

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adalain, 3 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

3 mg (0,3% w/w) adapalenu (*Adapalenum*) oraz benzoilu nadtlenu z wodą,
w ilości odpowiadającej 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenu, 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 punkty 4.2 i 5.1).

Adalain jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Żel należy nanosić na cały obszar skóry twarzy i tułowia zajęty przez trądzik raz na dobę wieczorem, na czystą i suchą skórę.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz odpowiedzi terapeutycznej na leczenie. Wczesne objawy poprawy stanu klinicznego występują zazwyczaj między 1 a 4 tygodniem leczenia. Jeśli nie zostanie zaobserwowana poprawa po 4 do 8 tygodniach leczenia, należy ponownie rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia.

Dostępny jest również produkt leczniczy Adalain o mniejszej mocy (Adalain, 1 mg/g + 25 mg/g, żel), którego użycie należy rozważyć u pacjentów z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu (patrz punkt 5.1).

W przypadku pokrycia całej twarzy licznymi grudkami i krostkami obserwowano zwiększone korzyści kliniczne u pacjentów leczonych żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenu, 3mg/g + 25 mg/g w porównaniu z terapią referencyjną (adapalen + benzoilu nadtlenu, 1 mg/g + 25 mg/g, żel). Lekarz może dokonać wyboru pomiędzy dwoma stężeniami, opierając się na aktualnym stanie klinicznym pacjenta oraz nasileniu objawów.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie wyłącznie na skórę.

Nanosić cienką warstwę żelu na zajęte obszary skóry na twarzy i (lub) tułowi raz na dobę, po myciu. Nanieść ilość wielkości ziarna groszku na każdą okolicę twarzy (np. na czoło, brodę, każdy policzek), unikając oczu i warg (patrz punkt 4.4).

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

Kosmetyki można nakładać po wyschnięciu produktu leczniczego.

Jeśli wystąpi podrażnienie, pacjentowi należy zalecić stosowanie, odpowiednio do potrzeb, niekomedogennych produktów nawilżających, stosowanie produktu leczniczego z mniejszą częstością (np. co drugi dzień), tymczasowe przerwanie jego stosowania lub całkowite odstawienie go.

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 tego produktu leczniczego należy przerwać jego stosowanie.

Należy unikać nadmiernego narażenia na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV.

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

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenu, u pacjentów z ciężkim trądzikiem guzkowym lub głębokim trądzikiem guzkowo-torbielowatym. Ponieważ u pacjentów z ciężkim trądzikiem guzkowym lub guzkowo-torbielowatym istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia trwałych blizn wtórnie do zmian trądzikowych, nie zaleca się tego żelu u takich pacjentów w związku z ryzykiem uzyskania niezadowolającej reakcji na leczenie.

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 benzoowego na 1 g żelu, jako produkt degradacji benzoilu nadtlenu. Kwas benzoowy 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 adapalenen i benzoilu nadtlakiem 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 nadtlakiem lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Należy zachować ostrożność, stosując kosmetyki złuszczające, 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 benzoowego, który jest szybko eliminowany. Dlatego też potencjalne interakcje kwasu benzoowego 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 nadtlak 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 stosowaniem miejscowo adapalenen i benzoilu nadtlakiem u kobiet w ciąży są ograniczone.

Jeśli produkt leczniczy Adalain jest stosowany w trakcie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie jego przyjmowania, leczenie produktem leczniczym Adalain musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

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

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie adapalenu do mleka po doustnym lub dożylnym podaniu adapalenu.

Nie można wykluczyć, że istnieje ryzyko dla dzieci karmionych piersią.

Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu, lub czasowym wstrzymaniu leczenia żelem Adalain, 3 mg/g + 25 mg/g należy podjąć po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć bezpośredniego kontaktu żelu z ciałem dziecka, nie należy stosować 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

Adalain, 3 mg/g + 25 mg/g nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

Można się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych na skórze u około 10% pacjentów. Do związanych z leczeniem działań niepożądanych, które były na ogół uznane za powiązane ze stosowaniem żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek, należą reakcje w miejscu aplikacji o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, takie jak podrażnienie skóry charakteryzujące się głównie łuszczeniem, suchością, rumieniem i paleniem/pieczeniem. Zaleca się zastosowanie kremu nawilżającego, tymczasowe zmniejszenie częstości aplikacji do nakładania produktu leczniczego co drugi dzień lub tymczasowe przerwanie jego stosowania, aż będzie można powrócić do stosowania raz na dobę.

