

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adalain, 1 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

1 mg (0,1% w/w) adapalenu (*Adapalenum*) oraz benzoilu nadtlenek z wodą,
w ilości odpowiadającej 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenku, bezwodnego (*Benzoylis peroxidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: glikol propylenowy (E 1520) 40 mg/g (4,0% w/w)
oraz 3 mg/g (0,3% w/w) polisorbatów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Jednorodny, nieprzezroczysty żel o barwie białej do bardzo jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do miejscowego leczenia trądziku pospolitego z zaskórnikami, grudkami i krostami (patrz punkt 5.1).

Adalain jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 9 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Żel należy nanosić na cały obszar skóry zajęty przez trądzik raz na dobę wieczorem, na czystą i suchą skórę. Opuszkami palców należy nanosić cienką warstwę żelu, omijając okolicę oczu i ust (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpi podrażnienie, należy zalecić pacjentowi zastosowanie niekomedogennych kremów nawilżających, rzadsze stosowanie produktu leczniczego (np. co drugi dzień), czasowe lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Wczesne objawy poprawy stanu klinicznego występują zazwyczaj między 1 a 4 tygodniem leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego zawierającego adapalen z benzoilu nadtlenkiem u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Sposób podawania

Podanie wyłącznie na skórę.

Należy poinstruować pacjentów, aby myli ręce po zastosowaniu produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Kobiety planujące zajście w ciążę (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Adalain nie należy stosować na uszkodzoną lub narażoną na pęknięcia skórę (skaleczenia lub otarcia) oraz na skórę z egzemą lub poparzoną słońcem.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Adalain z oczami, ustami, nozdrzami i błonami śluzowymi. W razie dostania się produktu leczniczego do oka, należy natychmiast przepłukać je ciepłą wodą.

W razie pojawienia się uczulenia na którykolwiek składnik produktu leczniczego Adalain należy przerwać jego stosowanie.

Należy unikać nadmiernego narażenia na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Adalain z jakimkolwiek farbowanym materiałem, np. tkaninami lub włosami, ponieważ może to spowodować odbarwienie lub zmianę koloru.

Adalain nie powinien mieć kontaktu z żadnymi kolorowymi materiałami, w tym z włosami i farbowanymi tkaninami, ponieważ może to spowodować ich wybielenie i odbarwienie.

Ten produkt leczniczy zawiera 40 mg glikolu propylenowego (E 1520) w każdym gramie żelu, co odpowiada 4,00% w/w i może powodować podrażnienia skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbaty, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy może zawierać do 2,5 mg kwasu benzoesowego na 1 g żelu, jako produkt degradacji benzoilu nadtlenu. Kwas benzoesowy może powodować miejscowe podrażnienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń z adapalenem i benzoilu nadtlenu można stwierdzić, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórę jednocześnie z produktem leczniczym Adalain. Niemniej jednak nie należy stosować jednocześnie produktu leczniczego Adalain z innymi retinoidami, benzoilu nadtlenu lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Należy zachować ostrożność, stosując kosmetyki złuszczące, podrażniające i wysuszające, ponieważ mogą one nasilać działanie podrażniające podczas jednoczesnego stosowania z tym produktem leczniczym.

Wchłanianie adapalenu przez skórę ludzką jest niewielkie (patrz punkt 5.2), dlatego też wystąpienie interakcji z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne.

Przenikanie benzoilu nadtlenu przez skórę jest niewielkie i jest on całkowicie metabolizowany do kwasu benzoesowego, który jest szybko eliminowany. Dlatego też potencjalne interakcje kwasu benzoesowego z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Retynoidy stosowane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retynoidy do stosowania miejscowego, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami, ogólnie są uznawane za wywołujące małą ekspozycję układową, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Mogą jednak wystąpić indywidualne okoliczności (jak np. uszkodzona skóra, przedawkowanie), które przyczynią się do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Produkt leczniczy zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania adapalenu miejscowo u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach, w których podawano adapalen doustnie, wykazały działanie toksyczne na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3).

Doświadczenia kliniczne ze stosowanym miejscowo adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem u kobiet w ciąży są ograniczone.

Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w trakcie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie jego przyjmowania, stosowanie produktu leczniczego Adalain musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących przenikania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek do mleka zwierzęcego lub ludzkiego po zastosowaniu na skórę.

