

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acnapalen Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram gel bevat:

adapaleen 3 mg (0,3% g/g)

benzoylperoxide, waterhoudend, overeenkomend met 25 mg (2,5% g/g) watervrij benzoylperoxide

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een homogene, witte tot zeer lichtgele, ondoorzichtige gel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor de cutane behandeling van *Acne vulgaris* wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Acnapalen Forte is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De gel dient eenmaal 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 de gel beschikbaar (Acnapalen 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% 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 geriatrie patiënten van 65 jaar en ouder is 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

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

De gel dient eenmaal per dag in een dunne laag te worden aangebracht op de aangetaste gedeelten van het gezicht en/of de romp na het wassen. Er wordt aanbevolen om een kleine hoeveelheid (ter grootte van een erwten) te gebruiken 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 geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (bvb. om de twee dagen) of de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een 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**

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

Acnapalen Forte mag niet in contact komen met de ogen, de lippen, de mond, de neusgaten of slijmvliezen. Als het product in het oog terechtkomt, moet het oog onmiddellijk met warm water worden gespoeld.

Als een reactie optreedt die gevoeligheid voor een van de componenten van de formule doet vermoeden, moet het gebruik van dit geneesmiddel gestopt worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of Uv-stralen moet vermeden worden.

Acnapalen Forte mag niet in contact komen met gekleurd materiaal, met inbegrip van 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 acneletsels, 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% g/g, wat huidirritatie kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat tot 2,5 mg benzoëzuur per gram gel, als 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 eerdere ervaring met adapaleen en benzoylperoxide zijn er geen bekende interacties met andere geneesmiddelen die mogelijk op de huid en gelijktijdig met de gel worden gebruikt. 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 dit geneesmiddel.

Absorptie van adapaleen doorheen de menselijke huid is gering (zie rubriek 5.2), waardoor de kans op interactie met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk is.

De percutane penetratie van benzoylperoxide doorheen de huid is gering 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 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

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

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

Overdracht naar dierlijke of menselijke melk na toepassing op de huid van adapaleen en benzoylperoxide gel werd niet bestudeerd. 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 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 deze 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/benzoylperoxide gel.

Nochtans werden er geen effecten van adapaleen 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

Acnapalen 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 adapaleen/benzoylperoxide gel 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 twee dagen 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**

<b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Oogaandoeningen	Soms	Erytheem van de oogleden
	Niet bekend*	Oedeem van de oogleden
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Paresthesie (tintelingen ter hoogte van de toedieningsplaats)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend*	Nauw gevoel in de keel, dyspnea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Atopische dermatitis, eczeem, branderig gevoel in de huid, huidirritatie, erytheem, huidexfoliatie (schilfering)
	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 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 bij de lagere concentratie gel (adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5%) 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 in klinische studies met adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5%, de vooraf goedgekeurde vaste combinatie van adapaleen en benzoylperoxide:

- De overige bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies met adapaleen/benzoylperoxide 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
[www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
 Afdeling Vigilantie:  
 Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
 e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Acnapalen Forte is enkel bestemd voor cutaan en éénmaal daags gebruik. Het overmatig gebruik van de gel kan resulteren in ernstige irritatie. Indien dit het geval is, dient de patiënt de behandeling te stoppen en te wachten totdat de huid hersteld is.

In geval van accidentele inname,, dienen er aangepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-acne preparaten voor topisch gebruik, Retinoïden voor topisch gebruik bij acne  
ATC-code: D10AD53

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Acnapalen 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 wijst erop dat topisch 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 menselijke polymorfonucleaire leukocyten in *in vitro*-testmodellen; 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: 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 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 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 adapaleen/benzoylperoxide gel éénmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in een 12-weeken 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 0,3%/2,5% gel, 217 patiënten kregen adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5% gel en 69 patiënten werden behandeld met de vehiculum-gel.

De criteria voor doeltreffendheid 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 studiepopulatie 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 acneletsels 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:

- adapaleen/benzoylperoxide 0,3%/2,5% gel versus vehiculum-gel in de algemene populatie van patiënten met matige tot ernstige acne (IGA=3 en IGA=4).
- adapaleen/benzoylperoxide 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 patiëntenpopulatie 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	Adapaleen+BPO 0,3%/2,5% gel N=217	Adapaleen+BPO 0,1%/2,5% gel N=217 <sup>a</sup>	Vehiculum-gel N=69
<b>Succespercentage</b> (minimum een verbetering van 2 graden en IGA “letselvrij” of “bijna letselvrij”)	33,7% <sup>b</sup>	27,3%	11,0%
<b>Wijziging in inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)</b>	27,8 <sup>b</sup> (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
<b>Wijziging in niet-inflammatoire letsels, gemiddelde absolute reductie (percentage)</b>	40,5 <sup>b</sup> (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

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

a) Deze studie was niet ontworpen of beschikte niet over voldoende power om formeel de werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide 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 patiëntenpopulatie met ernstige acne worden weergegeven in tabel 3.

