

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

Adapaleen 3 mg (0,3% w/w)

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Propyleenglycol (E1520) 40 mg/g (4,00% w/w) en 3 mg/g (0,3% w/w) polysorbaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Homogene ondoorzichtige gel van witte tot zeer lichtgele kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit medicijn is geïndiceerd voor cutane behandeling van acne vulgaris wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 3 mg/g + 25 mg/g gel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gel dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangedane zones, op een schone 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 deze gel beschikbaar (Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 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 adapaleen/benzoylperoxide 0,3%/2,5% gel in vergelijking met de referentiebehandeling (adapaleen/benzoylperoxide 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 adapaleen/benzoylperoxide gel bij geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder is nog niet vastgesteld.

Nier- en leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel werd niet bestudeerd bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel werd niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Enkel voor cutaan gebruik.

Breng eenmaal per dag een dunne laag gel aan op de aangetaste gedeelten van het gezicht en/of de romp na het wassen. Gebruik een 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).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd 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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), ofwel op zonverbrande huid ofwel op eczematuze huid.

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvlies. 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 dit geneesmiddel gestaakt te worden.

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

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

De werkzaamheid en veiligheid van adapaleen/benzoylperoxide gel 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 acnelaesies, wordt het gebruik van deze gel niet aanbevolen bij deze patiënten als gevolg van het risico op onvoldoende therapeutische respons.

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram gel, overeenkomend met 4,00% w/w wat huidirritatie kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat, wat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel kan tot 2,5 mg benzoëzuur per gram gel bevatten, een afbraakproduct van benzoylperoxide. Benzoëzuur kan plaatselijk irritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit voorgaande ervaring met adapaleen en benzoylperoxide is gebleken dat er geen interacties met andere cutane geneesmiddelen bekend zijn bij gelijktijdig gebruik met de gel. Echter moet gelijktijdig gebruik van andere retinoiden, 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 dit geneesmiddel 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 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 systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoiden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale retinoiden 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

Adapaleen/benzoylperoxide 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

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

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Een beslissing moet worden genomen om de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met adapaleen en benzoylperoxide gel 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 de gel op de borst moet worden vermeden tijdens de borstvoeding om de blootstelling van de zuigeling door contact te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen humane vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met adapaleen en benzoylperoxide 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

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 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 van de huid optreden. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die doorgaans in verband gebracht werden met het gebruik van adapaleen/benzoylperoxide gel omvatten milde tot matige reacties op 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 adapaleen/benzoylperoxide gel in vehiculum gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken (zie Tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Soms	Erytheem van de oogleden
	Niet bekend *	Ooglid-oedeem
Imuunsysteemaandoeningen	Niet bekend *	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Paresthesie (tintelingen op 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, erytheem, huidexfoliatie (schilfering)
	Soms	Droge huid, pruritis, huiduitslag
	Niet bekend *	Allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (stekende pijn), blaren (blaasjes), huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**

* Post marketing surveillance gegevens werden gerapporteerd sinds de globale commercialisatie van adapaleen/benzoylperoxide 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 adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel dan de adapaleen/benzoylperoxide gel met een lagere concentratie (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 adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel huidgerelateerde bijwerkingen gezien en bij 3,7% in de populatie die met adapaleen/benzoylperoxide gel werd behandeld in vergelijking met de groep met vehiculum-gel (2,9%).

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

- Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies met adapaleen/benzoylperoxide gel zijn irriterende contactdermatitis (vaak) en zonverbrande huid (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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark is enkel bestemd voor cutaan en éénmaal daags gebruik. Het overmatig gebruik van Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 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 gepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acnegenesmiddel voor topisch gebruik. Retinoïden voor topicaal gebruik bij acne.

