

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Effezel Forte 3 mg/g + 25 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram gel bevat:

Adapaleen 3 mg (0,3%)

Benzoylperoxide 25 mg (2,5%)

Hulpstof met bekend effect:

Propyleenglycol (E1520) 40 mg (4,0%)

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

Effezel Forte is aangewezen voor de cutane behandeling van *Acne vulgaris* wanneer comedonen, verscheidene papels en pustels aanwezig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Effezel Forte dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangetaste gedeelten van het gezicht en de romp op een gereinigde en droge huid.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts en is gebaseerd op de algemene klinische toestand en de therapeutische respons op de behandeling. De eerste tekenen van klinische verbetering treden gewoonlijk op na 1 tot 4 weken behandeling. Indien er geen verbetering wordt waargenomen na 4-8 weken behandeling, moet het voordeel van het verderzetten van de behandeling opnieuw worden overwogen.

Er is een lagere dosering van Effezel beschikbaar (Effezel 1 mg/g + 25 mg/g gel) en deze concentratie moet overwogen worden bij patiënten met matige *acne vulgaris* (zie rubriek 5.1).

Indien vele papulopustels voorkomen over het volledige gezicht, werd een meer uitgesproken klinisch voordeel gezien bij patiënten die behandeld werden met Effezel Forte in vergelijking met de referentiebehandeling (Effezel 1 mg/g + 25 mg/g gel). De arts heeft de keuze tussen de twee concentraties op basis van de klinische toestand van de patiënt en de ernst van de aandoening.

Bijzondere populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Effezel Forte bij geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder is nog niet vastgesteld.

Nier- en leverinsufficiëntie

Effeze Forte werd niet bestudeerd bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Effeze Forte werd niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Enkel voor cutaan gebruik.

Breng eenmaal per dag een dunne laag Effeze Forte aan op de aangetaste gedeelten van het gezicht en/of de romp na het wassen. Gebruik een kleine hoeveelheid (ter grootte van een erwt) voor elk gedeelte van het gezicht (bv. het voorhoofd, de kin, elke wang), waarbij contact met de ogen en de lippen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Er moet aan de patiënten aanbevolen worden om hun handen te wassen na het aanbrengen van het geneesmiddel.

Cosmetica kan gebruikt worden nadat het product gedroogd is.

Indien er irritatie optreedt, moet de patiënt onmiddellijk geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (bv. om de andere dag) of de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten.

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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effeze Forte gel mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), ofwel op zonverbrande huid ofwel op eczematuze huid.

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

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram, overeenkomend met 4% w/w, het kan huidirritatie veroorzaken.

De werkzaamheid en veiligheid van Effeze Forte werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige nodulaire of diepe nodulocystische acne. Aangezien patiënten met ernstige nodulaire/nodulocystische acne een verhoogd risico lopen op permanente littekenvorming als gevolg van acneletsels, wordt het gebruik van Effeze Forte niet aanbevolen bij deze patiënten als gevolg van het risico op onvoldoende therapeutische respons.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Effezel Forte.

Uit de voorgaande ervaring met adapaleen en benzoylperoxide is gebleken dat er geen interacties met andere geneesmiddelen voor cutaan gebruik bekend zijn bij het gelijktijdig gebruik met Effezel Forte. Nochtans moet gelijktijdig gebruik van andere retinoïden of benzoylperoxide of andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cosmetica met afschilferende werking, irriterend of uitdrogend effect, aangezien deze een bijkomend irriterend effect kunnen veroorzaken met het geneesmiddel.

De absorptie van adapaleen doorheen de huid is laag (zie rubriek 5.2), daarom is de interactie met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

De penetratie van benzoylperoxide doorheen de huid is beperkt en het bestanddeel in het geneesmiddel wordt volledig gemetaboliseerd in benzoëzuur dat snel geëlimineerd wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale 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 Forte 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 adapaleen bij zwangere vrouwen.

Dierproeven met orale toediening wijzen op reproductieve toxiciteit bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

De klinische ervaring na 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

Er werd geen studie naar de transfer in moedermelk uitgevoerd bij mens of dier na het cutaan gebruik van Effezel Forte. Uit de beschikbare farmacokinetische gegevens in ratten blijkt dat adapaleen in de melk wordt uitgescheiden na orale of intraveneuze toediening.

Het risico voor de zuigeling kan bijgevolg niet worden uitgesloten.

