

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neladap, 3 mg/g + 25 mg/g, żel

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera:

3 mg (0,3% w/w) adapalenu

benzoilu nadtlenek z wodą, co odpowiada 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) 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 4.2 i 5.1).

Neladap 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 z trądzikiem 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 zwykle między 1 a 4 tygodniem leczenia. Jeśli po 4-8 tygodniach leczenia nie nastąpi poprawa, należy ponownie rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia.

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

Jeśli cała twarz pokryta jest licznymi grudkami i krostkami, zwiększone korzyści kliniczne obserwowano u osób leczonych żelem z adapalenu z benzoilu nadtlenkiem o mocy 0,3% + 2,5% w porównaniu z terapią referencyjną (żel z adapalenu i z benzoilu nadtlenkiem o mocy 1 mg/g + 25 mg/g). Lekarz może wybrać pomiędzy dwoma stężeniami na podstawie aktualnego stanu klinicznego pacjenta oraz nasilenia objawów.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności żelu z adapalenem i z benzoilu nadtlenkiem u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie badano 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.

Cienką warstwę żelu należy nanieść na zmienione chorobowo obszary na twarzy i (lub) tułowi raz na dobę, po myciu. Zaleca się zastosować ilość o wielkości ziarna groszku na każdy obszar twarzy (np. na czoło, brodę, każdy policzek), unikając oczu i warg (patrz punkt 4.4).

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

Kosmetyki można nakładać po wchłonięciu 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 przerwanie leczenia.

### **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 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.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania żelu z adapalenem i benzoilu nadtlenkiem u pacjentów z ciężkim trądzikiem guzkowym lub głębokim trądzikiem guzkowo-torbielowatym. W związku z tym, że u pacjentów z ciężkim trądzikiem guzkowym lub guzkowo-torbielowatym istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia trwałych blizn wtórnie do zmian trądzikowych, nie zaleca się stosowania żelu u takich pacjentów ze względu na ryzyko niezadowalającej odpowiedzi na leczenie.

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 nadtlentkiem wynika, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórę i jednocześnie z żelem. Jednak, 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 nadtlenu 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 stosowaniem miejscowo adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem 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 nadtlenu do mleka zwierząt lub mleka kobiet 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 należy podjąć po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

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 benzoilu nadtlenku na płodność u szczurów w badaniach dotyczących rozrodczości (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Neladap nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania

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 z adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem, należą reakcje w miejscu podania o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, takie jak podrażnienie skóry charakteryzujące się głównie łuszczeniem, suchością, rumieniem i pieczeniem/kłującym bólem. Zaleca się zastosowanie kremu nawilżającego, tymczasowe zmniejszenie częstości stosowania co drugi dzień lub tymczasowe przerwanie jego stosowania, aż będzie można powrócić do stosowania raz na dobę.

Reakcje te występują na ogół na początku 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 żelu z adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem w badaniu klinicznym fazy 3., w którym jako kontrolę zastosowano podłoże produktu (patrz tabela 1).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rumień powieki
	Nieznana*	Obrzęk powieki
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezje (mrowienie w miejscu podania)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana*	Uzucie ucisku w gardle, duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk, uczucie pieczenia skóry, podrażnienie skóry, rumień, łuszczenie się skóry
	Niezbyt często	Suchość skóry, świąd, wysypka

	Nieznana*	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk twarzy, ból skóry (piekący ból), pęcherzyki, przebarwienie skóry (nadmierne zabarwienie lub odbarwienie), pokrzywka, oparzenie w miejscu podania**
--	-----------	--

\* Dane z obserwacji po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane od pierwszego na świecie wprowadzenia do obrotu żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem o mocy 0,1% + 2,5%, pochodzące z populacji o nieznannej wielkości.

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

Działania niepożądane dotyczące skóry występowały częściej po stosowaniu żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g niż po niższym stężeniu żelu (adapalen 0,1% + benzoilu nadtlenek 2,5%) w porównaniu do podłoża. W głównym badaniu (patrz punkt 5.1) działania niepożądane związane ze skórą wystąpiły u 9,2% badanych w mieszanej populacji leczonej żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem oraz u 3,7% w populacji leczonej żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem w porównaniu z grupą, u której zastosowano podłoże żelu (2,9%).

