

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silseq, 1 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

glikol propylenowy (E1520) 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 koloru białego do bardzo bladego żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego z zaskórnikami, grudkami i krostkami (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Silseq jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku od 9 lat.

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 stosowanie niekomedogennych preparatów nawilżających, stosowanie produktu leczniczego z mniejszą częstością (np. co drugi dzień), tymczasowe przerwanie jego stosowania lub całkowite jego odstawienie.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Sposób podawania

Podanie wyłącznie na skórę.

Pacjentów należy poinstruować, aby myli ręce po nałożeniu produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Silseq nie należy stosować na uszkodzoną skórę ani skórę o przerwanej ciągłości (rozcięcia lub otarcia), z wypryskiem lub oparzeniem słonecznym.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Silseq z oczami, ustami, nozdrzami lub błonami śluzowymi. Jeśli produkt leczniczy dostanie się do oka, należy je natychmiast przemyć ciepłą wodą.

Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego w razie pojawienia się reakcji wskazującej na uczulenie na którykolwiek z jego składników.

Należy unikać nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Silseq z wszelkimi 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 (E1520) w każdym gramie żelu, co odpowiada 4% w/w, który może spowodować podrażnienie skóry.

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

Ten produkt leczniczy zawiera do 2,5 mg kwasu benzoowego w gramie żelu, produkt rozkładu benzoilu nadtlenu. Kwas benzoowy może powodować miejscowe podrażnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

Przenikanie benzoilu nadtlenku 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 podawane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retynoidy stosowane miejscowo, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami, ogólnie są uznawane za wywołujące niewielką ekspozycję ogólnoustrojową, ze względu na minimalne wchłanianie przez skórę. Mogą jednak występować czynniki indywidualne (np. uszkodzona bariera skórna, nadmierne stosowanie), które przyczynią się do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.3).

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

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

Doświadczenia kliniczne ze stosowanym miejscowo adapalenu i nadtlenku benzoilu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Jeśli ten produkt leczniczy jest stosowany w czasie ciąży, lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie jego stosowania, leczenie należy przerwać.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i nadtlenek benzoilu do mleka zwierząt oraz do mleka kobiecego po naniesieniu żelu 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 Silseq można stosować w okresie karmienia piersią.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć narażenia dziecka na kontakt z produktem leczniczym, nie należy nanosić żelu na klatkę piersiową.

Płodność

Nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi dotyczących wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek w postaci żelu na płodność.

Nie stwierdzono jednak wpływu adapalenu i benzoilu nadtlenku na płodność w badaniach dotyczących ich wpływu na reprodukcję u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Silseq może powodować wymienione poniżej działania niepożądane w miejscu nałożenia:

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Obrzęk powiek
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Ucisk 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Świąd, oparzenia słoneczne
	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk twarzy, ból skóry (piekący ból), pęcherze (pęcherzyki), przebarwienie skóry (nadmierne zabarwienie lub odbarwienie), pokrzywka, oparzenie w miejscu aplikacji**

* Dane z obserwacji po dopuszczeniu do obrotu

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

Jeżeli po naniesieniu tego produktu leczniczego wystąpi podrażnienie skóry, jego nasilenie jest na ogół łagodne lub umiarkowane, z objawami nietolerancji miejscowej (zaczerwienienie, suchość, łuszczenie, pieczenie i ból skóry (kłujący ból)), które osiągają największe nasilenie w pierwszym tygodniu stosowania, po czym 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Silseq przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę.

W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego, należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego; retynoidy do stosowania miejscowego w trądziku, kod ATC: D10AD53

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Silseq zawiera dwie substancje czynne, których mechanizmy działania są różne, ale wzajemnie dopełniające się:

- Adapalen: adapalen jest stabilną chemicznie pochodną kwasu naftalenokarboksylowego o aktywności podobnej do retynoidów. Badania nad profilem biochemicznym i farmakologicznym adapalenu wykazały, że adapalen działa w patofizjologii trądziku pospolitego: jest silnym modulatorem różnicowania i keratynizacji komórek oraz wykazuje właściwości przeciwzapalne. Mechanizm działania adapalenu polega na wiązaniu się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu doprowadza do prawidłowego różnicowania komórek nabłonka mieszków włosowych, co prowadzi do zmniejszenia ilości mikrozaskórników. Adapalen hamuje chemotaktyczną (kierunkową) i chemokinetyczną (przypadkową) odpowiedź ludzkich leukocytów wielojądrzastych w modelach *in vitro*; hamuje również przemianę kwasu arachidonowego do mediatorów stanu zapalnego. Badania *in vitro* wykazały zahamowanie czynników AP-1 oraz ekspresji receptorów Toll-podobnych 2. Profil ten sugeruje, że adapalen osłabia komórkową komponentę zapalną w trądziku.

- Benzoilu nadtlenek: wykazano działanie przeciwdrobnoustrojowe 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 antybiotykooporne i antybiotykowrażliwe szczepy *C. acnes*. Ponadto wykazano, iż benzoilu nadtlenek ma działanie złuszczące i keratolityczne.

