

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neladap, 1 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

1 mg (0,1% w/w) adapalenu

benzoilu nadtlenuk z wodą, co odpowiada 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenuku bezwodnego.

Substancje pomocnicze 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 o barwie białej do bardzo bladej żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Neladap 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 zmieniony chorobowo obszar skóry raz na dobę wieczorem, na czystą i suchą skórę. Cienką warstwę żelu należy nanosić opuszkami palców, omijając okolice oczu i ust (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpi podrażnienie, należy zalecić pacjentowi zastosowanie kremów nawilżających, które nie wpływają na tworzenie się zaskórników, stosowanie produktu leczniczego rzadziej (np. co drugi dzień), czasowe lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Pierwsze objawy poprawy stanu klinicznego pojawiają się zwykle między 1. a 4. tygodniem leczenia.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności adapalenu i benzoilu nadtlenuku u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Sposób stosowania

Podanie wyłącznie na skórę.

Pacjentów należy poinformować o konieczności umycia rąk po zastosowaniu produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Neladap nie należy stosować na uszkodzoną lub popękaną skórę (skaleczenia lub otarcia) oraz na skórę z wypryskami lub oparzeniami słonecznymi.

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

Jeśli pojawi się uczulenie na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego należy przerwać jego stosowanie.

Należy unikać nadmiernego narażenia na promieniowanie słoneczne lub promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Neladap z jakimkolwiek farbowanym materiałem w tym z włosami i tkaninami, ponieważ może to spowodować odbarwienie lub zmianę koloru.

Ten produkt leczniczy zawiera 40 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym gramie żelu co odpowiada 4% w/w, który może powodować podrażnienie skóry.

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

Ten lek może zawierać do 2,5 mg kwasu benzoowego na g żelu, jako produkt rozkładu benzoilu nadtlenu. Kwas benzoowy może powodować miejscowe podrażnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji.

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń z adapalenenem i benzoilu nadtlakiem wynika, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórę i jednocześnie z żelem. Jednak z produktem leczniczym Neladap nie należy stosować jednocześnie retynoidów lub benzoilu nadtlenu lub leków o podobnym mechanizmie działania. Należy zachować ostrożność stosując kosmetyki o działaniu złuszcającym, podrażniającym i wysuszającym, 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 a substancja ta jest całkowicie metabolizowana do kwasu benzoowego, który jest szybko wydalany. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby wystąpiła interakcja kwasu benzoowego z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Doustne podawanie retynoidów wiąże się z występowaniem wad wrodzonych. Ogólnie przyjmuje się, że retynoidy podawane miejscowo, stosowane zgodnie z informacją o produkcie, powodują niewielką ekspozycję ogólnoustrojową ze względu na minimalne wchłanianie przez skórę. Jednak mogą istnieć

indywidualne czynniki (np. uszkodzona bariera skórna, nadmierne stosowanie), które przyczyniają się do zwiększonego narażenia ogólnoustrojowego.

Ciąża

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 ograniczone dane dotyczące stosowania adapalenu miejscowo u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach, w których podawano adapalen doustnie, wykazały działanie toksyczne na rozrodczość po stosowaniu 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 ten produkt leczniczy jest stosowany w trakcie ciąży, lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, leczenie musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania adapalenu i benzoilu nadtlenku do mleka zwierząt lub mleka kobiet po zastosowaniu na skórę.

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

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

Płodność

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Neladap może powodować wymienione poniżej działania niepożądane w miejscu zastosowania:

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	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Uczucie ucisku w gardle, duszność

piersiowej i śródpiersia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Suchość skóry, zapalenie kontaktowe skóry z podrażnienia, podrażnienie skóry, uczucie pieczenia skóry, rumień, złuszczenie się skóry (łuszczenie)
	Niezbýt często ($\geq 1/1000$ 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 (kłujący ból), pęcherzyki na skórze, przebarwienie skóry (hiperpigmentacja lub odbarwienie), pokrzywka, oparzenie w miejscu podania**

*Dane po wprowadzeniu do obrotu

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

Jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego pojawia się podrażnienie skóry (rumień, suchość, łuszczenie się, pieczenie skóry oraz ból skóry (kłujący ból)), to jego nasilenie jest niewielkie lub umiarkowane, a objawy tolerancji miejscowej osiągają najwyższe nasilenie w czasie pierwszego tygodnia stosowania, po czym same ustępują.

