

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silseq, 3 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

3 mg adapalenu (0,3% w/w) oraz benzoilu nadtlenek z wodą, w ilości odpowiadającej 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenku bezwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

glikol propylenowy (E1520) 40 mg/g (4,0% w/w) oraz 3 mg/g (0,3% w.w) polisorbitów.

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 (*Acne vulgaris*) z zaskórnikami, licznymi grudkami i krostkami (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Produkt leczniczy Silseq 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. Pierwsze objawy poprawy stanu klinicznego pojawiają się zazwyczaj między 1. a 4. tygodniem leczenia. Jeśli po 4-8 tygodniach nie zostanie zaobserwowana poprawa, należy ponownie rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia.

W obrocie dostępny jest również produkt leczniczy Silseq, 1 mg/g + 25mg/g

Ten żel dostępny jest o niższej mocy (Silseq, 1 mg/g + 25mg/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 osób leczonych żelem zawierającym adapalen 0,3% i benzoilu nadtlenek 2,5% w porównaniu z terapią referencyjną (żel adapalen i benzoilu nadtlenek, 1 mg/g + 25mg/g). Lekarze mogą dokonać wyboru pomiędzy dwoma stężeniami opierając się na aktualnym stanie klinicznym pacjenta oraz nasileniu objawów.

Szczególne 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 żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenu 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 ciekłą warstwę żelu na zajęte obszary skóry na twarzy i (lub) tułowi raz na dobę, po myciu. Zaleca się nanieść ilość wielkości ziarna grochu na każdą okolicę twarzy (np. na czoło, brodę, każdy policzek), unikając oczu i warg (patrz punkt 4.4).

Pacjentom należy zalecić, aby myli ręce po nałożeniu 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 wstrzymanie jego stosowania lub całkowite jego odstawienie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych 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 Silseq nie należy nanosić na uszkodzoną skórę ani skórę o naruszonej ciągłości (rozcięcia lub otarcia), z wypryskiem lub oparzeniem słonecznym.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Silseq z oczami, wargami, 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.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek 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 stosowania produktu leczniczego Silseq u takich pacjentów w związku z ryzykiem uzyskania niezadowolającej reakcji na leczenie.

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 zawiera polisorbaty, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy może zawierać do 2,5 mg kwasu benzoesowego w gramie żelu, produkt rozkładu benzoilu nadtlenku. Kwas benzoesowy 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 adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem 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 nadtlenkiem lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Należy zachować ostrożność stosując kosmetyki złuszczone, 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 zaistnienie potencjalnych interakcji kwasu benzoesowego z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym jest 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 czynniki (np. uszkodzona bariera skórna, nadmierne stosowanie), które przyczynią się do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

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

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące miejscowego stosowania adapalenu 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 stosowaniem miejscowo adapaleniem i nadtlenkiem 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 adapalenu i benzoilu nadtlenku do mleka zwierząt oraz do mleka kobiecego po naniesieniu żelu na skórę. Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące szczurów wykazują przenikanie adapalenu do mleka po doustnym lub dożylnym podaniu adapalenu.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu lub czasowym wstrzymaniu leczenia należy podjąć po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

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 adapalenu i benzoilu nadtlenek w postaci żelu na płodność u ludzi.