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

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w dwóch trwających 12 tygodni,

wieloośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych, podobnie zaprojektowanych, porównujących działanie złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenku z działaniem poszczególnych zawartych w nim substancji czynnych 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 starszych (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 zdefiniowany jako 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 i zmiana procentowa w 12 tygodniu leczenia w stosunku do stanu wyjściowego: liczby wykwitów zapalnych, liczby wykwitów niezapalnych, łącznej liczby wykwitów skórnych.

Wyniki skuteczności leczenia w każdym badaniu przedstawiono w Tabeli 1, natomiast połączone wyniki obu badań - w Tabeli 2. W obu badaniach produkt leczniczy będący żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek okazał się bardziej skuteczny niż zawarte w nim substancje czynne oraz podłoże żelu. Łącznie, korzystne działanie netto (wynik działania substancji czynnych minus wynik działania podłoża) uzyskane po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek było większe niż suma korzystnych działań netto uzyskanych po zastosowaniu pojedynczych substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym, wskazując jednocześnie na nasilenie działania terapeutycznego tych substancji w przypadku zastosowania ich w złożonym produkcie leczniczym w ustalonych dawkach. Wczesny wynik leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek był konsekwentnie obserwowany w badaniu 1 i 2 w odniesieniu do wykwitów zapalnych w pierwszym tygodniu leczenia. Wykwity 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 2: Skuteczność kliniczna w dwóch badaniach porównawczych

Badanie 1 Tydzień 12, dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Badanie 1			
	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, dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (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 3: 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 złożonego 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 oraz 14% miało 9 lat), u których występował trądzik pospolity, którego początkowe nasilenie w skali IGA określono na poziomie 3 (umiarkowany) i z co najmniej 20 zmianami, lecz nie więcej niż 100 zmianami) (zapalnymi i (lub) niezapalnymi) na twarzy (w tym na

nosie), było leczonych żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek stosowanym 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 tej specyficznej młodszej grupie wiekowej, są zgodne z wynikami innych kluczowych badań klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat i starszych, oraz potwierdzają jego znaczną skuteczność oraz dopuszczalny poziom tolerancji. Trwałe, pierwsze efekty leczenia żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek w porównaniu z leczeniem samym podłożem żelu, były obserwowane we wszystkich rodzajach zmian (zapalne, niezapalne, całkowita liczba) po 1 tygodniu leczenia i utrzymywały się do 12 tygodnia leczenia.

Badanie 3		
Tydzień 12 dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (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%)
łącznie liczby wykwitów	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

W 30-dniowym badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u pacjentów z trądzikiem, których leczono żelem o stałym składzie obu składników lub adapalenu 0,1% w warunkach maksymalnych (stosowanie 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 i benzoilu nadtlenek i w trzech próbkach od osób leczonych żelem zawierającym adapalen 0,1% w. Najwyższa wartość AUC_{0-24h} adapalenu oznaczona w grupie pacjentów leczonych złożonym produktem leczniczym wyniosła 1,99 ng.h/mL.

Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych badaniach klinicznych oceniających FK różnych produktów leczniczych adapalenu 0,1%, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalen była zawsze mała.

Przenikanie benzoilu nadtlenku przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę jest on całkowicie przekształcany w kwas benzoesowy, który jest szybko eliminowany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, fototoksyczności oraz działania rakotwórczego nie ujawniają 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 masy ciała/dobę). W przypadku mniejszej ekspozycji na produkt leczniczy (podanie na skórę dawki 6 mg/kg masy ciała/dobę) obserwowane były zmiany liczby żeber lub kręgow.

Badania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuk przeprowadzone na zwierzętach obejmowały badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej podawanej na skórę u szczurów, psów i świń miniaturowych, trwające do 13 tygodni. Wykazano w nich miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia, co jest zgodne z oczekiwaniami dotyczącymi złożonych produktów leczniczych zawierających benzoilu nadtlenuk. Ekspozycja ogólnoustrojowa na adapalen po wielokrotnym nanoszeniu na skórę zwierząt złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen jest bardzo mała, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze benzoilu nadtlenuk jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzoesowego, który po wchłonięciu do organizmu jest wydalany z moczem, z ograniczoną ekspozycją ogólnoustrojową.

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

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

W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa przeprowadzonym na szczurach narażonych na dawek doustnych nadtlenuku benzoilu do 1000 mg/kg/dobę (5 mL/kg), wykazano, że nadtlenuk benzoilu nie ma działania teratogennego ani nie wpływa na funkcje reprodukcyjne w dawkach do 500 mg/kg masy ciała/dobę.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że adapalen ma potencjalnie bardzo trwałe i toksyczne działanie 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 E1520

Glicerol

Sepineo P600

Poloksamer 124

Disodu edetynian

Sodu dokuzynian

Woda oczyszczona

Sepineo P600 to współprzetworzona substancja pomocnicza składająca się z: kopolimeru akryloamidu i sodu akryloildimetetylotaurynianu (1:1), izoheksadekanu, polisorbatu 80, sorbitanu oleinianu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres przydatności (po pierwszym otwarciu): 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe tuby z tworzywa sztucznego HDPE/LLDPE, z białą szyjką z HDPE i uszczelką typu *peel-off* z aluminium, z białą zakrętką z PP.

Jedna tuba 30 g

Jedna tuba 45 g

Jedna tuba 60 g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28874

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.02.2025

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

8.01.2026