ATC-code: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 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 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 leukocyten 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 verminderd 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 door 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 bacteriedodende effect ontstaat door het genereren van vrije radicalen die eiwitten en andere essentiële cellulaire bestanddelen in de wand van de bacteriën oxideren. De minimaal remmende concentratie van benzoylperoxide is bacteriedodend 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 werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide gel eenmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in een 12-weken durende multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie waarbij adapaleen/benzoylperoxide gel 3 mg/g + 25 mg/g vergeleken wordt met het gel vehiculum bij 503 acnepatiënten. In deze studie werden 217 patiënten behandeld met adapaleen/benzoylperoxide gel 3 mg/g + 25 mg/g, 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 zijn:

- Succespercentage, gedefinieerd als het percentage van patiënten met uitgangswaarde “laesievrij” of “bijna laesievrij” in week 12 met een verbetering van ten minste twee graden op de *Investigator’s Global Assessment* (IGA). Een IGA-score van “laesievrij” stemde overeen met een laesievrije huid zonder inflammatoire of niet-inflammatoire laesies. Een IGA-score van “bijna laesievrij” kwam overeen met enkele verspreide comedonen en enkele kleine papels.

- De gemiddelde absolute wijziging van baseline in week 12 voor zowel inflammatoire als nietinflammatoire laesies 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 studiepogulatie werden patiënten met maximaal 2 nodules toegelaten. Wat het totale aantal laesies betreft, vertoonden de patiënten gemiddeld 98 laesies (bereik: 51-226), het gemiddelde aantal inflammatoire laesies bedroeg 38 (bereik: 20-99) en het gemiddelde aantal niet-inflammatoire laesies kwam 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 acnelaesies op de romp. De patiënten behandelden het gezicht en de andere door acne aangetaste gedeelten op de romp eenmaal daags 's avonds zoals nodig.

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

- adapalene/benzoyl peroxide 0.3%/2.5% gel versus vehiculum-gel in de algemene pogulatie van patiënten met matige tot ernstige acne (IGA=3 en IGA=4).
- adapalene/benzoyl peroxide 0.3%/2.5% gel 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 patiëntenpogulatie met matige en ernstige acne.

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

Werkzaamheidsparameters	Adapaleen+BPO 0.3%/2.5% gel N=217	Adapaleen+BPO 0.1%/2.5% gel N=217 ^a	Vehiculum gel N=69
Succespercentage (minimum een verbetering van 2 graden en IGA “laesievrij” of “bijna laesievrij”)	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Wijziging in inflammatoire laesies, gemiddelde absolute reductie (percentage)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Wijziging in niet-inflammatoire laesies, gemiddelde absolute reductie (percentage)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= *Multiple Imputation*; ITT= *Intent-To-Treat*

a) Deze studie was niet ontworpen of opgezet om formeel de werkzaamheid van adapalene/benzoyl peroxide 0.3%/2.5% 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 patiëntenpogulatie met ernstige acne worden weergegeven in tabel 3.

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

Werkzaamheidsparameters	Adapaleen+BPO 0.3%/2.5% gel N=106	Adapaleen+BPO 0.1%/2.5% gel N=112	Vehiculum gel N=34
Succespercentage (minimum een verbetering van 2 graden en IGA “laesievrij” of “bijna laesievrij”)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Wijziging in inflammatoire laesies, gemiddelde absolute reductie (percentage)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Wijziging in niet-inflammatoire laesies, gemiddelde absolute reductie (percentage)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Multiple Imputation; 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 geïnccludeerd in deze studie als referentiebehandeling. Bij patiënten met “matige” acne (IGA graad 3), vertoonde adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel 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 adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel ten opzichte van de vehiculum-gel met een verschil in behandelingseffect van 20,1% (31,9% vs. 11,8%; 95% BI: [6,0%, 34,2%], p=0,029), terwijl dit voor de referentiebehandeling niet het geval was (behandelingsverschil vs vehiculum van 8,8%).

Het effect van adapaleen/benzoylperoxide 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 acnelaesies van 40 acne laesies (18 inflammatoire laesies, 22 niet-inflammatoire laesies) 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 acnelaesies, 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 geïnccludeerde 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 adapaleen/benzoylperoxide 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.