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Neladap przeznaczony jest tylko 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 stosowane miejscowo. Retynoidy przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego

kod ATC: D10AD53

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Neladap 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 profilu biochemicznego i farmakologicznego wykazały, że adapalen działa w patofizjologii trądziku pospolitego: jest on silnym modulatorem wpływającym na procesy różnicowania komórek naskórka i proces keratynizacji oraz wykazuje własności przeciwzapalne. Pod względem mechanizmu działania, adapalen wiąże się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu prowadzi do prawidłowego różnicowania komórek nabłonka, co przyczynia się 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 zmniejsza komórkowy proces zapalny związany z trądzikiem.
- ***Benzoilu nadtlenuk:*** Wykazano działanie przeciwbakteryjne benzoilu nadtlenuku, szczególnie na bakterie *Cutibacterium acnes*, które występują w stanach patologicznych w mieszku łojowo-włosowym ze zmianą trądzikową. Mechanizm działania benzoilu nadtlenuku wynika z jego dużej lipofilności, która umożliwia jego przenikanie przez naskórek do błon komórkowych bakterii i keratynocytów w mieszku łojowo-włosowym. Benzoilu nadtlenuk 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 nadtlenuku jest bakteriobójcze i wykazano jego działanie na antybiotykowrażliwe i antybiotykoo odporne szczepy *C. acnes*. Ponadto, wykazano, iż benzoilu nadtlenuk ma działanie złuszczone i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna adapalenu i benzoilu nadtlenuku u pacjentów w wieku 12 lat i starszych

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w dwóch trwających 12 tygodni, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych o podobnym schemacie, porównujących działanie żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem do działania 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 wynosił około 49% mężczyzn oraz 51% kobiet, w wieku 12 lat lub starszych (średni wiek: 18,3 roku, w przedziale 12-50 lat), wykazujących od 20 do 50 zmian zapalnych oraz 30 do 100 zmian niezapalnych w momencie rozpoczęcia badania. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na zmienioną chorobowo skórę twarzy i innych obszarów ciała, w razie potrzeby, 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 oraz zmiana procentowa w 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych w zakresie: liczby zmian zapalnych, liczby zmian niezapalnych, łącznej liczby zmian skórnych

Wyniki skuteczności leczenia w każdym badaniu przedstawiono w Tabeli 1, natomiast łączne wyniki obu badań w Tabeli 2. W obu badaniach żel adapalenenem i benzoilo nadtlenukiem okazał się bardziej skuteczny niż pojedyncze substancje czynne oraz podłoża żelu. Łącznie, korzystne działanie netto (wynik działania substancji czynnych minus wynik działania podłoża) uzyskane po zastosowaniu żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenuku 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 preparacie złożonym w ustalonych dawkach. Wczesny wynik leczenia żelu z adapaleniem i benzoilu nadtlentkiem był konsekwentnie obserwowany w badaniu 1 i 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 stosowaniu w zmianach guzkowych w trądziku.

Tabela 1. Skuteczność kliniczna w dwóch badaniach porównawczych

Badanie 1				
Badanie 1 Tydzień 12, dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Adapalen+ben- zoilu nadtlentek N=149	Adapalen N=148	Benzoilu nadtlentek 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 zmiany (% zmiany) dotycząca				
liczby zmian zapalnych	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
liczby zmian niezapalnych	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
łącznej liczby zmian	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+ben- zoilu nadtlentek N=415	Adapalen N=420	Benzoilu nadtlentek N=415	Podłoże 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 zmiany (% zmiany) dotycząca				
liczby zmian zapalnych	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
liczby zmian niezapalnych	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
łącznej liczby zmian	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 łącznych badaniach porównawczych

	Adapalen+ben- zoilu nadtlentek N=564	Adapalen N=568	Nadtlentek benzoilu 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 zmian (% zmian) dotycząca:				
liczby zmian zapalnych	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
liczby zmian niezapalnych	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)

łącznie liczby zmian	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)
----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Skuteczność kliniczna adapalenu i benzoilu nadtlenku 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 było w wieku 11 lat, 33% było w wieku 10 lat oraz 14% było w wieku 9 lat), u których na początku badania występował trądzik pospolity o stopniu nasilenia w skali IGA na poziomie 3 (umiarkowany) i z co najmniej 20, lecz nie więcej niż 100 zmianami (niezapalnymi i (lub) zapalnymi) na twarzy (w tym na nosie), leczono żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem raz na dobę przez 12 tygodni.