Dodatkowo do działań niepożądanych wymienionych powyżej, w badaniach klinicznych zgłaszano również inne działania niepożądane po zastosowaniu żelu z adapalenenem 0,1% + benzoilu nadtlenkiem 2,5%, wcześniej dopuszczonego do obrotu produktu złożonego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek:

- Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem, to kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (często) i oparzenia słoneczne (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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Neladap przeznaczony jest tylko do stosowania na skórę raz na dobę. Zastosowanie większej ilości żelu może spowodować ciężkie podrażnienie. W takim wypadku należy przerwać leczenie, 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 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 naftalenokarboksylowego 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 mieszkach łojowo-włosowym dotkniętym trądzikiem. Mechanizm działania benzoilu nadtlenuku wynika z jego dużej lipofilności, która umożliwia jego przenikanie przez naskórek do błon komórkowych bakterii i keratynocytów w mieszkach 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 antybiotykkooporne szczepy *C. acnes*. Ponadto, wykazano, iż benzoilu nadtlenuk ma działanie złuszczone i keratolityczne.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w trwającym 12 tygodni, wielośrodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym porównującym działanie żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g z działaniem podłoża żelu, z udziałem 503 pacjentów z trądzikiem. W tym badaniu 217 pacjentów leczono żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem o mocy 0,3% + 2,5%, 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen o mocy 0,1% + benzoilu nadtlenuk 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 grudek.
- 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 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 tułowiu. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na skórę twarzy i innych obszarów ciała zmienionych chorobowo w miarę potrzeb, raz na dobę, wieczorem.

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

- porównanie żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem o mocy 0,3% + 2,5% z podłożem żelu w ogólnej populacji pacjentów z trądzikiem o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (IGA=3 i IGA=4)
- porównanie żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem o mocy 0,3% + 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+benzoilu nadtlenek 0,3%+2,5%, żel (N=217)	Adapalen +benzoilu nadtlenek 0,1% + 2,5%, żel (N=217) <sup>a</sup>	Podłoże żelu (N=69)
<b>Odsetek powodzeń</b> (poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku”)	33,7% <sup>b</sup>	27,3% <sup>c</sup>	11,0%
<b>Zmiana liczby zmian zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)</b>	27,8 <sup>b</sup> (68,7%)	26,5% (69,3%)	13,2 (39,2%)
<b>Zmiana liczby zmian niezapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)</b>	40,5 <sup>b</sup> (68,3%)	40% (68,0%)	19,7 (37,4%)

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

<sup>a</sup> Badanie nie zostało zaplanowane i nie dawało możliwości do oficjalnego porównania skuteczności adapalenu + benzoilu nadtlenku o mocy 0,3% 2,5%, do niższej mocy adapalenu 0,1% + benzoilu nadtlenku 2,5%, ani do porównania mniejszej mocy adapalenu 0,1% + benzoilu nadtlenku 2,5% do podłoża żelu

<sup>b</sup> p<0,001 w porównaniu do podłoża

W tabeli 3 przedstawiono wyniki podstawowych badań 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+benzoilu nadtlenek 0,3%+2,5%, żel (N=106)	Adapalen+benzoilu nadtlenek 0,1%+2,5%, żel (N=112)	Podłoże żelu (N=34)
<b>Odsetek powodzeń</b> (poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku”)	31,9% <sup>a</sup>	20,5%	11,8%

<b>Zmiana liczby zmian zapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)</b>	37,3 <sup>b</sup> (74,4%)	30,2% (68%)	14,3 (33,0%)
<b>Zmiana liczby zmian niezapalnych, średnie zmniejszenie bezwzględne (procentowe)</b>	46,3 <sup>b</sup> (72,1%)	43,9% (68,4%)	17,8 (30,8%)

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

<sup>a</sup> p=0,029 w porównaniu do podłoża

<sup>b</sup> p<0,001 w porównaniu do podłoża

Żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenuk o mocy 1 mg/g + 25 mg/g był uwzględniony w tym badaniu jako lek referencyjny. U pacjentów, u których trądzik oceniono jako mający „umiarkowane” nasilenie (wskaźnik IGA 3), stosowanie żelu z adapaleniem i benzoilu nadtlenukiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g nie wykazał lepszej skuteczności w porównaniu do leczenia referencyjnego. W analizie obejmującej pacjentów z trądzikiem ocenionym jako mający „ciężkie” nasilenie (wskaźnik IGA 4) osiągnięto 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 wynosiła 8,8%).

Działanie żelu z adapaleniem i benzoilu nadtlenukiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g na blizny trądzikowe oceniono w badaniu OSCAR. Było to wielośrodkowe, randomizowane, zaślepione 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, ze średnią liczbą zmian trądzikowych wynoszącą 40 (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 adapalen i benzoilu nadtlenuk o mocy 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności była liczba zanikowych blizn trądzikowych, występujących na jednej połowie twarzy w 24 tygodniu badania.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała, że stosowanie produktu leczniczego zmniejszyło całkowitą liczbę blizn trądzikowych (patrz Tabela 4).