Reakcje te występują na ogół wcześniej w trakcie leczenia i zazwyczaj z czasem stopniowo ustępują.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów i częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i zostały opisane po zastosowaniu adapalenu z benzoilu nadtlenkiem w badaniu klinicznym fazy 3., w którym jako produkt kontrolny zastosowano podłoże produktu (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rumień powiek
	Nieznana*	Obrzęk powiek
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezje (mrowienie w miejscu aplikacji)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana*	Uczucie ucisku w gardle, duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk, uczucie pieczenia, podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie się skóry (łuszczenie)
	Niezbyt często	Suchość skóry, świąd, wysypka
	Nieznana*	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 z obserwacji po dopuszczeniu do obrotu odnotowane w okresie począwszy od pierwszego na świecie wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego w postaci żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek, 1 mg/g + 25 mg/g, pochodzące z populacji o nieznanej wielkości.

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

Działania niepożądane dotyczące skóry były częstsze przy stosowaniu żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g niż w przypadku żelu o niższym stężeniu (adapalen i benzoilu nadtlenek 1 mg/g + 25 mg/g) w porównaniu do podłoża. W głównych badaniach (patrz punkt 5.1) działania niepożądane związane ze skórą wystąpiły u 9,2% badanych w mieszanej populacji, leczonych żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g oraz u 3,7% w populacji leczonej żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek w porównaniu z grupą, u której zastosowano podłoże żelu (2,9%).

Poza niektórymi z działań niepożądanych wymienionych powyżej opisywano w badaniach klinicznych również występowanie innych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego adapalen 0,1% i benzoilu nadtlenek 2,5%), wcześniej dopuszczonego do obrotu produktu złożonego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek:

- Innymi działaniami niepożądanymi, które opisywano w badaniach klinicznych z użyciem żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek są podrażnieniowe kontaktowe zapalenie skóry (występujące często) i oparzenia słoneczne (występujące niezbyt często).

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, 3 mg/g + 25 mg/g przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę. Nałożenie nadmiernej ilości produktu Adalain, 3 mg/g + 25 mg/g może spowodować nasilone podrażnienie. W takim wypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i poczekać, aż zmiany na skórze ustąpią.

W razie przypadkowego połknięcia 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 złuszczone i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek w żelu stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w 12-

tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym klinicznie badaniu porównującym żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g, z podłożem żelu u 503 pacjentów z trądzikiem. W tym badaniu 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g, 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek 1 mg/g + 25 mg/g oraz 69 pacjentów leczonych podłożem żelu.

Kryteria skuteczności były następujące:

- Odsetek powodzeń, udział procentowy pacjentów zakwalifikowanych jako „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku” w 12. tygodniu leczenia, z poprawą o co najmniej dwa stopnie wskaźnika ogólnej oceny przez lekarza (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*). Wskaźnik IGA „wolny od trądziku” odpowiadał czystej skórze, bez zmian zapalnych czy niezapalnych. Wskaźnik IGA „prawie wolny od trądziku” odpowiadał obecności niewielkiej liczby rozproszonych zaskórników i niewielkiej liczby małych grudek.
- Bezwzględna zmiana w 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego liczby wykwitów zapalnych i niezapalnych.

