zijn:

- (1) Succespercentage, percentage van patiënten met uitgangswaarde 'laesievrij' en 'bijna laesievrij' in week 12 gebaseerd op de "Investigator's Global Assessment (IGA)";
- (2) Verandering en procentuele verandering vanaf baseline in week 12 in
 - Aantal inflammatoire laesies
 - Aantal niet-inflammatoire laesies
 - Totaal aantal laesies

De resultaten betreffende de werkzaamheid worden weergegeven voor elke studie in tabel 1 en de gecombineerde resultaten in tabel 2. Er werd in beide studies aangetoond dat Effezel doeltreffender is dan de individuele actieve componenten en dan het vehikel. Het netto voordeel

(actief bestanddeel min vehikel) van Effezel was groter dan de som van de netto voordelen van de individuele componenten, wat wijst op een versterking van de therapeutische werking van deze stoffen wanneer ze in een vaste dosiscombinatie worden gebruikt. Zowel in studie 1 als in studie 2 werd consistent een snel effect van Effezel waargenomen voor de inflammatoire laesies op week 1. Het effect op de niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen) was duidelijk tussen de eerste en vierde week van de behandeling. Het voordeel op nodulen bij acne werd niet vastgesteld.

Tabel 1 Klinische werkzaamheid in twee vergelijkende studies

Studie 1				
Studie 1 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BP O N=149	Adapaleen N=148	BPO N=149	Vehikel gel N=71
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire laesies	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Totaal aantal laesies	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 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BP O N=415	Adapaleen N=420	BPO N=415	Vehikel gel N=418
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire laesies	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Totaal aantal laesies	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

Tabel 2 Klinische werkzaamheid in gecombineerde vergelijkende studies

	Adapaleen+BPO N=564	Adapaleen N=568	BPO N=564	Vehikel gel N=489
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Aantal niet-inflammatoie laesies	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Totaal aantal laesies	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinische werkzaamheid van Effezel in kinderen van 9 tot 11 jaar

Gedurende een pediatrie klinische studie, werden 285 kinderen met acne vulgaris, leeftijd 9 – 11 jaar (53% van de onderzochten was 11 jaar, 33% was 10 jaar en 14% was 9 jaar) met een score van 3 (matig) op de IGA schaal en een minimum van 20, maar niet meer dan 100 laesies in totaal (niet-inflammatoir en/of inflammatoir) op het gezicht (inclusief de neus) bij baseline, behandeld met Effezel gel 1 maal daags gedurende 12 weken.

De studie concludeert dat de werkzaamheid en veiligheidsprofielen van Effezel gel bij de behandeling van gezichtsacne in deze specifieke jongere leeftijdsgroep consistent zijn met de resultaten van andere cruciale studies in personen met acne vulgaris vanaf 12 jaar, die significante werkzaamheid aantonen met een acceptabele tolerantie.

Een aanhoudend vroeg behandelingseffect van Effezel gel vergeleken met de gel vehikel werd consequent vastgesteld voor alle laesies (inflammatoir, niet-inflammatoir, en totaal) op week 1 en aanhoudend tot week 12.

Studie 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=142	Vehikel gel N=143
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediaan Reductie (% Reductie) in		
Aantal inflammatoire laesies	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Aantal niet-inflammatoie laesies	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Totaal aantal laesies	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische (FK) eigenschappen van Effezel zijn vergelijkbaar met het FK profiel van adapaleen 0.1% gel alleen.

In een klinische FK-studie van 30 dagen met acnepatiënten die behandeld werden met de vaste-combinatiegel of met een fomule van adapaleen 0,1% in gelijke formulering en onder gemaximaliseerde omstandigheden (toepassing van 2 g gel per dag), was adapaleen niet kwantificeerbaar in de meeste plasmamonsters (kwantificeringsgrens 0,1 ng/ml). In twee bloedmonsters van proefpersonen die met Effezel werden behandeld en in drie bloedmonsters van proefpersonen die met adapaleen 0,1% gel werden behandeld werden lage gehalten aan

adapaleen (C_{max} tussen 0,1 en 0,2 ng/ml) gemeten. De hoogste adapaleen AUC_{0-24h} bepaald in de vaste-combinatiegroep bedroeg 1.99 ng.h/ml.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van de vorige klinische FK-studies met verschillende adapaleen 0,1% formuleringen, die constant lage systemische blootstelling aan adapaleen aantoonde.

De percutane penetratie van benzoylperoxide is gering, wanneer deze op de huid werd aangebracht.

Eliminatie

Benzoylperoxide wordt volledig omgezet in benzoëzuur dat snel wordt geëlimineerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit of carcinogeniciteit.

Studies naar reproductietoxiciteit na orale en dermale toediening van adapaleen werd uitgevoerd bij ratten en konijnen. Bij hoge systemische blootstelling werd een teratogeen effect vastgesteld (orale doseringen van 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werd een afwijkend aantal ribben of wervels waargenomen.

Dierstudies uitgevoerd met Effezel bestaan uit lokale tolerantiestudies en toxiciteitsstudies bij herhaalde dermale doses op ratten, honden en dwergvarkentjes (tot 13 weken) waarbij lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie werden aangetoond, zoals verwacht voor een combinatiepreparaat met benzoylperoxide. Systemische blootstelling aan adapaleen na herhaalde dermale toepassing van de vaste combinatie bij dieren is erg laag en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens. Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet in benzoëzuur, en na absorptie via de urine uitgescheiden. De systemische blootstelling is gering.

De reproductieve toxiciteit van adapalene werd getest via de orale weg bij ratten voor vruchtbaarheid.

Er waren geen nadelige effecten op de reproductieve prestatie en vruchtbaarheid, F1 nakomelingen, groei en ontwikkeling van de zuigeling, en de daaropvolgende reproductieve prestatie na de behandeling met oraal adapalene bij doseringen tot 20 mg/kg/dag.

Een toxiciteitsstudie naar reproductie en ontwikkeling die werd uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan orale doseringen benzoylperoxide tot 1000 mg/kg/dag (5 mL/kg) toonde aan dat benzoylperoxide geen teratogeniciteit induceerde noch effecten had op de reproductieve functies bij doseringen tot 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumdocusaat
Glycerol

Poloxameer
Propyleenglycol (E1520)
Simulgel 600PHA (copolymeer van acrylamide en van natriumacryloyldimethyltauraat, isohehexadecaan, polysorbaat 80 (E433), sorbitanoleaat)
Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.
Effezel blijft stabiel voor ten minste 6 maanden na eerste opening.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Effezel wordt bewaard in twee soorten verpakking:

Tube:

Witte plastic tubes van 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g en 90 g bestaande uit een high density polyethyleen (HDPE) kern met een HDPE bovenkant, afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

Multidoseringscontainer met pomp:

Witte multidoseringscontainer met pomp en klikdop van 15 g, 30 g, 45 g en 60 g in polypropyleen, low density polyethyleen (LDPE) en HDPE.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120233

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 4.8: 17 oktober 2024.