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

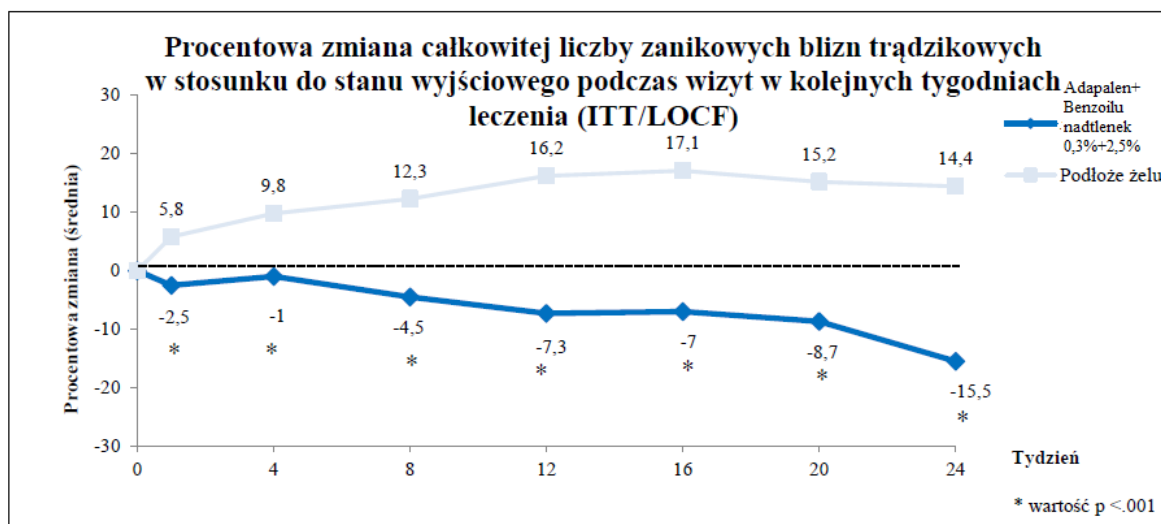
<b>Całkowita liczba blizn trądzikowych (ITT/LOCF)</b>	<b>Adapalen+benzoilu nadtlenuk 0,3% + 2,5% żel</b>	<b>Podłoże żelu</b>	<b>Różnica w leczeniu</b>	<b>Wynik statystyczny</b>
Średnia ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	

Mediana	8,0	13,0	-3,0	p<0,0001
(Q1, Q3)	(6,0; 12,0)	(8,0; 19,0)	(-7,0; 0,0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Żel z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g przede wszystkim zmniejszał blizny o wielkości od 2 do 4 mm (średnia dla żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem wynosiła  $9,0 \pm 5,4$ ; średnia dla podłoża żelu wynosiła  $12,1 \pm 7,0$ ; średnia różnica w leczeniu w porównaniu z podłożem żelu wynosiła  $-3,1 \pm 4,1$ ), podczas gdy zmniejszenie blizn o wielkości  $> 4$  mm było mniejsze (średnia dla żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem wynosiła  $0,6 \pm 0,8$ ; średnia dla podłoża żelu wynosiła  $1,2 \pm 1,9$ ; średnia różnica w leczeniu w porównaniu do podłoża żelu wynosiła  $-0,6 \pm 1,5$ ).

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**



\* nominalna wartość p, nieskorygowana dla wielokrotnych testów

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dotyczące stosowania żel z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g u 26 dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku od 12 do 33 lat) z ciężkim trądzikiem pospolitym. U pacjentów zastosowano leczenie raz na dobę na wszystkie potencjalnie zmienione chorobowo obszary w okresie 4 tygodni, średnia dawka 2,3 grama na dobę (zakres: 1,6-3,1 grama/dobę) żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem o mocy 3 mg/g + 25 mg/g stosowanego 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  $AUC_{0-24h}$   $2,49 \pm 1,21$  ng godz./ml. U pacjentów z największą ekspozycją wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  adapalenu wynosiły odpowiednio 0,35 ng/ml i 6,41 ng godz./ml.

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z żelami z adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem (o mocy 1 mg/g + 25 mg/g i o mocy 3 mg/g + 25 mg/g) wykazano, że benzoilu nadtlentek nie wpływa na przezskórne wchłanianie adapalenu.

Przenikanie nadtlenu benzoilu przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę substancja ta jest całkowicie metabolizowana do kwasu benzoowego, 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 nadtlakiem obejmują badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności po podaniu wielokrotnym na skórę u szczurów, psów i świnek do 13 tygodni, wykazały miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia. Jest to zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi produktów złożonych, zawierających nadtlaki benzoilu.

Ogólnoustrojowe narażenie na adapalen po wielokrotnym podaniu na skórę zwierząt produktu złożonego jest bardzo małe, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze nadtlak benzoilu jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzoowego 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 nadtlaku do 1000 mg/kg mc na dobę (5 ml/kg), wykazało że benzoilu nadtlak nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze w dawkach do 500 mg/kg mc. na 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 złożona substancja pomocnicza składająca się z:

Kopolimer akryloamidu i sodu akryloilodimetylotaurynianu (1:1), izoheksadekan, polisorbitat 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 15 g

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**