

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g gel inneholder:

Adapalen 1 mg (0,1 %)

Benzoylperoksid 25 mg (2,5 %)

Hjelpestoff med kjent effekt: Propylenglykol (E 1520: 40 mg/g)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Hvit til svært svakt gul, ugjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kutan behandling av *Acne vulgaris* ved tilstedeværelse av komedoner, papler og pustler.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm er beregnet til voksne, ungdom og barn fra 9 år og oppover.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm påføres hele det akneangrepne området én gang daglig, om kvelden. Et tynt lag med gel påføres med fingertuppene på ren og tørr hud. Unngå øyne og lepper (se pkt. 4.4).

Hvis irritasjon oppstår bør pasienten anbefales å bruke fuktighetskremer som ikke forårsaker komedoner, bruke legemiddelet sjeldnere (f.eks. hver annen dag), stoppe bruken midlertidig eller avbryte behandlingen helt.

Varigheten av behandlingen bør bestemmes av legen på bakgrunn av klinisk tilstand.

Sikkerhet og effekt av adapalen/benzoylperoksid har ikke blitt studert hos barn under 9 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm skal ikke påføres skadet hud, enten ødelagt (kutt eller skrubbsår), eksematøs eller solbrent hud.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm bør ikke komme i kontakt med øyne, munn, nesebor eller slimhinner. Dersom legemiddelet kommer i øynene, skyll umiddelbart med lunkent vann.

Dette legemiddelet inneholder 40 mg propylenglykol (E 1520) i hvert gram. Dette tilsvarer 4,0 % w/w.

Dersom det forekommer en reaksjon som tyder på overfølsomhet overfor en av komponentene i formuleringen, bør behandlingen med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm avbrytes.

Overdreven eksponering for sollys eller UV-stråling bør unngås.

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm bør ikke komme i kontakt med farget materiale, inkludert hår og fargede tekstiler, fordi dette kan medføre bleking og misfarging.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Fra tidligere erfaring med adapalen og benzoylperoksid er det ingen kjente interaksjoner med andre legemidler som kan bli brukt på huden samtidig med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm. Imidlertid bør ikke andre retinoider, benzoylperoksid eller legemidler med en tilsvarende virkningsmekanisme brukes samtidig. Forsiktighet bør utvises ved bruk av kosmetikk med hudavskallende, irriterende eller uttørkende effekt, da de kan medføre en additiv, irriterende effekt med Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm.

Absorpsjon av adapalen gjennom huden er lav (se pkt. 5.2). Interaksjon med legemidler gitt systemisk er derfor lite sannsynlig.

Perkutan penetrering av benzoylperoksid i huden er lav. Virkestoffet metaboliseres fullstendig til benzosyre som elimineres hurtig. Det er derfor lite sannsynlig at en potensiell interaksjon mellom benzosyre og legemidler gitt systemisk forekommer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Oralt administrerte retinoider har vært forbundet med medfødte misdannelser. Når det brukes i henhold til forskrivng, antas det at topikalt administrerte retinoider medfører lav systemisk eksponering grunnet minimal hudabsorpsjon. Det kan imidlertid være individuelle faktorer (f.eks. skadet hudbarriere, overdreven bruk) som bidrar til økt systemisk eksponering.

Graviditet

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm er kontraindisert (se pkt. 4.3) ved graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide.

Det er ingen eller begrenset mengde data på topikal bruk av adapalen hos gravide kvinner.

Dyrestudier der legemiddelet ble gitt oralt har vist reproduksjonstoksisitet ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Klinisk erfaring med lokal bruk av adapalen og benzoylperoksid hos gravide er begrenset.

Dersom legemiddelet brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar dette legemiddelet, skal behandlingen seponeres.

Amming

Ingen studier har blitt utført på utskillelse i melk hos dyr eller mennesker etter kutan applikasjon av adapalen/benzoylperoksid.

Ingen effekt på spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av adapalen/benzoylperoksid er minimal hos ammende mødre. Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan benyttes ved amming.