Podczas oceny początkowej u 50% pacjentów włączonych do badania nasilenie trądziku oceniano jako „umiarkowane” (IGA=3), a u 50% jako „ciężkie” (IGA=4). W całej badanej populacji dozwolona była obecność maksymalnie dwóch guzków. Jeśli chodzi o liczbę zmian, u pacjentów było średnio obecnych po 98 zmian łącznie (zakres: 51–226), przy czym średnia liczba zmian zapalnych wynosiła 38 (zakres: 20–99), a średnia liczba zmian niezapalnych wynosiła 60 (zakres: 30–149). Pacjenci byli w wieku od 12 do 57 lat (średni wiek: 19,6 roku), przy czym 273 (54,3%) pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Do badania włączono podobną liczbę mężczyzn (47,7%) i kobiet (52,3%).

W tym kluczowym badaniu u 55,2% pacjentów w grupie z chorobą o ciężkim nasileniu trądzik występował na tułowie. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na skórę twarzy i innych okolic tułowia dotkniętych trądzikiem w miarę potrzeb, raz na dobę, wieczorem.

Przeprowadzono analizy statystyczne w celu porównania i zinterpretowania wyników badania w sposób stopniowany:

- żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g) w porównaniu z podłożem żelu w ogólnej populacji pacjentów z trądzikiem o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (IGA=3 i IGA=4)
- żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g) w porównaniu z podłożem żelu w podgrupie pacjentów z trądzikiem o nasileniu ciężkim (IGA=4)

Wyniki dotyczące skuteczności dla łącznej populacji pacjentów z trądzikiem o umiarkowanym i ciężkim nasileniu przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność kliniczna w całej populacji: pacjenci z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym i ciężkim nasileniu po 12 tygodniach (połączone wskaźniki IGA = 3 i 4, MI, populacja ITT)

Parametry skuteczności	Adapalen 0,3% + benzoilu nadtlenek 2,5%, żel (N=217)	Adapalen 0,1% + benzoilu nadtlenek 2,5%, żel (N=217) ^a	Podłoże żelu (N=69)
Odsetek powodzeń (poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA „wolny od trądziku” lub	33,7% ^b	27,3%	11,0%

„prawie wolny od trądziku”)			
Zmiana liczby wykwitów zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Zmiana liczby wykwitów niezapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	40,5 ^b (68,3%)	40 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= imputacja wielokrotna; ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat)

a) Badanie to nie zostało zaprojektowane ani nie miało na celu formalnego porównania skuteczności adapalenu z benzoilu nadtlenkiem 0,3% + 2,5% do niższej mocy adapalenu 0,1% i benzoilu nadtlenku 2,5%, ani do porównania mniejszej mocy adapalenu 0,1% i benzoilu nadtlenku 2,5% do podłoża żelu

b) $p < 0,001$ w porównaniu do podłoża

W tabeli 3 przedstawiono wyniki podstawowych analiz skuteczności w populacji pacjentów z trądzikiem o ciężkim nasileniu.

Tabela 3: Skuteczność kliniczna u pacjentów z trądzikiem pospolitym o ciężkim nasileniu (wskaźnik IGA = 4, MI, populacja ITT)

Parametry skuteczności	Adapalen 0,3% + benzoilu nadtlenek 2,5%, żel (N=106)	Adapalen 0,1% + benzoilu nadtlenek 2,5%, żel (N=112)	Podłoże żelu (N=34)
Odsetek powodzeń (poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku”)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Zmiana liczby wykwitów zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Zmiana liczby wykwitów niezapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= imputacja wielokrotna; ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat)

a) $p = 0,029$ w porównaniu do podłoża

b) $p < 0,001$ w porównaniu do podłoża

Żel zawierający adapalen w stężeniu 0,1% oraz benzoilu nadtlenek w stężeniu 2,5% był uwzględniony w tym badaniu jako lek referencyjny. U pacjentów, u których trądzik oceniono jako mający

„umiarkowane” nasilenie (wskaźnik IGA 3), żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g nie wykazał przewagi w skuteczności w porównaniu do leczenia referencyjnego. W analizie obejmującej pacjentów z trądzikiem ocenionym jako mający „ciężkie” nasilenie (wskaźnik IGA 4) żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g osiągnął wyższą skuteczność w porównaniu do podłoża żelu z różnicą w leczeniu 20,1% (31,9% w porównaniu do 11,8%; 95% CI: [6,0%, 34,2%], $p=0,029$), czego nie osiągnięto podczas leczenia produktem referencyjnym (różnica w leczeniu w porównaniu do podłoża – 8,8%).