Een beslissing moet worden genomen om de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Effezel Forte stop te zetten waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind moet worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Het aanbrengen van Effezel Forte op de borst moet worden vermeden tijdens de borstvoeding om de blootstelling van de zuigeling door contact te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen fertiliteitsstudies uitgevoerd met Effezel Forte.

Nochtans werden er geen effecten van adapaleen, of benzoylperoxide gezien bij ratten in studies waar de reproductiviteit werd onderzocht.

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

Effezel Forte heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij ongeveer 10% van de patiënten wordt verwacht dat er bijwerkingen ter hoogte van de huid optreden. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die doorgaans in verband gebracht werden met het gebruik van Effezel Forte omvatten milde tot matige reacties ter hoogte van de toedieningsplaats, zoals huidirritatie die voornamelijk gekenmerkt wordt door afschilfering, droogte, erytheem en een branderig/stekend gevoel. Er wordt aanbevolen om een vochtinbrengende crème te gebruiken, de toedieningsfrequentie tijdelijk te verminderen naar eenmaal om de dag of om de behandeling tijdelijk stop te zetten totdat het schema met de eenmaal daagse toediening terug kan worden hervat.

Deze reacties komen dikwijls voor bij het begin van de behandeling, en lijken te verminderen na verloop van tijd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) en werden gemeld bij gebruik van Effezel Forte in vehiculum gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken (zie Tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Soms	Erytheem van de oogleden
	Niet bekend*	Oedeem van de oogleden
Immuunsysteem	Niet bekend*	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Paresthesie (tintelingen ter hoogte van de toedieningsplaats)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend*	Nauw gevoel in de keel, dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Atopische dermatitis, eczeem, branderig gevoel in de huid, huidirritatie
	Soms	Droge huid, pruritus, huiduitslag
	Niet bekend*	Allergische contactdermatitis, zwelling van het gezicht, pijnlijke huid (prikkende pijn), blaren (blaasjes), huidverkleuring (hyperpigmentatie of hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**.

* Post marketing surveillance gegevens werden gerapporteerd sinds de globale commercialisatie van Effezel 0,1% / 2,5% gel, uit een populatie met onbekende aantallen

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

Huidgerelateerde bijwerkingen bleken meer frequent op te treden bij Effezel Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel dan met Effezel gel (adapaleen 1 mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g in vergelijking met het vehiculum. In de pivotale studie (zie rubriek 5.1) werd bij 9,2% van de personen in de gecombineerde

populatie die behandeld werden met Effezel Forte huidgerelateerde bijwerkingen gezien en bij 3,7% in de populatie die met Effezel-gel werd behandeld in vergelijking met de groep met vehiculum-gel (2,9%).

Naast enkele van de bovenstaande bijwerkingen, werden andere bijwerkingen gerapporteerd met Effezel-gel (adapaleen 1 mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g), de vooraf goedgekeurde vaste combinatie van adapaleen en benzoylperoxide:

- Klinische studies:

De overige bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies met Effezel-gel zijn irriterende contactdermatitis (vaak) en zonnebrand (soms).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Effezel Forte is enkel bestemd voor cutaan en éénmaal daags gebruik. Het overmatig gebruik van Effezel Forte kan resulteren in ernstige irritatie. Indien dit het geval is, stop de behandeling en wacht totdat de huid hersteld is.

In geval er toch per ongeluk een hoeveelheid oraal wordt ingenomen, dienen er aangepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-acne preparaten voor topicaal gebruik, ATC-code: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Effezel Forte 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 hebben aangetoond dat adapaleen werkt op de pathologie van *Acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire receptoren voor retinoïnezuur. Actueel bewijs suggereert dat topicaal aangebracht adapaleen de differentiatie van folliculaire epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van microcomedonen. Adapaleen remt de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van humane polymorfonucleaire leukocyten in *in vitro*-testmodellen; bovendien remt adapaleen het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro*-studies hebben de remming van AP-1 factoren en de remming van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgedeelte inflammatoire component van acne verminderd kan worden door adapaleen.
- **Benzoylperoxide:** Voor benzoylperoxide werd aangetoond dat het over een antimicrobiële werking beschikt; meer in het bijzonder tegen *Cutibacterium acnes*, die overmatig aanwezig is in de door acne aangetaste haartalgfollikels. 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 breed spectrum 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 minimale 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 en veiligheid

De veiligheid en doeltreffendheid van Effezel Forte eenmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in een 12-weken durende multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie waarbij Effezel Forte vergeleken wordt met het gel vehiculum bij 503 acnepatiënten. In deze studie werden 217 patiënten behandeld met Effezel Forte, 217 patiënten kregen adapaleen 1 mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g gel en 69 patiënten werden behandeld met de vehiculum-gel.