Nie przewiduje się wpływu produktu leczniczego na dziecko karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowy wpływ produktu leczniczego na kobietę karmiącą piersią jest znikomy. Produkt leczniczy Adalain można stosować w okresie karmienia piersią.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć bezpośredniego kontaktu żelu z ciałem dziecka, nie należy nakładać żelu na klatkę piersiową.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi z żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek.

Niemniej jednak nie stwierdzono wpływu adapalenu lub benzoilu nadtlenku na płodność u szczurów w badaniach reprodukcyjnych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Adalain może powodować wymienione poniżej działania niepożądane w miejscu naniesienia:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Obrzęk powiek
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Uczucie ucisku w gardle, duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Suchość skóry, zapalenie kontaktowe skóry z podrażnienia, uczucie pieczenia, podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie się skóry (łuszczenie)
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Świąd skóry, oparzenia słoneczne
	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, swędzenie twarzy, ból skóry (piekący ból), pęcherzyki na skórze, przebarwienie skóry (nadmierne zabarwienie lub odbarwienie), pokrzywka, oparzenie w miejscu aplikacji**

*Dane postmarketingowe

**W większości przypadków „oparzenie w miejscu aplikacji” było powierzchowne, jednak notowano przypadki oparzenia drugiego stopnia lub ciężkiego oparzenia.

Jeśli po naniesieniu produktu leczniczego Adalain wystąpi podrażnienie skóry (rumień, suchość, łuszczenie, pieczenie i ból skóry (kłujący ból)), jego nasilenie jest na ogół łagodne lub umiarkowane z objawami tolerancji miejscowej, które osiągają najwyższe nasilenie w pierwszym tygodniu stosowania, a następnie ustępują samoistnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Adalain przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę.

W razie przypadkowego spożycia produktu leczniczego należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwtrądzikowe stosowane miejscowo.

Retynoidy do stosowania miejscowego na trądzik.

Kod ATC: D10AD53

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Adalain zawiera dwie substancje czynne, których mechanizmy działania są różne, ale wzajemnie dopełniające się:

- Adapalen: Adapalen jest stabilną chemicznie pochodną kwasu naftalenokarboksylowego (naftoesowego) o aktywności podobnej do retynoidów. Badania nad profilem biochemicznym i farmakologicznym wykazały, że adapalen działa w patofizjologii trądziku pospolitego: jest on silnym modulatorem różnicowania komórkowego i keratynizacji oraz ma właściwości przeciwzapalne. Adapalen mechanicznie wiąże się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu normalizuje różnicowanie komórek nabłonka mieszków włosowych, co prowadzi do zmniejszenia powstawania mikrozaskórników. Adapalen hamuje chemotaktyczne (kierunkowe) i chemokinetyczne (losowe) odpowiedzi ludzkich leukocytów wielojądrzastych w modelach *in vitro*; hamuje również metabolizm kwasu arachidonowego do mediatorów stanu zapalnego. Badania *in vitro* wykazały zahamowanie czynników AP-1 oraz ekspresji receptorów typu Toll 2. Profil ten sugeruje, że adapalen zmniejsza komórkowy proces zapalny związany z trądzikiem.

- Benzoilu nadtlenek: Wykazano działanie przeciwbakteryjne benzoilu nadtlenku, szczególnie na bakterie *Cutibacterium acnes*, które występują w stanach patologicznych w mieszkach łojowo-włosowym dotkniętym trądzikiem. Mechanizm działania benzoilu nadtlenku wyjaśniano jego dużą lipofilnością, która umożliwia jego przenikanie przez naskórek do błon komórkowych bakterii i keratynocytów w mieszkach łojowo-włosowym. Benzoilu nadtlenek uważa się za bardzo skuteczny lek przeciwbakteryjny o szerokim spektrum w leczeniu trądziku pospolitego. Wykazano, że wywiera działanie bakteriobójcze poprzez wytwarzanie wolnych rodników, które utleniają białka i inne niezbędne składniki komórkowe w ścianie bakterii. Minimalne stężenie hamujące benzoilu nadtlenku jest bakteriobójcze i wykazano jego działanie na antybiotykowrażliwe i antybiotykkooporne szczepy *C. acnes*. Ponadto wykazano, iż benzoilu nadtlenek ma działanie złuszczące i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek u pacjentów w wieku 12 lat i starszych