For å unngå at spedbarnet eksponeres skal påføring av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm på brystet unngås ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført noen fertilitetsstudier med adapalen/benzoylperoksid hos mennesker.

I reproduksjonsstudier ble det imidlertid ikke funnet noen effekter av adapalen eller benzoylperoksid på fertilitet hos rotte (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kan føre til følgende bivirkninger på applikasjonsstedet:

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Øyelokksødem
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Anafylaktisk reaksjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Tetthet i svelget, dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tørr hud, irritativ kontaktdermatitt, hudirritasjon, brennende følelse i huden, erytem, avflassing av hud
	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Pruritus, solbrenthet
	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*	Allergisk kontaktdermatitt, hevelse i ansiktet, smerte i huden (stikkende smerte), blemmer (vesikler), misfarging av huden (hyperpigmentering eller hypopigmentering), urtikaria, brannsåre på påføringsstedet**

* Overvåkningsdata etter markedsføring.

** De fleste tilfeller av «brannsåre på påføringsstedet» var overflatiske brannsåre, men det er rapportert om tilfeller av annengradsforbrenning eller alvorlig forbrenning.

Dersom hudirritasjon forekommer etter påføring av Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm er intensiteten ofte mild eller moderat med lokale symptomer (erytem, tørrhet, flassing, brennende følelse og smerte i huden (stikkende smerte)) som er kraftigst den første uken for senere å avta uten ytterligere behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm skal brukes på huden kun én gang daglig.
Dersom inntak skjer ved uhell bør hensiktsmessige symptomatiske tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til topikal behandling av akne, D10AD Retinoider til lokal behandling av akne, ATC-kode: D10A D53

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Adapalene/Benzoyl peroxide Orifarm kombinerer to aktive substanser som virker gjennom ulike men komplementære virkningsmekanismer.

Adapalen

Adapalen er et kjemisk stabilt derivat av naftalenkarboksylsyre med retinoidlignende aktivitet. Studier av biokjemisk og farmakologisk profil har vist at adapalen virker i patologien til *Acne vulgaris*: den er en potent modulator av cellulær differensiering og keratinisering, og den har antiinflammatoriske egenskaper. Mekanistisk bindes adapalen til spesifikke retinoidsyrekjernerreseptorer. Tilgjengelige data antyder at adapalen gitt topikalt normaliserer differensieringen av follikulære epitelceller som medfører en redusert mikrokomedondannelse. Adapalen hemmer kjemotaktisk (retningsbestemt) og kjemokinetisk (tilfeldig) respons av humane polymorfnukleære leukocytter i *in vitro*-modeller. Det hemmer også metabolismen av arakidonsyre til inflammatoriske mediatorer. *In vitro*-studier har vist hemming av AP-1-faktorer og hemmet uttrykk av toll-lignende reseptor 2. Denne profilen antyder at den cellemedierte inflammatoriske komponenten ved akne reduseres av adapalen.

Benzoylperoksid

Benzoylperoksid har vist å ha antimikrobiell aktivitet, særlig mot *P. acnes*, som er til stede i unormale mengder i den aknepåvirkede pilosebakøse delen. I tillegg har benzoylperoksid vist eksfoliativ og keratolytisk aktivitet. Benzoylperoksid er også sebostatisk, og motvirker overproduksjon av talg forbundet med akne.

Klinisk effekt av adapalen/benzoylperoksid hos pasienter i alderen 12 år og eldre

Sikkerhet og effekt av adapalen/benzoylperoksid påført én gang daglig for behandling av *acne vulgaris* ble vist i to 12-ukers, multisenter, kontrollerte kliniske studier med likt design, som sammenlignet adapalen/benzoylperoksid med de individuelle aktive komponentene adapalen og benzoylperoksid, og gelbasen alene, hos aknepasienter. Totalt ble 2 185 pasienter inkludert i Studie 1 og Studie 2. Fordelingen av pasientene i de to studiene var omtrent 49 % menn og 51 % kvinner, 12 år eller eldre (gjennomsnittsalder var 18,3 år, intervall 12 – 50), som hadde 20 – 50 inflammatoriske lesjoner og 30 – 100 ikke-inflammatoriske lesjoner ved baseline. Pasientene behandlet ansikt og andre akneangrepne områder ved behov én gang daglig om kvelden.