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

Produkt leczniczy Silseq nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 adapalenu 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 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA oraz częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), o nieznanym częstości występowania (niemożliwej do określenia na podstawie dostępnych danych) i zostały opisane po zastosowaniu żelu zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenek w badaniu klinicznym fazy 3., w którym jako produkt kontrolny zastosowano podłoże produktu (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rumień powieki
	Częstość nieznana*	Obrzęk powieki
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezje (mrowienie w miejscu aplikacji)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana*	Uczucie ucisku w gardle, duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk, uczucie pieczenia skóry, podrażnienie skóry
	Niezbyt często	Suchość skóry, świąd, wysypka
	Częstość nieznana*	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 odnotowane w okresie począwszy od pierwszego na świecie wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego zawierającego w postaci żelu zawierającego adapalen 0,1% i benzoilu nadtlenek 2,5%, 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 3 mg/g i benzoilu nadtlenek 25 mg/g niż przy stosowaniu żelu o mniejszym stężeniu (adapalen 0,1% + benzoilu nadtlenek 2,5%) 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 3 mg/g i benzoilu nadtlenek 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 wymienionymi powyżej, w badaniach klinicznych zgłaszano również występowanie innych działań niepożądanych po zastosowaniu żelu 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 zastosowaniem żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek są kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (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, 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. Nałożenie nadmiernej ilości żelu może spowodować silne podrażnienie. W takim wypadku pacjent musi przerwać leczenie 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 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 naftalenokarboksyłowego 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. Z mechanistycznego punktu widzenia adapalen wiąże się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu doprowadza do prawidłowego różnicowania komórek mieszkowych nabłonka, 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 antybiotykowrażliwe i antybiotykooporne szczepy *C. acnes*. Ponadto wykazano, iż benzoilu nadtlenek ma działanie złuszczące i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w trwającym 12 tygodni, wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym porównującym działanie żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek (3 mg/g + 25 mg/g) z działaniem podłoża żelu, z udziałem 503 pacjentów z trądzikiem. W tym badaniu 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen w stężeniu 0,3% i benzoilu nadtlenek w

stężeniu 2,5%, 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen w stężeniu 0,1% i benzoilu nadtlenu w stężeniu 2,5% i 69 pacjentów – podłożem żelu.

Kryteria skuteczności były następujące:

- odsetek powodzeń zdefiniowany jako udział procentowy pacjentów zakwalifikowanych jako „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku” po 12 tygodniach leczenia, z poprawą o co najmniej dwa stopnie wskaźnika ogólnej oceny przez lekarza (ang. *Investigator's Global Assessment, IGA*). 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 guzków.
- Bezwzględna zmiana po 12 tygodniach leczenia w stosunku do stanu wyjściowego liczby zmian 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 lat), 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 tułowi. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na skórę twarzy i innych okolic ciała dotkniętych trądzikiem w miarę potrzeb, raz na dobę, wieczorem.

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

- porównanie żelu zawierającego adapalen 0,3% i benzoilu nadtlenu 2,5% z podłożem żelu w ogólnej populacji pacjentów z trądzikiem o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (IGA=3 i IGA=4)
- porównanie żelu zawierającego adapalen 0,3% i benzoilu nadtlenu 2,5% z podłożem żelu w podgrupie pacjentów z trądzikiem o nasileniu ciężkim (IGA=4)

Wyniki dotyczące skuteczności w połączonych populacjach 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+nadtlenek benzoilu 0,3%+2,5% żel N=217	Adapalen+nadtlenek benzoilu 0,1%+2,5% żel N=217 ^a	Podłoże żelu N=69
Odsetek powodzeń (poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku”)	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Zmiana liczby zmian zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Zmiana liczby zmian niezapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

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

a) Badanie nie zostało zaplanowane i nie dawało możliwości do oficjalnego porównania skuteczności żelu zawierającego adapalen 0,3% i benzoilu nadtlenu 2,5% do niższej mocy żelu zawierającego adapalen 0,1% i benzoilu nadtlenu 2,5%, ani do porównania mniejszej mocy żelu zawierającego adapalen 0,1% i benzoilu nadtlenu 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+nadtlenek benzoilu 0,3%+2,5% żel N=106	Adapalen+nadtlenek benzoilu 0,1%+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 zmian zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Zmiana liczby zmian 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 1 mg/g i benzoilu nadtlenu 25 mg/g był uwzględniony w tym badaniu jako lek referencyjny. U pacjentów, u których trądzik oceniono jako mający „umiarkowane” nasilenie (wskaźnik IGA 3), żel zawierający adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenu 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 3 mg/g i benzoilu nadtlenu 25 mg/g uzyskał 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 3 mg/g i benzoilu nadtlenuk 25 mg/g na blizny trądzikowe oceniono w badaniu OSCAR. Było to wieloośrodkowe, 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%).

Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli randomizowani do grupy stosującej żel zawierający adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenuk 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 terapii lekowej wiązało się ze zmniejszeniem całkowitej liczby blizn trądzikowych (patrz Tabela 4).