De criteria voor werkzaamheid waren:

- Succespercentage, gedefinieerd als het percentage van patiënten met uitgangswaarde “letselvrij” of “bijna letselvrij” in week 12 met een verbetering van ten minste twee graden op de Investigator’s Global Assessment (IGA). Een IGA-score van “letselvrij” stemde overeen met een letselvrije huid zonder inflammatoire of niet-inflammatoire letsels. Een IGA-score van “bijna letselvrij” kwam overeen met enkele verspreide comedonen en enkele kleine papels.
- De gemiddelde absolute wijziging van baseline in week 12 voor zowel inflammatoire als niet-inflammatoire letsels werd beschouwd.

Bij baseline, vertoonde 50% van de ingeschreven patiënten een “matige” (IGA=3) vorm van acne en 50% een “ernstige” (IGA=4) vorm van acne. In de algemene studiepoulatie werden patiënten met maximaal 2 nodules toegelaten. Wat het totale aantal letsels betreft, vertoonden de patiënten gemiddeld 98 letsels (bereik: 51-226), het totale aantal inflammatoire letsels bedroeg gemiddeld 38 (bereik: 20-99) en het totale aantal niet-inflammatoire letsels kwam gemiddeld overeen met 60 (bereik: 30-149). De leeftijd van de patiënten varieerde tussen 12 tot 57 jaar (gemiddelde leeftijd: 19,6 jaar), met 273 patiënten (54,3%) met een leeftijd tussen 12 en 17 jaar. Een vergelijkbaar aantal mannen (47,7%) en vrouwen (52,3%) werden ingeschreven.

In deze pivotale studie had 55,2% van de patiënten ernstige acnelletsels op de romp. De patiënten behandelden het gezicht en de andere door acne aangetaste gedeelten op de romp eenmaal daags ’s avonds volgens noodzaak.

Statistische analyses werden uitgevoerd om de studieresultaten te vergelijken en te interpreteren op een stapsgewijze manier:

- Effezel Forte versus vehiculum-gel in de algemene poulatie van patiënten met matige tot ernstige acne (IGA=3 en IGA=4).
- Effezel Forte versus vehiculum-gel in de subgroep van patiënten met ernstige acne (IGA=4)

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden weergegeven in tabel 2 voor de gecombineerde patiëntenpoulatie met matige en ernstige acne.

Tabel 2: Klinische werkzaamheid in de algemene studiepopulatie: patiënten met matige en ernstige acne vulgaris in week 12 (gecombineerde IGA=3 en 4, MI-, ITT-populatie)

Werkzaamheidsparameters	Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel (N=217)	Adapaleen 1 mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g gel (N=217) ^a	Vehiculum-gel (N=69)
Succespercentage (minimum een verbetering van 2 graden en IGA “letselvrij” of “bijna letselvrij”)	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Wijziging in inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Wijziging in niet-inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= multipele imputatie; ITT= Intent-to-treat

- a) Deze studie was niet ontworpen of beschikte niet over voldoende power om formeel de werkzaamheid van Effezel Forte te vergelijken met de lagere dosering adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5%, noch om de lagere dosering adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5% te vergelijken met de vehiculum-gel.
- b) $p < 0,001$ vs. vehiculum

De resultaten van de primaire analyses naar de werkzaamheid bij de patiëntenpopulatie met ernstige acne worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Klinische werkzaamheid bij patiënten met ernstige acne vulgaris (IGA=4, MI-, ITT-populatie)

Werkzaamheidsparameters	Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel (N=106)	Adapaleen 1mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g gel (N=112)	Vehiculum-gel (N=34)
Succespercentage (minimum een verbetering van 2 graden en IGA “letselvrij” of “bijna letselvrij”)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Wijziging in inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Wijziging in niet-inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= multipele imputatie; ITT= Intent-to-treat

- a) $p=0,029$ vs vehiculum
- b) $p<0,001$ vs vehiculum

Adapaleen 1 mg/g + benzoylperoxide 25 mg/g gel werd ingesloten in deze studie als referentiebehandeling. Bij patiënten met “matige” acne (IGA graad 3), vertoonde Effezel Forte geen voordeel op vlak van de werkzaamheid in vergelijking met de referentiebehandeling. In de analyse van de patiënten met “ernstige” acne (IGA graad 4) werd een grotere werkzaamheid gezien voor Effezel

Forte ten opzichte van de vehiculum-gel met een verschil in behandelingseffect van 20,1% (31,9% vs. 11,8%; 95% CI: [6,0%, 34,2%], $p=0,029$), terwijl dit voor de referentiebehandeling niet het geval was (verschil in behandelingseffect van 8,8%).