Effektkriterier var:

- (1) Suksessrate, prosent av pasientene klassifisert som «klar» og «nesten klar» ved uke 12 basert på Investigator's Global Assessment (IGA)
- (2) Endring og endring i prosent fra baseline ved uke 12 med hensyn på
 - Antall inflammatoriske lesjoner
 - Antall ikke-inflammatoriske lesjoner
 - Totalt antall lesjoner

Effektresultatene presenteres for hver studie i Tabell 1 og kombinert resultat i Tabell 2. I begge studier viste adapalen/benzoylperoksid seg å være mer effektiv sammenlignet med hver av komponentene og gelbasen alene. Totalt var netto effekt (aktiv minus gelbase) for adapalen/benzoylperoksid større enn

summen av netto effekter for de enkelte komponentene. Dette indikerer en potensering av terapeutisk aktivitet for disse substansene når de brukes som en fast dosekombinasjon. En tidlig behandlingseffekt av adapalen/benzoylperoksid var konsekvent observert i Studie 1 og Studie 2 for inflammatoriske lesjoner ved uke 1 av behandlingen. Ikke-inflammatoriske lesjoner (åpne og lukkede komedoner) responderte merkbart mellom den første og fjerde uke av behandling. Effekten på aknenoduler er ikke fastslått.

Tabell 1 Klinisk effekt i to sammenlignende studier

Studie 1				
Studie 1 Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen + benzoylperoksid N = 149	Adapalen N = 148	Benzoylperoksid N = 149	Gelbase N = 71
Suksessrate (klar eller nesten klar)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Median reduksjon (% reduksjon) i				
Antall antiinflammatoriske lesjoner	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Antall ikke-antiinflammatoriske lesjoner	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Totalt antall lesjoner	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 Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen + benzoylperoksid N = 145	Adapalen N = 420	Benzoylperoksid N = 415	Gelbase N = 418
Suksessrate (klar eller nesten klar)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Median reduksjon (% reduksjon) i				
Antall antiinflammatoriske lesjoner	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Antall ikke-antiinflammatoriske lesjoner	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Totalt antall lesjoner	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 kombinerte sammenlignende studier

	Adapalen + benzoylperoksid N = 564	Adapalen N = 568	Benzoylperoksid N = 564	Gelbase N = 489
Suksessrate (klar eller nesten klar)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Median reduksjon (% reduksjon) i				
Antall antiinflammatoriske	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0

lesjoner				(35,0)
Antall ikke-antiinflammatoriske lesjoner	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Totalt antall lesjoner	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinisk effekt av adapalen/benzoylperoksid hos barn 9 til 11 år

I løpet av en pediatrik klinisk studie ble 285 barn med acne vulgaris, alder 9 – 11 år (53 % av pasientene var 11 år, 33 % var 10 år og 14 % var 9 år) med verdi på 3 på IGA-skala (moderat) og med et minimum på 20, men ikke mer enn totalt 100 lesjoner (ikke-inflammatoriske lesjoner og/eller inflammatoriske) i ansiktet (herunder nesen) ved baseline, behandlet med adapalen/benzoylperoksid én gang daglig i 12 uker.

Studien konkluderer med at effekt- og sikkerhetsprofilene for adapalen/benzoylperoksid ved behandlingen av ansiktsakne i denne spesifikke yngre aldersgruppen er konsistente med resultater fra andre pivotale studier hos pasienter med acne vulgaris i alderen 12 år og eldre, og viser en signifikant effekt med en akseptabel toleranse. En vedvarende tidlig behandlingseffekt av adapalen/benzoylperoksid sammenlignet med gelbase var konsekvent observert for alle lesjoner (inflammatoriske, ikke-inflammatoriske, og totalt) ved uke 1 og fortsetter til uke 12.