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek w postaci żelu stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w dwóch trwających 12 tygodni, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych, podobnie zaprojektowanych, porównujących działanie żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek z działaniem poszczególnych zawartych w nim substancji czynnych - adapalenu i benzoilu nadtlenku oraz z działaniem podłoża żelu u pacjentów z trądzikiem. Do badania 1 i 2 włączono łącznie 2185 pacjentów. Rozkład statystyczny pacjentów przedstawiał się następująco: 49% mężczyzn oraz 51% kobiet, w wieku 12 lat lub więcej (średni wiek: 18,3 roku, w przedziale 12-50 lat), prezentujących od 20 do 50 wykwitów zapalnych oraz 30 do 100 wykwitów niezapalnych w momencie rozpoczęcia badania. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na skórę twarzy i innych okolic ciała dotkniętych trądzikiem, w miarę potrzeb, raz na dobę wieczorem.

Kryteria skuteczności były następujące:

- Odsetek powodzeń, udział procentowy pacjentów zakwalifikowanych jako „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku” w 12. tygodniu leczenia, na podstawie wskaźnika IGA (*ang. Investigator's Global Assessment*).

- Zmiana w 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego (określona w procentach): liczby wykwitów zapalnych; liczby wykwitów niezapalnych; łącznej liczby wykwitów skórnych.

Wyniki skuteczności leczenia w każdym badaniu przedstawiono w Tabeli 1, natomiast skojarzone wyniki obu badań w Tabeli 2. W obu badaniach wykazano, że adapalen + benzoilu nadtlenek jest bardziej skuteczny niż zawarte w nim substancje czynne oraz podłoże żelu. Ogólnie, korzystne działanie netto (wynik działania substancji czynnych minus wynik działania podłoża) uzyskane po zastosowaniu żelu z adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem było większe niż suma korzystnych działań netto uzyskanych po zastosowaniu pojedynczych substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym, co wskazuje na nasilenie działania terapeutycznego tych substancji w przypadku zastosowania ich w produkcie złożonym w ustalonych dawkach. Wczesny wynik leczenia żelem z adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem był stale obserwowany w Badaniu 1 i Badaniu 2 w odniesieniu do zmian zapalnych w pierwszym tygodniu leczenia. Zmiany niezapalne (otwarte i zamknięte zaskórniki) wyraźnie reagowały na leczenie między pierwszym a czwartym tygodniem leczenia. Nie ustalono korzyści w odniesieniu do wykwitów guzkowych w trądziku.

Tabela 1: Skuteczność kliniczna w dwóch badaniach porównawczych

Badanie 1				
Badanie 1 Tydzień 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoilu nadtlenek N=149	Adapalen N=148	Benzoilu nadtlenek N=149	Podłoże żelu N=71
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
liczby wykwitów niezapalnych	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
łącznej liczby wykwitów	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Badanie 2				
Badanie 2 Tydzień 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoilu nadtlenek N=415	Adapalen N=420	Benzoilu nadtlenek N=415	Podłoże żelu N=418
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
liczby wykwitów niezapalnych	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001

łącznej liczby wykwitów	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001
-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Tabela 2: Skuteczność kliniczna w skojarzonych badaniach porównawczych

	Adapalen + Benzoilu nadtlenek N=564	Adapalen N=568	Benzoilu nadtlenek N=564	Podłoże żelu N=489
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
liczby wykwitów niezapalnych	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
łącznej liczby wykwitów	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek u dzieci w wieku od 9 do 11 lat

Podczas badania klinicznego z udziałem dzieci, 285 dzieci w wieku od 9 do 11 lat (53% pacjentów miało 11 lat, 33% miało 10 lat, a 14% miało 9 lat) z trądzikiem pospolitym o ciężkości w skali IGA na poziomie 3 (umiarkowany) i z co najmniej 20, ale nie więcej niż 100 zmianami (niezapalnymi i (lub) zapalnymi) na twarzy (wliczając nos) na początku badania, było leczonych żelem zawierającym adapalen + benzoilu nadtlenek raz na dobę przez 12 tygodni.

Wyniki przeprowadzonego badania klinicznego, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek w leczeniu trądziku twarzy w specyficznej dziecięcej grupie wiekowej, są zgodne z wynikami innych wcześniejszych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych, oraz potwierdzają znaczną skuteczność oraz dopuszczalny poziom tolerancji.