Het effect van Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel op acne littekens werd onderzocht in de OSCAR-studie. Dit was een multicentrische, gerandomiseerde, onderzoeker geblindeerde, vehikel gecontroleerde studie gebruik makende van een intra-individuele vergelijking (rechterhelft van het gezicht vs. linkerhelft van het gezicht) waarbij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 16 tot 35 jaar ($n=67$) met matige tot ernstige gezichtsacne vulgaris werden onderzocht, met een gemiddeld aantal acneletsels van 40 acne letsels (18 inflammatoire letsels, 22 niet-inflammatoire letsels) aan elke zijde. De overgrote meerderheid van de proefpersonen had een globale matige ernst van acne (93%). Beide zijden waren goed in evenwicht wat betreft de acneletsels, de ernst van de acne littekens was 12 op elke zijde met een meerderheid van 2-4 mm littekens.

De meerderheid van de proefpersonen had een globale milde (63%) ernst van littekens en ongeveer 30% had een matige ernst.

Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, met een leeftijd van 16 tot en met 35 jaar en met huid fototype I tot en met IV op de schaal van Fitzpatrick, werden in deze studie opgenomen.

De geïncludeerde populatie was voornamelijk vrouwelijk (65,7%), en de meeste proefpersonen werden gecategoriseerd als overwegend blank op basis van ras (86,6%) en de overige als Aziaten (13,4%), etniciteit werd niet vastgelegd. De meest voorkomende huid fototypes waren II (47,8%) en III (34,3%) en de overige IV (13,4%) en I (4,5%).

Alle in aanmerking komende proefpersonen werden gerandomiseerd om Effezel 3 mg/g + 25 mg/g toegediend te krijgen op de ene helft van het gezicht en vehikel gel op de andere helft, een keer per dag 's avonds, gedurende 24 weken. Het primaire werkzaamheid eindpunt was het aantal atrofische acne littekens per helft van het gezicht op week 24.

De primaire eindpuntanalyse toonde aan dat geneesmiddeltherapie het totale aantal acnelittekens vermindert (zie tabel 4).

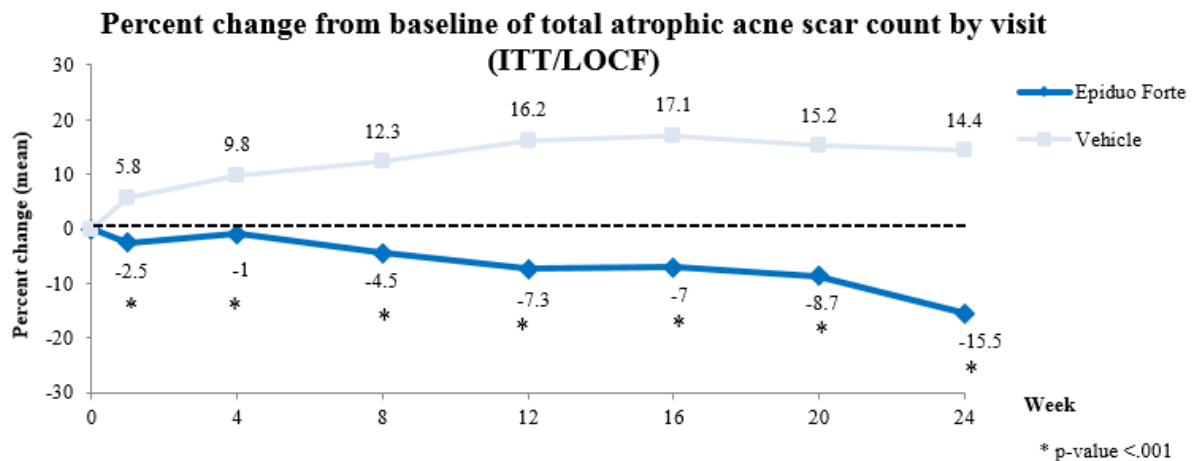
Tabel 4: Totaal aantal acne littekens (ITT/LOCF)