Działanie żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g na blizny trądzikowe oceniono w badaniu OSCAR. Było to wielośrodkowe, randomizowane, zaślepienie dla badacza, kontrolowane podłożem badanie, z zastosowaniem porównania wewnątrzsobniczego (prawa połowa twarzy vs. lewa połowa twarzy), w którym uczestniczyli mężczyźni i kobiety w wieku od 16 do 35 lat ($n = 67$), z trądzikiem pospolitym twarzy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wynoszącą 40 średnią liczbą zmian trądzikowych (18 zmian zapalnych, 22 zmiany niezapalne) po obu stronach twarzy. U zdecydowanej większości pacjentów (93%), występował trądzik o ogólnie umiarkowanym nasileniu. Zmiany trądzikowe były równomiernie rozłożone po obu stronach twarzy, nasilenie występowania blizn trądzikowych obejmowało po 12 blizn po każdej stronie twarzy, z przewagą blizn o wymiarach od 2 do 4 mm. U większości pacjentów (63%) występowały blizny o ogólnie łagodnym nasileniu, a u około 30% pacjentów występowały blizny o nasileniu umiarkowanym.

Do badania włączono mężczyzn i kobiety w wieku od 16 do 35 lat łącznie, z fototypem skóry typu od I do IV według skali Fitzpatricka.

Populacja włączona do badania składała się głównie z kobiet (65,7%), większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (86,6%), pozostałą część stanowili Azjaci (13,4%), pochodzenie etniczne nie zostało uwzględnione. Najczęściej występującymi fototypami skóry był typ II (47,8%) i typ III (34,3%), a pozostałą część stanowił typ IV (13,4%) i typ I (4,5%).

Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani do grupy stosującej żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g na jednej połowie twarzy i podłożu żelu na drugiej połowie twarzy, raz na dobę, wieczorem, przez okres 24 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była liczba zanikowych blizn trądzikowych, występujących na jednej połowie twarzy w 24 tygodniu badania.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że stosowanie żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g wiązało się ze zmniejszeniem całkowitej liczby blizn trądzikowych (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Całkowita liczba blizn trądzikowych (ITT/LOCF)

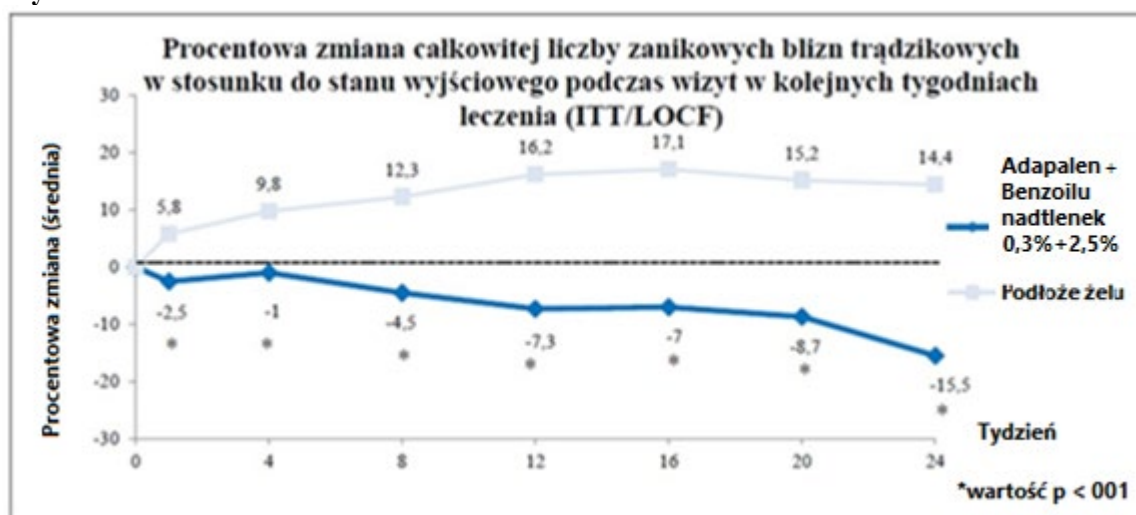
Całkowita liczba blizn trądzikowych (ITT/LOCF)	Adapalen + Benzoilu nadtlenek 0,3% + 2,5%, żel	Podłoże żelu	Różnica w leczeniu	Wynik statystyczny
Średnia $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 4,4	$p < 0,0001$
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0; 12,0)	(8,0; 19,0)	(-7,0; 0,0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek, 3 mg/g + 25 mg/g powodował przede wszystkim redukcję blizn o wielkości od 2 do 4 mm (żel z adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem, 3 mg/g + 25 mg/g średnia 9,0 $\pm$ 5,4; średnia dla podłoża żelu 12,1 $\pm$ 7,0; średnia różnica w leczeniu względem podłoża