Wyniki przeprowadzonego badania klinicznego, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem w leczeniu trądziku twarzy w określonej młodszej grupie wiekowej, są zgodne z wynikami innych kluczowych badań klinicznych przeprowadzonymi u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych z trądzikiem pospolitym, oraz potwierdzają znaczną skuteczność w leczeniu trądziku oraz dopuszczalny poziom tolerancji. Utrzymujące się, pierwsze efekty leczenia żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem w porównaniu z leczeniem samym podłożem żelu, były konsekwentnie obserwowane we wszystkich rodzajach zmian (zapalne, niezapalne, całkowita liczba) od pierwszego tygodnia 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 zmian (% zmian) dotycząca:		
liczby zmian zapalnych	6 (62,5%)	1 (11,5%)
liczby zmian niezapalnych	19 (67,6%)	5 (13,2%)
łącznie liczby zmian	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem są podobne do profilu farmakokinetycznego żelu zawierającego tylko 0,1% adapalenu.

W 30-dniowym klinicznym badaniu farmakokinetyki pacjentów z trądzikiem, których leczono żelem o ustalonym składzie obu składników lub dopasowanym składzie adapalenu o stężeniu 0,1% w warunkach maksymalnych (nanoszenie 2 g żelu na dobę), stężenie adapalenu był 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 z adapalenenem i benzoilu nadtlenku oraz w trzech próbkach od osób leczonych żelem z adapalenenem o stężeniu 0,1% w. Najwyższe AUC_{0-24h} adapalenu w grupie pacjentów leczonych żelem o ustalonym składzie obu składników wyniosło 1,99 ng godz./ml.

Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi w poprzednich klinicznych badaniach farmakokinetyki dotyczących różnych postaci adapalenu 0,1%, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalenen była zawsze mała.

Przenikanie nadtlenku benzoilu przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę substancja ta jest całkowicie metabolizowana do kwasu benzooesowego, 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, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono badania toksycznego działania adapalenu, podawanego doustnie i na skórę, na rozrodczość u szczurów i królików. Wykazano działanie teratogenne po zastosowaniu dużych dawek ogólnoustrojowych (dawki doustne od 25 mg/kg mc. na dobę). Po zastosowaniu mniejszych dawek (podanie na skórę dawki 6 mg/kg mc. na dobę), obserwowane były zmiany liczby żeber lub kręgów.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem obejmują badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności po podaniu wielokrotnym na skórę u szczurów, psów i świńek do 13 tygodni, wykazały miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia. Jest to zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi produktów złożonych, zawierających nadtlentek benzoilu.

Ogólnoustrojowe narażenie na adapalenen po wielokrotnym podaniu na skórę zwierząt produktu złożonego jest bardzo małe, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze nadtlentek benzoilu jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzooesowego i po wchłonięciu jest wydalany z moczem. Ma to wpływ na zmniejszenie narażenia ogólnoustrojowego.

Toksyczny wpływ adapalenu na rozrodczość badano 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 mc. na dobę.

Badanie toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój, przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem dawek doustnych benzoilu nadtlentku do 1000 mg/kg mc. na dobę (5 ml/kg), wykazało że benzoilu nadtlentek nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę.

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 złożona substancja pomocnicza składająca się z:
Kopolimer akryloamidu i sodu akryloilodimetylotaurynianu (1:1), izoheksadekan, polisorbat 80, sorbitanu oleinian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 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 białą zakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań:

1 tuba po 30 g

1 tuba po 45 g

1 tuba po 60 g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

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