Utrzymujący się wczesny efekt leczenia żelem zawierającym adapalen + benzoilu nadtlenek w porównaniu z podłożem żelu był stale obserwowany dla wszystkich zmian (zapalnych, niezapalnych i całkowitej liczby) w 1 tygodniu i trwał do 12 tygodnia.

Badanie 3		
Tydzień 12 LOCF; ITT	Adapalen + Benzoilu nadtlenek N=142	Podłoże żelu N=143
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediana redukcji (%) dotycząca:		
liczby wykwitów zapalnych	6 (62,5%)	1 (11,5%)
liczby wykwitów niezapalnych	19 (67,6%)	5 (13,2%)
łącznej liczby wykwitów	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego zawierającego adapalen + benzoilu nadtlenek są podobne do profilu farmakokinetycznego żelu zawierającego wyłącznie adapalen 0,1%.

W 30-dniowym badaniu farmakokinetycznym pacjentów z trądzikiem, których leczono żelem o stałym składzie obu składników lub odpowiednią formułą adapalenu 0,1% w warunkach maksymalnych (przy stosowaniu 2 g żelu na dobę), stężenie adapalenu było niemierzalne w większości próbek osocza (granica czułości 0,1 ng/ml). Niewielkie stężenie adapalenu ($C_{\max}$ pomiędzy 0,1 a 0,2 ng/ml) odnotowano w dwóch próbkach krwi pobranych od osób leczonych żelem zawierającym adapalen + benzoilu nadtlenek i w trzech próbkach od osób leczonych adapaleniem 0,1% w żelu. Najwyższe AUC_{0-24h} adapalenu w grupie pacjentów leczonych żelem ze stałym składem obu składników wyniosło 1,99 ng.h/ml.

Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi w poprzednich badaniach farmakokinetycznych obejmujących różne produkty lecznicze z adapaleniem 0,1%, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalen zawsze była niska.

Przenikanie benzoilu nadtlenku przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę substancja ta ulega całkowitemu przekształceniu do kwasu benzoesowego, który jest szybko eliminowany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, fototoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono badania toksycznego działania adapalenu, podawanego doustnie i na skórę, na reprodukcję na szczurach i królikach. Wykazano działanie teratogenne przy wysokiej ekspozycji ogólnoustrojowej (dawki doustne od 25 mg/kg/dobę). W przypadku mniejszej ekspozycji na produkt leczniczy (podanie na skórę dawki 6 mg/kg/dobę), obserwowane były zmiany liczby żeber lub kręgów.

Badania żelu adapalen + benzoilu nadtlenek przeprowadzone na zwierzętach, trwające nawet do 13 tygodni, obejmujące badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej po podaniu miejscowym u szczurów, psów i świnek miniaturowych, wykazały miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia, co jest zgodne z oczekiwaniami dotyczącymi produktów leczniczych złożonych, zawierających benzoilu nadtlenek.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalen po wielokrotnym zastosowaniu na skórę zwierząt produktu leczniczego złożonego zawierającego adapalen, jest bardzo niska, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. Benzoilu nadtlenek jest szybko i całkowicie przekształcany w kwas benzoesowy w skórze i po wchłonięciu jest wydalany z moczem, ze zmniejszoną ekspozycją ogólnoustrojową.

Toksyczność reprodukcyjna adapalenu była badana po podaniu doustnym u szczurów pod kątem wpływu na płodność.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozrodczość i płodność, przeżywalność miotu F1, wzrost i rozwój do odstawienia, a następnie wydajność reprodukcyjną po podaniu doustnym adapalenu w dawkach do 20 mg/kg/dobę.

Badanie toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem dawek doustnych benzoilu nadtlenku w wysokości do 1000 mg/kg/dobę (5 ml/kg) wykazało, że benzoilu nadtlenek nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze w dawkach do 500 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E 1520)
Glicerol
Sepineo P600
Poloksamer 124
Disodu edetynian
Sodu dokuzynian
Woda oczyszczona

Sepineo P600 jest współprzetworzoną substancją pomocniczą składającą się z: kopolimeru akryloamidu i sodu akryloilodimetylotaurynianu (1:1), izohexadekanu, polisorbatu 80, sorbitanu oleinianu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu tuby: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe plastikowe tuby z HDPE/LLDPE z białą szyjką HDPE i uszczelką typu *peel-off* z aluminium, z białą zakrętką z PP zawierające 30 g, 45 g lub 60 g żelu.

Nie wszystkie wielkości opakowania muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**