żelu $-3,1 \pm 4,1$), podczas gdy redukcja blizn o wielkości >4 mm była mniejsza (średnia dla żelu z adapalenen i benzoilu nadtlentkiem, $3 \text{ mg/g} + 25 \text{ mg/g}$ $0,6 \pm 0,8$; średnia dla podłoża żelu $1,2 \pm 1,9$; średnia różnica w leczeniu względem podłoża żelu $-0,6 \pm 1,5$).

Wykres 1 przedstawia zmianę procentową całkowitej liczby blizn zanikowych obserwowaną podczas oceny połówek twarzy, na których stosowano żel zawierający adapalenen i benzoilu nadtlentek, $3 \text{ mg/g} + 25 \text{ mg/g}$ i połówek twarzy, na których stosowano podłoże żelu.

Wykres 1



* nominalna wartość p , nieskorygowana dla wielokrotnych testów

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki obejmujące podawanie żelu zawierającego adapalenen i benzoilu nadtlentek, $3 \text{ mg/g} + 25 \text{ mg/g}$ 26 pacjentom w wieku dorosłym i młodzieńczym (od 12 do 33 lat) z ciężkim trądzikiem pospolitym. U pacjentów zastosowano leczenie polegające na aplikacji produktu leczniczego na wszystkie potencjalnie zajęte okolice w okresie 4 tygodni, w średniej dawce $2,3 \text{ grama/dobę}$ (zakres: $1,6\text{-}3,1 \text{ grama/dobę}$) żelu zawierającego adapalenen i benzoilu nadtlentek, $3 \text{ mg/g} + 25 \text{ mg/g}$ nakładanego w postaci cienkiej warstwy na twarz, barki, górną część klatki piersiowej i górną część pleców. Po 4 tygodniach leczenia u 16 pacjentów (62%) stwierdzono mieralne stężenie adapalenu w osoczu powyżej granicy oznaczalności (wartość LOQ $0,1 \text{ ng/ml}$), ze średnią wartością $C_{\max}$ $0,16 \pm 0,08 \text{ ng/ml}$ i średnią wartością $AUC_{0-24 \text{ h}}$ $2,49 \pm 1,21 \text{ ng.h/ml}$. U pacjentów z największą ekspozycją wartości $C_{\max}$ i $AUC_{0-24 \text{ h}}$ adapalenu wynosiły odpowiednio $0,35 \text{ ng/ml}$ i $6,41 \text{ ng.h/ml}$.

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z oboma mocami żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek (1 mg/g + 25 mg/g oraz 3 mg/g + 25 mg/g) wykazano, że benzoilu nadtlenek nie wpływa na przezskórne wchłanianie adapalenu.

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 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.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że adapalen ma potencjalnie bardzo trwały i toksyczny wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że adapalen może stwarzać ryzyko dla środowiska wodnego.

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), izoheksadekanu, 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 HDPE/LLDPE, z białą szyjką HDPE i uszczelką typu *peel-off* z aluminium, z białą zakrętką z PP zawierające 15 g, 30 g, 45 g lub 60 g.

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**