

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsifast, 3 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera:

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

benzoilu nadtlenuk z wodą w ilości odpowiadającej 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenuk, bezwodnego (*Benzoylis peroxidum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

glikol propylenowy (E1520) 40 mg/g (4,00%) i polisorbat 3 mg/g (0,3% w/w).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Jednorodny, nieprzezroczysty żel o barwie białej do bardzo jasnej żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania na skórę w leczeniu trądziku pospolitego z występującymi zaskórnikami, grudkami i krostkami (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Arsifast jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży oraz dzieci 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 nie zostanie zaobserwowana poprawa po 4-8 tygodniach leczenia, należy ponownie rozważyć korzyści z kontynuacji.

Dostępna jest niższa dawka tego żelu (Arsifast, 1 mg/g + 25 mg/g, żel), którego użycie rozważyć należy u pacjentów z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu (patrz punkt 5.1).

W przypadku pokrycia całej twarzy licznymi grudkami i krostkami, obserwowano zwiększone korzyści kliniczne u pacjentów leczonych adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem (3 mg/g + 25 mg/g) w porównaniu z terapią referencyjną (adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem, 1 mg/g + 25 mg/g). Lekarz może 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 adapalenu i benzoilu nadtlenu w żelu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat

Sposób podania

Podanie wyłącznie na skórę.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Arsifast nie należy nanosić na uszkodzoną lub popękaną skórę (rozcięcia lub otarcia) oraz na skórę z egzemą lub poparzeniem słonecznym.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Arsifast z oczami, ustami, nozdrzami i błonami śluzowymi. W razie dostania się produktu leczniczego do oka, należy przepłukać je natychmiast ciepłą wodą.

W razie pojawienia się uczulenia na którykolwiek składnik tego produktu leczniczego należy przerwać jego stosowanie.

Unikać nadmiernego narażenia na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Arsifast z jakimkolwiek farbowanym materiałem, np. tkaninami lub włosami, ponieważ może to spowodować odbarwienie lub zmianę koloru.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności adapalenu i benzoilu nadtlenu w żelu 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 Arsifast 3 mg/g + 25 mg/g w żelu u takich pacjentów w związku z ryzykiem uzyskania niezadowolającej reakcji na leczenie.

Produkt leczniczy zawiera 40 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym gramie żelu, co odpowiada 4% w/w i może powodować podrażnienia skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbát, który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy może zawierać do 2,5 mg kwas benzoesowy w 1 g żelu, będącego produktem degradacji nadtlenu benzoilu. 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 adapalenenem i benzoilu nadtlakiem można stwierdzić, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórkę jednocześnie z produktem leczniczym Arsifast. Jednak nie należy stosować jednocześnie produktu Arsifast z innymi retynoidami, benzoilu nadtlakiem lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Ostrożnie stosować kosmetyki złuszczające, podrażniające i wysuszające, ponieważ mogą one nasilać działanie podrażniające podczas jednoczesnego stosowania z tym produktem leczniczym.

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

Przenikanie benzoilu nadtlenu przez skórkę jest niewielkie, 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 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 przezskórkne. Mogą jednak wystąpić indywidualne okoliczności (jak np. uszkodzona skóra, przedawkowanie), które przyczynią się do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Adapalen i benzoilu nadtlak są przeciwwskazane do stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.3).

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

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

Doświadczenia kliniczne ze stosowanym miejscowo adapalenenem i benzoilu nadtlakiem u kobiet w ciąży są ograniczone.

Jeśli ten produkt leczniczy jest stosowany w trakcie ciąży, lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku, leczenie musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania adapalenu i benzoilu nadtlenu do mleka zwierząt oraz ludzi po naniesieniu na skórkę. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych

dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie adapalenu do mleka po doustnym lub dożylnym podaniu adapalenu.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią.

Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu lub czasowym wstrzymaniu leczenia tym żelem 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 tym żelem, nie należy go nanosić na klatkę piersiową.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność z adapalenem i benzoilu nadtlenkiem w postaci żelu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku

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 produktu leczniczego Arsifast, 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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i zostały opisane po zastosowaniu adapalenu i benzoilu nadtlenku 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 występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rumień powieki
	Nieznana*	Obrzęk powieki
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezje (mrowienie w miejscu aplikacji)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana*	Uczucie ucisku w gardle, duszność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk, uczucie pieczenia skóry, podrażnienie 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 aplikacji**

*Dane z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszone od czasu globalnego wprowadzenia na rynek żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem 1 mg/g + 25 mg/g, pochodzące z populacji o nieznanej wielkości

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

Działania niepożądane dotyczące skóry były częstsze przy stosowaniu adapalenu i benzoilu nadtlenku 3 mg/g + 25 mg/g w żelu niż przy stosowaniu adapalenu i benzoilu nadtlenku 1 mg/g + 25 mg/g w żelu 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 adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem 3 mg/g + 25 mg/g w żelu oraz u 3,7% w populacji leczonej adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem 1 mg/g + 25 mg/g w żelu, w porównaniu z grupą u której zastosowano podłoże żelu – 2,9%.

Poza niektórymi z działań niepożądanych wymienionych powyżej opisywano również występowanie innych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego adapalenu i benzoilu nadtlenku 1 mg/g + 25 mg/g w żelu, wcześniej dopuszczonego do obrotu produktu złożonego zawierającego adapalenen i benzoilu nadtlenek:

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Arsifast przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę. Nadmierne stosowanie żelu może spowodować poważne podrażnienie. W takim przypadku pacjent musi przerwać leczenie i odczekać, aż skóra się zregeneruje.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwtrądzikowe stosowane miejscowo; Retynoidy do stosowania miejscowego; kod ATC: D10AD53

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Arsifast 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 on silnym modulatorem wpływającym na procesy różnicowania komórek naskórka i proces keratynizacji oraz wykazuje własności 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 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 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 dotkniętym trądzikiem. Mechanizm działania benzoilu nadtlenuku wyjaśniano jego dużą lipofilnością, 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 antybiotykoooporne szczepy *C. acnes*. Ponadto, wykazano, iż benzoilu nadtlenuk ma działanie złuszczące i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności adapalenu i benzoilu nadtlenuku 3 mg/g + 25 mg/g stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w trwającym 12 tygodni, wielośrodkiem, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym porównującym działanie adapalenu i benzoilu nadtlenuku 3 mg/g + 25 mg/g w żelu z działaniem podłoża żelu, z udziałem 503 pacjentów z trądzikiem. W tym badaniu 217 pacjentów leczono adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem w stężeniu 3 mg/g + 25 mg/g w żelu, 217 pacjentów leczono żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenuk w stężeniu 1 mg/g + 25 mg/g 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 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 z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem 3 mg/g + 25 mg/g 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 3 mg/g + 25 mg/g 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 3 mg/g + 25 mg/g, żel (N=217)	Adapalen + benzoilu nadtlenek 1 mg/g + 25 mg/g, 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% ^c	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% (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI (ang. *Multiple Imputation*) = imputacja wielokrotna; ITT (ang. *Intent-to-treat*) = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem

^a Badanie nie zostało zaplanowane i nie dawało możliwości do oficjalnego porównania skuteczności adapalenu i benzoilu nadtlenku 3 mg/g + 25 mg/g do niższej mocy adapalenu i benzoilu nadtlenku 1 mg/g + 25 mg/g ani do porównania mniejszej mocy adapalenu i benzoilu nadtlenku 1 mg/g + 25 mg/g 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 + benzoilu nadtlenek 3 mg/g + 25 mg/g, żel (N=106)	Adapalen + benzoilu nadtlenek 1 mg/g + 25 mg/g, 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

^a p=0,029 w porównaniu do podłoża

^b p<0,001 w porównaniu do podłoża.

Żel zawierający adapalen i benzoilu nadtlenek 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), adapalen i benzoilu nadtlenek 3 mg/g + 25 mg/g nie wykazało przewagi w skuteczności w porównaniu do leczenia referencyjnego. W analizie obejmującej pacjentów z trądzikiem ocenionym jako mający „ciężkie” nasilenie (wskaźnik IG= 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 – 8,8%).

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

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

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

Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani do grupy stosującej adapalen i benzoilu nadtlenek 3 mg/g + 25 mg/g na jednej połowie twarzy i podłoże 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 pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zmniejszeniem całkowitej liczby blizn trądzikowych (patrz Tabela 4).