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

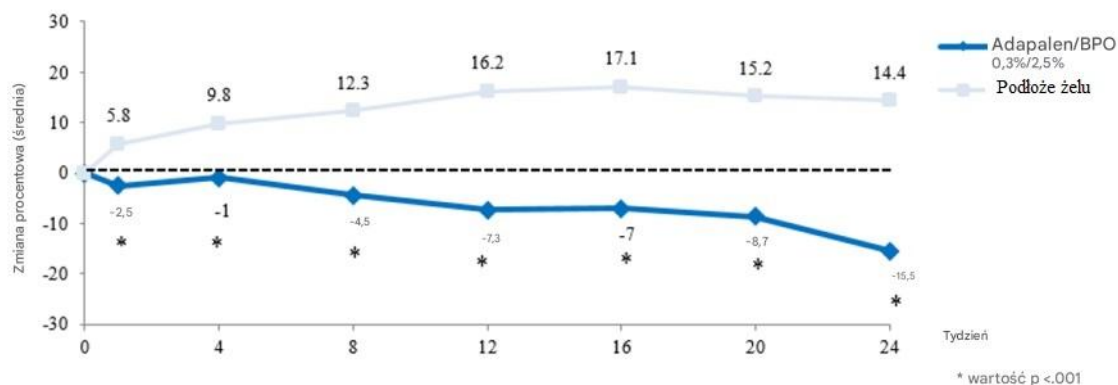
Całkowita liczba blizn trądzikowych (ITT/LOCF)	Adapalen+nadtlenek benzoilu 0,3%+2,5% żel	Podłoże żelu	Różnica w leczeniu	Wynik statystyczny
Średnia $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 4,4	p<0,0001
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1,Q3)	(6,0, 12,0)	(8,0, 19,0)	(-7,0, 0,0)	
(Min,Max)	(0, 27)	(0, 36)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

Żel zawierający adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenuk 25 mg/g powodował przede wszystkim redukcję blizn o wielkości od 2 do 4 mm (średnia dla żelu zawierającego adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenuk 25 mg/g 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 zawierającego adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenuk 25 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 i połówek twarzy na których stosowano podłoże żelu.

Wykres 1

Procentowa zmiana całkowitej liczby zanikowych blizn trądzikowych w stosunku do stanu wyjściowego podczas wizyt w kolejnych tygodniach leczenia (ITT/LOCF)



* nominalna wartość p , nieskorygowana dla wielokrotnych testów

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki obejmujące podawanie żelu zawierającego adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenu 25 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 grama/dobę (zakres: 1,6-3,1 grama/dobę) żelu Epiduo Forte 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 mierzalne stężenie adapalenu w osoczu powyżej granicy oznaczalności (wartość LOQ 0,1 ng/mL), ze średnią wartością C_{max} $0,16 \pm 0,08$ ng/ml i średnią wartością $AUC_{0-24 h}$ $2,49 \pm 1,21$ ng.h/mL. U pacjentów z największą ekspozycją wartości C_{max} i $AUC_{0-24 h}$ adapalenu wynosiły odpowiednio 0,35 ng/mL i 6,41 ng.h/mL.

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z żelami (adapalen 1 mg/g i benzoilu nadtlenu 25 mg/g oraz adapalen 3 mg/g i benzoilu nadtlenu 25 mg/g) wykazano, że benzoilu nadtlenu nie wpływa na przezskórne wchłanianie adapalenu.

Przenikanie benzoilu nadtlenu 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, rakotwórczości oraz fototoksyczności, 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 kręgów.

Badania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek przeprowadzone na zwierzętach obejmują badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej podawanej na skórę u szczurów, psów i (lub) 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 nadtlenek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na adapalen po wielokrotnym nanoszeniu na skórę zwierząt produktu leczniczego złożonego zawierającego adapalen jest bardzo mała, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze benzoilu nadtlenek jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzoesowego, który po wchłonięciu do organizmu jest wydalany z moczem, przy ograniczonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

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 masy ciała/dobę.

Badanie toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem dawek doustnych nadtlenku benzoilu w wysokości do 1000 mg/kg masy ciała/dobę (5 mL/kg), wykazało, że nadtlenek benzoilu nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze 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 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 E1520
Glicerol
Sepineo P600
Poloksamer 124
Disodu edetynian
Sodu dokuzynian
Woda oczyszczona

Sepineo P600 to współprzetworzona substancja pomocnicza składająca się z:
Kopolimeru akrylamidu i sodu akryloyldimetylotaurynianu (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 15 g

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(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28875

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