Studie 3		
Uke 12 LOCF; ITT	Adapalen+benzoylperoksid N = 142	Gelbase N = 143
Suksessrate (klar eller nesten klar)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Median reduksjon (% reduksjon) i		
Antall inflammatoriske lesjoner	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Antall ikke-inflammatoriske lesjoner	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Totalt antall lesjoner	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til adapalen/benzoylperoksid ligner den farmakokinetiske profilen til adapalen 0,1 % gel alene.

I en 30-dagers klinisk farmakokinetikkstudie utført hos pasienter med akne, ble det testet enten med gelen med fast dosekombinasjon eller med adapalen 0,1 % med tilsvarende formulering under optimaliserte forhold (applikasjon av 2 g gel hver dag). Det var ikke mulig å kvantifisere adapalen i hovedandelen av plasmaprøvene (grense for kvantifisering 0,1 ng/ml). Lave nivåer av adapalen (C_{max} mellom 0,1 og 0,2 ng/ml) ble målt i to blodprøver tatt fra personer behandlet med adapalen/benzoylperoksid og i tre prøver fra personer behandlet med adapalen 0,1 % gel. Den høyeste adapalen AUC_{0-24h} målt i gruppen med fast kombinasjon var 1,99 ng*time/ml.

Disse resultatene er sammenlignbare med de fra tidligere kliniske farmakokinetikkstudier på ulike formuleringer av adapalen 0,1 %, der systemisk eksponering for adapalen konsekvent har vært lav.

Den perkutane penetreringen av benzoylperoksid er lav. Når den påføres huden omdannes den fullstendig til benzosyre som elimineres hurtig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fototoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitetsstudier med adapalen har blitt utført med både oral og dermal administrering hos rotte og kanin. En teratogen effekt har blitt vist ved høy systemisk eksponering (orale doser fra 25 mg/kg/dag). Ved lavere eksponering (dermal dose på 6 mg/kg/dag) ble endringer i antall ribben eller ryggvirvler observert.

Dyrestudier utført med adapalen/benzoylperoksid, inkludert lokale toleransetester og dermale toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte, hund og minigris i opptil 13 uker, viste lokal irritasjon og potensiale for sensitivisering. Dette er forventet for en kombinasjon som inneholder benzoylperoksid. Systemisk eksponering for adapalen etter gjentatt dermal applikasjon av den faste kombinasjonen hos dyr er svært lav, i tråd med kliniske farmakokinetikkdata. Benzoylperoksid omdannes hurtig og fullstendig til benzosyre i huden og vil etter absorpsjon elimineres i urinen med begrenset systemisk eksponering.

Reproduksjonstoksisitet for adapalen ble testet ved oral administrering hos rotte med hensyn til fertilitet.

Det var ingen effekt på reproduksjonsevnen og fertilitet, F1-kulloverlevelse, vekst og utvikling frem til avvenning, eller påfølgende reproduksjonsevne etter behandling med orale doser av adapalen på opptil 20 mg/kg/dag.

En reproduksjons- og utviklingsstudie på toksisitet utført på rotte, eksponerte grupper for orale doser med benzoylperoksid på opptil 1 000 mg/kg/dag (5 ml/kg). Resultatene viste at benzoylperoksid ikke har teratogen effekt eller påvirker reproduksjonsevnen ved doser på opptil 500 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumedetat
Dokusatnatrium
Glyserol (E 422)
Poloksamer
Propylenglykol (E 1520)
Akrylamid
Natriumakryloyldimetyltaurat
Isoheksadekan
Polysorbat 80 (E 433)
Sorbitanoleat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter anbrudd er 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit flerdosebeholder med uventilert pumpe og beskyttelseshette, laget av polypropylen, polyetylen med lav tetthet og polyetylen med høy tetthet.
Pakningsstørrelser: 30 g, 45 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16176

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

12.06.2024