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

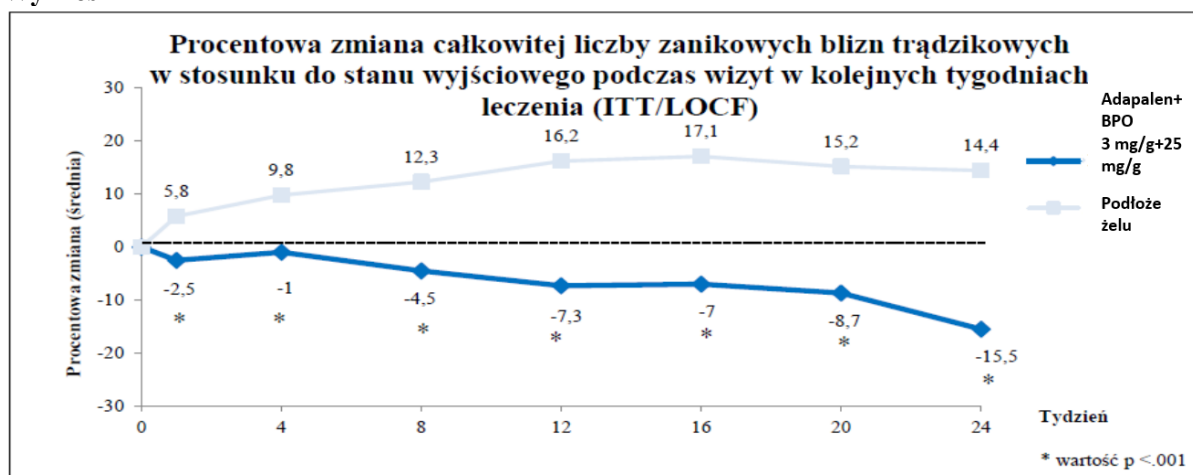
Całkowita liczba blizn trądzikowych (ITT/LOCF)	Adapalen i benzoilu nadtlenuk 3 mg/g + 25 mg/g	Podłoże żelu	Różnica w leczeniu	Wynik statystyczny
Średnia ± SD	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0,0001
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0; 12,0)	(8,0; 19,0)	(-7,0; 0,0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) - dane z ostatniej obserwacji

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

Wykres 1



* nominalna wartość p, nieskorygowana dla wielokrotnych testów

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki obejmujące podawanie adapalenu i benzoilu nadtlenuk 3 mg/g + 25 mg/g w żelu 26 pacjentom w wieku dorosłym i młodzieńczym (od 12 do 33 lat) z ciężkim trądzikiem pospolitym. U pacjentów zastosowano leczenie polegające na aplikacji raz dziennie 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) adapalenu i benzoilu nadtlenuku 3 mg/g + 25 mg/g w żelu 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ $2,49 \pm 1,21$ ng·h/ml. U pacjentów z największą ekspozycją wartości C_{max} i $AUC_{0-24\text{ h}}$ adapalenu wynosiły odpowiednio 0,35 ng/ml i 6,41 ng·h/ml.

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

Przenikanie benzoilu nadtlenu 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 przedkliniczne obejmujące konwencjonalne badania farmakologiczne, badanie toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczność, fototoksyczność i kancerogenność nie wykazują żadnych większych zagrożeń dla ludzi.

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 mc./dobę). W przypadku mniejszej ekspozycji na produkt leczniczy (podanie na skórę dawki 6mg/kg mc./dobę), obserwowane były zmiany liczby żeber lub kręgów.

Badania żelu zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenu przeprowadzone na zwierzętach nawet do 13 tygodni obejmowały badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej u szczurów, psów i świń, wykazywały miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia. Jest to zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi produktów leczniczych złożonych, zawierających benzoilu nadtlenu. Ekspozycja ogólnoustrojowa na adapalenu po wielokrotnym nanoszeniu na skórę zwierząt produktu leczniczego złożonego zawierającego adapalenu, jest bardzo mała, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze benzoilu nadtlenu jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzooesowego, który po wchłonięciu do organizmu jest wydalany z moczem. Ma to wpływ na zmniejszenie 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/dobę.

Badanie toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem dawek doustnych benzoilu nadtlenu w wysokości do 1000 mg/kg mc./dobę (5 ml/kg), wykazało, że benzoilu nadtlenu nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA, ang. *Environmental Risk Assessment*)

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

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że adapalenu 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 jest złożoną substancją pomocniczą składającą 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
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

Biała plastikowa tuba z HDPE/LLDPE z białą szyjką HDPE i uszczelką typu *peel-off* z aluminium,
z białą zakrętką z PP.

Dostępne wielkości opakowań:

- tuba 15g
- tuba 30g
- tuba 45g
- tuba 60g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28810

**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**