Totaal acne littekens (ITT/LOCF)	Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel	Vehikel gel	Verskil in behandeling	Statistisch resultaat
Gemiddeld \pm SD	9,5 \pm 5,5	13,3 \pm 7,4	-3,7 \pm 4,4	p<0.0001
Mediaan	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)	

Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel vermindert voornamelijk de littekens van 2-4 mm grootte (gemiddelde Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel 9,0 \pm 5,4; gemiddelde vehikel gel 12,1 \pm 7,0; gemiddeld verschil behandeling vs. vehikel -3,1 \pm 4,1), terwijl de vermindering van de littekens van >4 mm kleiner was (gemiddelde Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel 0,6 \pm 0,8; gemiddelde vehikel gel 1,2 \pm 1,9; gemiddeld verschil behandeling vs. vehikel -0,6 \pm 1,5).

Figuur 1 toont de procentuele verandering van het totaal aantal atrofische littekens per bezoek voor respectievelijk de gezichtshelft behandeld met Effezel 3 mg/g + 25 mg/g gel en de gezichtshelft behandeld met vehikel.

Figuur 1



* nominale p-waarde, niet aangepast voor meerdere testen

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd met Effezel Forte bij 26 volwassen en adolescenten patiënten (met een leeftijd van 12 tot 33 jaar) met ernstige acne vulgaris. De patiënten werden eenmaal daags behandeld op alle mogelijk aangetaste gedeelten gedurende een periode van 4 weken met gemiddeld 2,3 gram/dag (bereik: 1,6-3,1 gram/dag) van Effezel Forte, die werd aangebracht in een dunne laag op het gezicht, de schouders, het bovenste gedeelte van de borst en het bovenste gedeelte van de rug. Na 4 weken behandeling bereikten 16 patiënten (62%) kwantificeerbare plasmaconcentraties van adapaleen boven de kwantificatielimiet (LOQ van 0,1 ng/ml), met een gemiddelde C_{max} van $0,16 \pm 0,08$ ng/ml en een gemiddelde AUC_{0-24h} van $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. De patiënt met de hoogste blootstelling had adapaleen C_{max} - en AUC_{0-24h} -waarden van respectievelijk 0,35 ng/ml en 6,41 ng.h/ml.

Farmacokinetische studies die werden uitgevoerd met Effezel en Effezel Forte toonden aan dat de transdermale absorptie van adapaleen niet beïnvloed wordt door benzoylperoxide.

De penetratie van benzoylperoxide doorheen de huid is laag; wanneer het aangebracht wordt op de huid wordt het 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit of carcinogeniciteit.

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

Dierproeven met Effezel of Effezel Forte bestaan uit studies over de lokale tolerantie en studies naar de toxiciteit bij herhaalde dermale dosissen op ratten, honden en/of dwergvarkentjes tot 13 weken waarbij lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie werden aangetoond, zoals verwacht voor een combinatiepreparaat met benzoylperoxide. De systemische blootstelling van adapaleen na herhaalde dermale toediening van de vaste combinatie bij dieren is zeer laag en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens. Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet in benzoëzuur, en wordt na absorptie via de urine uitgescheiden. De systemische blootstelling is gering.

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

Er werden 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 adapaleen 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.

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA):

Onderzoeken naar milieurisicobeoordelingen hebben aangetoond dat adapaleen het potentieel heeft zeer persistent en giftig te zijn voor het milieu (zie rubriek 6.6).

Onderzoeken naar milieurisicobeoordelingen hebben aangetoond dat adapaleen een risico kan vormen voor het water.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat

Natriumdocusaat

Glycerine

Poloxameer

Propyleenglycol (E1520)

Simulgel 600 PHA (copolymeer van acrylamide en van natriumacryloyldimethyltauraat, isohexadecaan, polysorbaat 80, sorbitanoleaat)

Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: 3 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Effezel Forte is beschikbaar in twee types van verpakking:

Tube:

Plastic tubes van 2 g en 5 g bestaande uit een kern van hoge-dichtheidpolyetheen met een bovenkant van hoge-dichtheidpolyetheen, afgesloten met een polypropyleen schroefdop.

Multidosis-flacon met luchtloze pomp:

Multidosis-flacon met luchtloze pomp en klikdop van 15 g, 30 g, 45 g en 60 g in polypropyleen en hoge-dichtheidpolyetheen of polypropyleen, hoge-dichtheidpolyethyleen en zeer lage-dichtheid polyethyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129845

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 november 2022

Datum van laatste verlenging: 12 september 2027

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 15 september 2023