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

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

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

a)  $p=0,029$  vs vehiculum

b)  $p<0,001$  vs vehiculum

Adapaleen 0,1% / benzoylperoxide 2,5% gel werd ingesloten 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% 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 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 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 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, één 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 geneesmiddelentherapie het totale aantal acnelittekens vermindert (zie tabel 4).

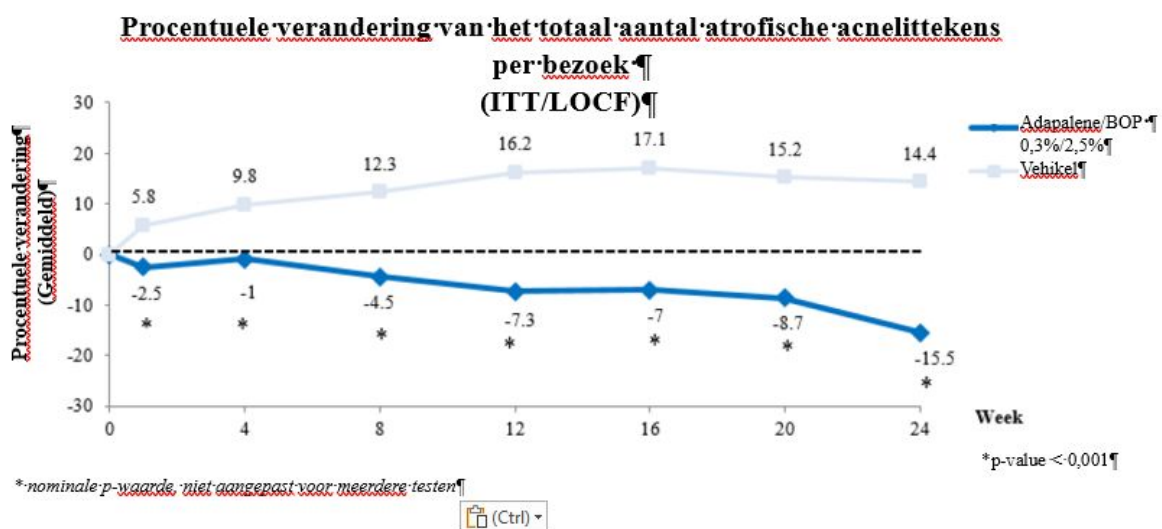
**Tabel 4: Totaal aantal acne littekens (ITT/LOCF)**

Totaal acne littekens (ITT/LOCF)	Adapaleen+BPO 0,3%/2,5% gel	Vehikel gel	Verskil in behandeling	Statistisch resultaat
Gemiddeld ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 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 (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 de gel en de gezichtshelft behandeld met vehikel.

**Figuur 1**



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd met adapaleen/benzoylperoxide 3 mg/g + 25 mg/g gel bij 26 volwassen en adolescente 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  $0,16 \pm 0,08$  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 beide adapaleen/benzoylperoxide gels (1 mg/g + 25 mg/g en 3 mg/g + 25 mg/g) toonden aan dat de transdermale absorptie van adapaleen niet beïnvloed wordt door benzoylperoxide.

De percutane penetratie van benzoylperoxide is gering; 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 carcinogeniteit.

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 adapaleen/benzoylperoxide gel bestaan uit studies over de lokale tolerantie en studies over de toxiciteit bij herhaalde dermale dosissen op ratten, honden en 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 adapalene 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**

Propyleenglycol (E1520)

Glycerol

Sepineo P600

Poloxameer 124

Dinatriumedetaat

Natriumdocusaat

Gezuiverd water

Sepineo P600 is een coprocessed hulpstof bestaande uit: copolymeer van acrylamide en van natriumacryloyldimethyltauraat (1:1), isohexadecaan, polysorbaat 80 (E433), sorbitanoleaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

Houdbaarheid tijdens gebruik (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 kunststof tubes met een witte HDPE kop, voorzien van een aluminium afpelbare verzegeling en afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

Een tube van 15 g

Een tube van 30 g

Een tube van 45 g

Een tube van 60 g

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.

14-16, AVENUE PASTEUR

L-2310 LUXEMBOURG  
LUXEMBURG

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

BE664986

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 09/2025.