

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silseq 1 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g gelu obsahuje:

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

benzoylperoxid s vodou, odpovídající 25 mg bezvodého benzoyl-peroxidu (2,5 % w/w)

Pomocná látka se známým účinkem:

propylenglykol (E 1520) 40 mg (4,0 % w/w) a polysorbáty 3 mg/g (0,3 % w/w).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Bílý až světle žlutý homogenní neprůhledný gel.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je indikován ke kožní léčbě *acne vulgaris*, pokud jsou přítomny komedony, papuly a pustuly (viz bod 5.1).

Přípravek Silseq je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí starších 9 let.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Gel se aplikuje na celou oblast postiženou akné jednou denně, večer, na čistou a suchou kůži. Gel se aplikuje v tenké vrstvě, bříšky prstů a je třeba se vyhnout očím a rtům (viz bod 4.4).

Pokud se objeví podráždění, pacient má být poučen, aby používal zvlhčující přípravky, které nepodporují tvorbu komedonů, aby přípravek používal méně často (např. každý druhý den), dočasně přerušil léčbu anebo ji ukončil.

Délku trvání léčby určí lékař na základě klinického stavu. Časné známky klinického zlepšení se obvykle objeví po 1 až 4 týdnech léčby.

Bezpečnost a účinnost adapalenu/benzoyl-peroxidu u dětí mladších 9 let nebyly zkoumány.

#### Způsob podání

Pouze kožní podání.

Pacienty je třeba poučit, aby si po aplikaci léčivého přípravku umyli ruce.

### 4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Ženy plánující těhotenství (viz bod 4.6)

### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Silseq se nemá aplikovat na poškozenou kůži, porušenou kůži (pořezání nebo oděrky), ekzematózní kůži nebo na kůži spálenou od slunce.

Přípravek Silseq nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Pokud se přípravek dostane do očí, je nutné jej okamžitě vymýt teplou vodou.

Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na jakoukoli složku přípravku, je třeba používání tohoto léčivého přípravku ukončit.

Je třeba se vyhýbat nadměrnému pobytu na slunci nebo působení UV záření.

Přípravek Silseq nemá přijít do kontaktu s jakýmkoli barevným materiálem včetně vlasů a barvených tkanin, protože může dojít k vyblednutí a změně barvy.

Tento přípravek obsahuje 40 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom gramu, což odpovídá 4 % w/w., propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbáty, které mohou způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek může obsahovat až 2,5 mg kyseliny benzoové v 1 g gelu jako produkt rozkladu benzoyl-peroxidu. Kyselina benzoová může způsobit místní podráždění.

### 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Při předchozích zkušenostech s adapalénem a benzoyl-peroxidem nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léčivými přípravky, které by se na kůži mohly používat současně s tímto přípravkem. Přesto se nemají současně používat jiné retinoidy, benzoyl-peroxid nebo přípravky s podobným mechanismem účinku. Při používání kosmetických prostředků s deskvamačním, dráždivým nebo vysušujícím účinkem je potřeba postupovat opatrně, protože při používání společně s tímto léčivým přípravkem může docházet ke kumulaci dráždivého účinku.

Absorpce adapalenu lidskou kůží je malá (viz bod 5.2), a proto jsou lékové interakce se systémovými léčivými přípravky nepravděpodobné.

Perkutánní průnik benzoyl-peroxidu kůží je malý a léčivá látka je zcela metabolizována na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k potenciálním interakcím kyseliny benzoové se systémovými léčivými přípravky.

### 4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byly spojovány vrozené abnormality. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají

ke zvýšené systémové expozici.

#### Těhotenství

Adapalen/benzoyl-peroxid je kontraindikován v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství (viz bod 4.3).

Údaje o lokálním použití adapalenu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech při perorálním podání prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

Klinické zkušenosti s lokálně používaným adapalenem a benzoyl-peroxidem v těhotenství jsou omezené.

Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je nutné léčbu ukončit.

#### Kojení

Po aplikaci gelu s obsahem adapalenu a benzoyl-peroxidu na kůži nebyla provedena žádná studie přenosu do mateřského mléka zvířat nebo lidí.

Nepředpokládají se žádné účinky na kojené dítě, protože systémová expozice kojících žen tomuto léčivému přípravku je zanedbatelná. Přípravek Silseq lze používat v období kojení.

Aby se zabránilo kontaktní expozici kojeného dítěte, je třeba se vyhnout aplikaci gelu na hrudník, pokud se používá v období kojení.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility s gelem s obsahem adapalenu a benzoyl-peroxidu u lidí.

V reprodukčních studiích na potkanech však nebyl zjištěn žádný vliv adapalenu nebo benzoyl-peroxidu na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

Přípravek Silseq může v místě aplikace způsobit následující nežádoucí účinky:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy oka	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	otok očního víčka
Poruchy imunitního systému	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	anafylaktická reakce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	stažení hrdla, dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	suchá kůže, iritační kontaktní dermatitida, podráždění kůže, pocit pálení na kůži, erytém, olupování kůže (exfoliace)
	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	pruritus, spálení od slunce

	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	alergická kontaktní dermatitida, otok obličeje, bolest kůže (bodavá bolest), puchýřky (vezikuly), změna barvy kůže (hyperpigmentace a hypopigmentace), kopřivka, popálení v místě aplikace**
--	--	--

\*Údaje hlášené po uvedení na trh

\*\*Většinu případů „popálení v místě aplikace“ představovaly povrchové popáleniny, ale hlášeny byly i případy reakcí s popáleninou druhého stupně nebo závažné popáleniny.

Pokud se po aplikaci tohoto léčivého přípravku objeví podráždění, bývá obvykle mírné až středně závažné, se známkami a příznaky lokální intolerance (erytém, suchá a olupující se kůže, pocit pálení a bolest kůže (bodavá bolest), které vrcholí během prvního týdne a spontánně ustupují.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

Přípravek Silseq je určen pouze ke kožnímu podání jednou denně.

Při náhodném požití je potřeba zavést vhodnou symptomatickou léčbu.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii akné pro lokální aplikaci, retinoidy pro lokální aplikaci k terapii akné;

ATC kód: D10AD53

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Silseq obsahuje dvě léčivé látky, které působí různými, ale komplementárními mechanismy účinku.

- *adapalen*: adapalen je chemicky stabilní derivát kyseliny naftové s aktivitou podobnou retinoidům. Studie biochemického a farmakologického profilu ukázaly, že adapalen působí v patologii *acne vulgaris*: je silným modulátorem buněčné diferenciaci a keratinizace a má protizánětlivé vlastnosti. Mechanicky se adapalen váže na specifické jaderné receptory kyseliny retinové. Současné důkazy naznačují, že lokálně aplikovaný adapalen normalizuje diferenciaci folikulárních epitelálních buněk s následným snížením tvorby mikrokomedonů. Adapalen při testování *in vitro* inhibuje chemotaktickou (směrovou) a chemokinetickou (náhodnou) odpověď humánních polymorfonukleárních leukocytů a inhibuje také metabolismus kyseliny arachidonové na mediátory zánětu. Studie *in vitro* ukázaly inhibici faktorů AP-1 a inhibici exprese toll-like receptorů 2. Tento profil naznačuje, že adapalen zmírňuje buňkami zprostředkovanou zánětlivou složku akné.

- *benzoyl-peroxid*: benzoyl-peroxid má prokázaný antimikrobiální účinek, zejména proti bakterii *Cutibacterium acnes*, která je abnormálně přítomná v pilosebaceózní jednotce postižené akné. Mechanismus účinku benzoyl-peroxidu se vysvětluje jeho vysoce lipofilní aktivitou, která umožňuje jeho průnik epidermis do buněčných membrán bakterií a keratinocytů pilosebaceózní jednotky. Benzoyl-peroxid je uznáván jako velmi účinná širokospektrá antibakteriální látka při léčbě *acne vulgaris*. Bylo prokázáno, že působí baktericidně tím, že vytváří volné radikály, které oxidují proteiny a další základní buněčné složky v bakteriální stěně. Minimální inhibiční koncentrace benzoyl-peroxidu je baktericidní a prokázala účinnost na kmeny *C. acnes* citlivé i rezistentní na antibiotika. Kromě toho benzoyl-peroxid prokázal exfoliační a keratolytické účinky.

#### Klinická účinnost adapalenu/benzoyl-peroxidu u pacientů ve věku od 12 let

Bezpečnost a účinnost gelu s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu aplikovaného jednou denně při léčbě *acne vulgaris* byly posuzovány ve dvou 12týdenních, multicentrických, kontrolovaných klinických studiích s podobným designem, ve kterých byla fixní kombinace u pacientů s akné porovnávána s jednotlivými léčivými složkami přípravku, adapalenem a benzoyl-peroxidem, a s gelovým vehikulem. Do Studie 1 a Studie 2 bylo zařazeno celkem 2 185 pacientů. Populaci pacientů v obou studiích tvořilo přibližně 49 % mužů a 51 % žen ve věku od 12 let (průměrný věk: 18,3 roku; rozpětí 12-50 let) s 20 až 50 zánětlivými lézemi a 30 až 100 nezápětlivými lézemi na začátku studie. Pacienti si ošetřovali obličej a podle potřeby další oblasti postižené akné jednou denně, večer.

#### Kritéria účinnosti:

- Úspěšnost, procentuální podíl pacientů s hodnocením „čisté“ a „téměř čisté“ ve 12. týdnu na základě celkového hodnocení zkoušejícím (Investigator's Global Assessment, IGA);
- Změna a procentuální změna ve 12. týdnu oproti začátku studie z hlediska: počtu zánětlivých lézí; počtu nezápětlivých lézí; celkového počtu lézí.

Výsledky týkající se účinnosti v jednotlivých studiích jsou uvedeny v tabulce 1 a kombinované výsledky v tabulce 2. V obou studiích byla fixní kombinace adapalenu/benzoyl-peroxidu prokazatelně účinnější než jeho jednotlivé složky a gelové vehikulum. Celkově byl čistý příznivý účinek (léčivá látka mínus vehikulum) dosažený s kombinací adapalenu/benzoyl-peroxidu větší než součet čistých příznivých účinků dosažených s jednotlivými složkami, což poukazuje na potenciaci léčivé aktivity těchto látek při jejich použití ve fixní kombinaci dávek. V Studii 1 a Studii 2 byl konzistentně pozorován časný účinek léčby fixní kombinací adapalenu/benzoyl-peroxidu na zánětlivé léze v prvním týdnu léčby. Znatelná odpověď nezápětlivých lézí (otevřených a uzavřených komedonů) se projevila mezi prvním a čtvrtým týdnem léčby. Příznivý účinek na noduly u akné nebyl stanoven.

**Tabulka 1: Klinická účinnost ve dvou srovnávacích studiích**

Studie 1				
Studie 1 12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n=149	Adapalen n=148	BPO n=149	Vehikulum n=71
Úspěch (čisté, téměř čisté)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p=0,008	23 (15,4 %) p=0,003	7 (9,9 %) p=0,002
Medián snížení (% snížení)				
Počet zánětlivých lézí	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Počet nezánětlivých lézí	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Celkový počet lézí	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0,001	27 (35,6 %) p<0,001	26 (31,0 %) p<0,001

Studie 2				
Studie 2 12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n=415	Adapalen n=420	BPO n=415	Vehikulum n=418
Úspěch (čisté, téměř čisté)	125 (30,1 %)	8 (19,8 %) p<0,001	92 (22,2 %) p=0,006	47 (11,3 %) p<0,001
Medián snížení (% snížení)				
Počet zánětlivých lézí	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Počet nezánětlivých lézí	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Celkový počet lézí	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

**Tabulka 2: Klinická účinnost v kombinovaných srovnávacích studiích**

	Adapalen + BPO n=564	Adapalen n=568	BPO n=564	Vehikulum n=489
Úspěch (čisté, téměř čisté)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Medián snížení (% snížení)				
Počet zánětlivých lézí	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Počet nezánětlivých lézí	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Celkový počet lézí	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinická účinnost adapalenu/benzoyl-peroxidu u dětí ve věku 9 až 11 let

V pediatrické klinické studii bylo léčeno gelem s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu jednou denně po dobu 12 týdnů 285 dětí ve věku 9-11 let (53 % účastníků bylo ve věku 11 let, 33 % ve věku 10 let a 14 % ve věku 9 let) s *acne vulgaris* se skóre 3 (středně závažné) na stupnici hodnocení IGA a s celkovým počtem lézí (nezánětlivých a/nebo zánětlivých) na obličeji (včetně nosu) minimálně 20 ale ne více než 100 na začátku studie.

Ze závěrů studie vyplývá, že profily účinnosti a bezpečnosti gelu s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidového při léčbě akné v obličeji v této specifické mladší věkové skupině jsou v souladu s výsledky jiných pivotních studií s účastníky ve věku od 12 let s *acne vulgaris* a ukazují na významnou účinnost s přijatelnou snášenlivostí. Setrvalý časný účinek léčby gelem s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu byl ve srovnání s gelovým vehikulem konzistentně pozorován u všech lézí (zánětlivých, nezánětlivých a lézí celkem) v 1. týdnu a pokračoval do 12. týdne.

Studie 3		
12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n=142	Gelové vehikulum n=143
Úspěch (čisté, téměř čisté)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Medián snížení (% snížení)		

Počet zánětlivých lézí	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Počet nezáánětlivých lézí	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Celkový počet lézí	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (PK) vlastnosti gelu s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu jsou podobné farmakokinetickému (PK) profilu samotného gelu s 0,1% adapalenem.

V 30denní farmakokinetické studii realizované u pacientů s akné, u kterých se testoval gel s fixní kombinací anebo gel s 0,1% adapalenem v odpovídajícím složení v maximalizovaných podmínkách (aplikace 2 g gelu denně), nebylo množství adapalenu ve většině vzorků plazmy stanovitelné (mez stanovitelnosti 0,1 ng/ml). Nízké hladiny adapalenu ( $C_{max}$  v rozpětí 0,1 až 0,2 ng/ml) byly naměřeny ve dvou vzorcích získaných od pacientů léčených gelem s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu a ve třech vzorcích získaných od pacientů léčených gelem s 0,1% adapalenem. Nejvyšší zjištěná  $AUC_{0-24h}$  adapalenu ve skupině léčené fixní kombinací byla 1,99 ng.h/ml.

Uvedené výsledky jsou srovnatelné s výsledky získanými v předchozích klinických farmakokinetických studiích s různými přípravky s 0,1% adapalenem, ve kterých byla systémová expozice adapalenu konzistentně nízká.

Perkutánní průnik benzoyl-peroxidu kůži je malý. Po aplikaci na kůži se beze zbytku přeměňuje na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována.

## 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, fototoxicity nebo karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity s adapalenem podávaným perorálně a dermálně byly provedeny na potkanech a králících. Při vysoké systémové expozici (perorální dávky od 25 mg/kg/den) byla prokázána teratogenita. Při nižší expozici (dermální dávka 6 mg/kg/den) byly pozorovány změny v počtu žeber nebo obratlů.

Studie na zvířatech s fixní kombinací adapalenu/benzoyl-peroxidu zahrnující studie lokální tolerance a studie dermální toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a miniprasat v délce až 13 týdnů prokázaly lokální iritaci a potenciál pro senzibilizaci, což se v případě kombinace obsahující benzoyl-peroxid očekává. Systémová expozice adapalenu při opakované dermální aplikaci fixní kombinace u zvířat je velmi nízká, v souladu s klinickými farmakokinetickými údaji. Benzoyl-peroxid se v kůži rychle a beze zbytku přeměňuje na kyselinu benzoovou a po absorpci se vylučuje močí při omezené systémové expozici.

Reprodukční toxicita adapalenu byla testována při perorálním podávání na potkanech s ohledem na fertilitu.

Po léčbě adapalenem perorálně v dávkách do 20 mg/kg/den nebyly zjištěny žádné nepříznivé účinky na reprodukční výkonnost a fertilitu, přežívání vrhu F1, růst a vývoj do odstavu a následnou reprodukční výkonnost.

Studie reprodukční a vývojové toxicity provedená na potkanech, kteří byli vystaveni perorálním dávkám benzoyl-peroxidu až 1 000 mg/kg/den (5 ml/kg), ukázala, že benzoyl-peroxid nevyvolává teratogenitu ani účinky na reprodukční funkce v dávkách až 500 mg/kg/den.

### Hodnocení environmentálních rizik (ERA):

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že adapalen může být velmi perzistentní a toxický pro životní prostředí (viz bod 6.6).

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že adapalen může představovat riziko pro vodní prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

propylenglykol (E 1520)  
glycerol  
Sepineo (R) P600  
poloxamer 124  
dinatrium-edetát  
sodná sůl dokusátu  
čištěná voda

Sepineo (R) P600 je společně zpracovaná pomocná látka skládající se z:  
kopolymeru akrylamidu a natrium-akryloyldimethyltaurínátu (1:1), isohehexadekanu, polysorbátu 80,  
sorbitan-oleátu.

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky  
Doba použitelnosti (po prvním otevření): 6 měsíců.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Bílé plastové HDPE/LLDPE tuby s bílým HDPE hrdlem s hliníkovou odlupovací folií uzavřené bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.  
Jedna tuba 30 g  
Jedna tuba 45 g  
Jedna tuba 60 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

46/327/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 1. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 1. 2026