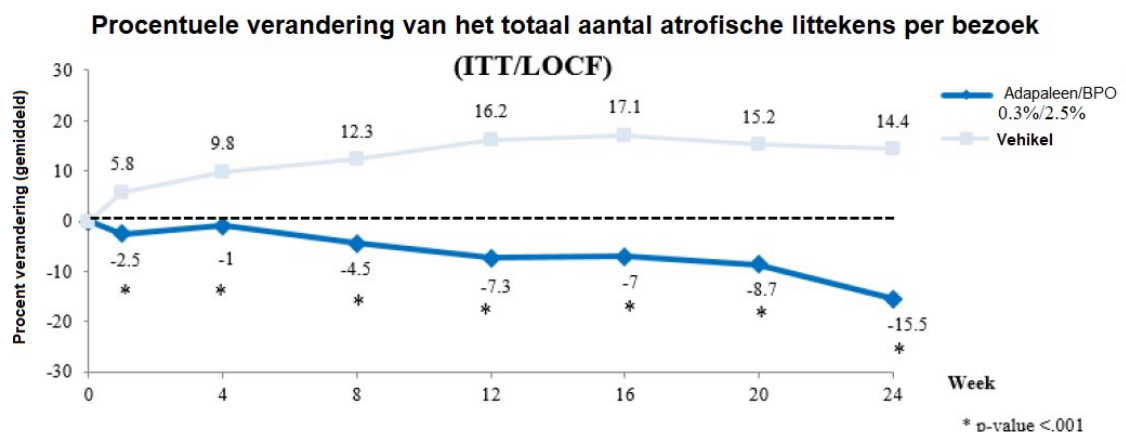
De primaire eindpuntanalyse toonde aan dat geneesmiddelen therapie het totale aantal acnelittekens vermindert (zie tabel 4).

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

Totaal acne littekens (ITT/LOCF)	Adapaleen+BPO 0.3%/2.5% 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)	

Adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel vermindert voornamelijk de littekens van 2-4 mm grootte (gemiddelde adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel 9.0 ± 5.4 ; gemiddelde vehikel gel 12.1 ± 7.0 ; gemiddeld verschil behandeling vs. vehikel -3.1 ± 4.1), terwijl de vermindering van de littekens van >4 mm kleiner was (gemiddelde adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel 0.6 ± 0.8 ; gemiddelde vehikel gel 1.2 ± 1.9 ; gemiddeld verschil behandeling vs. vehikel -0.6 ± 1.5).

Figuur 1 toont de procentuele verandering van het totaal aantal atrofische littekens per bezoek voor respectievelijk de gezichtshelft behandeld met adapaleen/benzoylperoxide 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 adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel bij 26 volwassen en adolescentie 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 adapaleen/benzoylperoxide 0.3%/2.5% gel, 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 ± 0.08 ng/ml en een gemiddelde AUC_{0-24h} van 2.49 ± 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 beide adapaleen/benzoylperoxide gels (1 mg/g + 25 mg/g and 3 mg/g + 25 mg/g) toonden aan dat de transdermale absorptie van adapaleen niet beïnvloed wordt door benzoylperoxide.

De penetratie van benzoylperoxide door 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

Pre-klinische 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.

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 vanaf 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werden veranderingen in het aantal ribben of wervels waargenomen.

Dierstudies uitgevoerd met adapaleen/benzoylperoxide gel 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.

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

Propyleenglycol (E1520)
Glycerol
Sepineo P600
Poloxameer 124
Dinatrium edetaat
Natriumdocusaat
Gezuiverd water

Sepineo P600 is een samengestelde hulpstof bestaande uit:
Copolymeer van acrylamide en natriumacryloyldimethyltauraat (1:1), isohexadecaan, polysorbaat 80, sorbitanoleaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE/LLDPE plastic tubes met een witte HDPE bovenkant met een aluminium afscheurbare verzegeling afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

1 tube van 15g

1 tube van 30g

1 tube van 45g

1 tube van 60g

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133298

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST