

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silseq 3 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNÍAKVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g gelu obsahuje:

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

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

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁFORMA

Gel.

Homogenní neprůhledný gel bílé až světle žluté barvy.

### 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 body 4.2 a 5.1).

Přípravek Silseq je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Gel se aplikuje na celou oblast postiženou akné na obličeji a těle, jednou denně večer, na čistou a suchou kůži.

Délku trvání léčby určí lékař na základě klinického stavu a terapeutické odpovědi na léčbu. První známky klinického zlepšení se obvykle objevují po 1 až 4 týdnech léčby. Pokud po 4-8 týdnech léčby není pozorováno žádné zlepšení, je třeba znovu zvážit přínos pokračování léčby.

*[Pro trhy, kde je k dispozici přípravek Silseq 1 mg/g + 25 mg/g]*

K dispozici je nižší síla (přípravek Silseq 1 mg/g + 25 mg/g gel) a tuto koncentraci je třeba vzít v úvahu u pacientů se středně závažnou formou *acne vulgaris* (viz bod 5.1).

Při postižení celého obličeje četnými papulkami a pustulkami byl u subjektů léčených 0,3%/2,5% gelem s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu pozorován vyšší klinický přínos ve srovnání s referenční léčbou (adapalen/benzoyl-peroxid 1 mg/g + 25 mg/g gel). Lékaři mohou volit mezi oběma koncentracemi na základě klinického stavu a závažnosti u daného pacienta.

Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

Bezpečnost a účinnost gelu s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu u pacientů starších 65 let nebyly stanoveny.

### *Porucha funkce ledvin a jater*

Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí do 12 let nebyly studovány.

### Způsob podání

Pouze kožní podání.

Jednou denně po umytí se nanese tenká vrstva gelu na postižená místa obličeje a/nebo trupu. Má se použít množství gelu o velikosti hrášku na každou oblast obličeje (např. čelo, brada, obě tváře), je třeba se vyhnout očím a rtům (viz bod 4.4).

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

Kosmetické přípravky lze nanášet až po zaschnutí léčivého přípravku.

Pokud dojde k podráždění, pacient má být poučen, aby podle potřeby používal nekomedogenní hydratační přípravky, aby používal léčivý přípravek méně často (např. obden), aby dočasně přerušil jeho používání nebo aby jej přestal používat úplně.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky 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), na kůži spálenou od slunce nebo na ekzematózní kůži.

Přípravek Silseq nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Při zasažení očí je nutné přípravek okamžitě vymýt teplou vodou.

Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na jakoukoli složku přípravku, je potřeba léčbu tímto léčivým přípravkem ukončit.

Je třeba se vyhnout nadměrnému pobytu na slunci a 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.

Účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkým nodulárním nebo hlubokým nodulocystickým akné nebyly studovány. Vzhledem k tomu, že u pacientů s těžkým nodulárním/nodulocystickým akné existuje zvýšené riziko trvalého zjizvení sekundárních lézí akné, použití tohoto přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje z důvodu rizika nedostatečné léčebné odpovědi.

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

Tento přípravek obsahuje polysorbát, který může 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 adapalenum 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 systémově podávanými léčivy 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 systémově podávanými léčivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. 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 adapalenum 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 kožní aplikaci gelu s obsahem adapalenu a benzoyl-peroxidu nebyla provedena žádná studie přenosu do mateřského mléka zvířat nebo lidí. Dostupné farmakokinetické údaje u potkanů prokázaly vylučování adapalenu do mléka po perorálním nebo intravenózním podání adapalenu.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zastavit tuto léčbu, přičemž je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

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**

Přípravek Silseq nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Přibližně u 10 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích kožních účinků. Nežádoucí účinky související s léčbou, které jsou obvykle spojeny s používáním gelu s adapalenum/benzoyl-peroxidem zahrnují mírné až středně závažné reakce v místě aplikace, jako je podráždění kůže charakterizované zejména šupinatěním, suchostí, erytémem a pálením/pícháním. Doporučením je použít hydratační krém, dočasně snížit frekvenci aplikace na každý druhý den nebo dočasně přerušit jeho používání, dokud nebude možné obnovit režim jednou denně.

Tyto účinky se obvykle objevují na počátku léčby a mají tendenci se časem postupně zmírňovat.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy systémových orgánů a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $1 < 100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit) a byly hlášeny u gelu s adapalenum/benzoyl-peroxidem v klinické studii fáze 3 kontrolované vehikulem (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinky</b>  |
|--|------------------|--|
| Poruchy oka                                | Méně časté       | Erytém očního víčka  |
|  | Není známo*      | Otok očního víčka  |
| Poruchy imunitního systému                 | Není známo*      | Anafylaktická reakce   |
| Poruchy nervového systému                  | Méně časté       | Parestezie (brnění v místě aplikace)   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Není známo*      | Stažení hrdla, dyspnoe   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | Časté            | Atopická dermatitida, ekzém, pocit pálení kůže, podráždění kůže, erytém, exfoliace kůže (šupiny) |
|  | Méně časté       | Suchost kůže, pruritus, vyrážka  |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
|  | Není známo* | 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 celosvětovém uvedení gelu s adapalénem/benzoyl-peroxidem 0,1 %/2,5 % na trh od populace neznámé velikosti

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

Nežádoucí účinky související s kůží byly častější u gelu s adapalénem/benzoyl-peroxidem v koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g než u nižší koncentrace gelu (1 mg/g adapalenu/25 mg/g benzoyl-peroxidu) ve srovnání s vehikulem. V pilotní studii (viz bod 5.1) mělo nežádoucí účinky související s kůží 9,2 % subjektů v kombinované populaci léčené gelem s adapalénem/benzoyl-peroxidem 3 mg/g + 25 mg/g a 3,7 % subjektů v populaci léčené gelem s adapalénem/benzoyl-peroxidem ve srovnání se skupinou léčenou vehikulem (2,9 %).

Kromě některých z výše uvedených skutečností byly v klinických studiích s gelem obsahujícím 0,1% adapalenu/2,5% benzoyl-peroxid, dříve schválená fixní kombinace adapalenu a benzoyl-peroxidu, hlášeny další nežádoucí účinky:

- Dalšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s gelem obsahujícím adapalenu/benzoyl-peroxid jsou iritační kontaktní dermatitida (časté) a spálení od slunce (méně časté).

#### 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. Nadměrná aplikace gelu může způsobit závažné podráždění. V takovém případě musí pacient přerušit používání, dokud nedojde ke zhojení kůže.

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 diferenciacce 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 prokázáný 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 a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost gelu s adapalénem/benzoyl-peroxidem aplikovaného jednou denně k léčbě *acne vulgaris* byly hodnoceny ve 12týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii, která srovnávala gel s adapalénem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g s gelovým vehikulem u 503 pacientů s akné. V této studii bylo 217 pacientů léčeno gelem s adapalénem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g, 217 pacientů gelem o koncentraci 0,1 % adapalenu/2,5 % benzoyl-peroxidu a 69 pacientů gelovým vehikulem.

Kritéria účinnosti byla následující:

- Úspěšnost, definovaná jako procento subjektů, které byly ve 12. týdnu hodnoceny jako "čisté" nebo "téměř čisté" s alespoň dvojnásobným zlepšením na základě celkového hodnocení zkoušejícího (IGA). Hodnocení IGA "čistá" odpovídalo čisté kůži bez zánětlivých nebo nezápětlivých lézí. Skóre IGA "téměř čistá" odpovídalo několika roztroušeným komedonům a několika malým papulám.
- Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu v počtu zánětlivých a nezápětlivých lézí.

Na začátku léčby mělo 50 % zařazených pacientů závažnost akné hodnocenou jako "středně těžkou" (IGA=3) a 50 % jako "těžkou" (IGA=4). V celkové studijní populaci byly povoleny až dva noduly. Co se týče počtu lézí, subjekty měly v průměru 98 celkových lézí (rozmezí: 51-226), z toho průměrný počet zánětlivých lézí byl 38 (rozmezí: 20-99) a průměrný počet nezápětlivých lézí byl 60 (rozmezí: 30-149). Věk pacientů se pohyboval od 12 do 57 let (průměrný věk: 19,6 roku), přičemž 273 (54,3 %) pacientů bylo ve věku 12-17 let. Do studie byl zařazen podobný počet mužů (47,7 %) a žen (52,3 %).

V této pivotní studii mělo 55,2 % pacientů těžkou formou akné na trupu. Pacienti si ošetřovali obličej a další oblasti postižené akné na trupu podle potřeby jednou denně večer.

Statistické analýzy byly provedeny za účelem porovnání a interpretace výsledků studie postupným způsobem:

- gel s adapalénem/benzoyl-peroxidem 0,3 %/2,5 % oproti gelovému vehikulu v celkové populaci pacientů se středně těžkým a těžkým akné (IGA=3 a IGA=4).
- gel s adapalénem/benzoyl-peroxidem 0,3 %/2,5 % oproti gelovému vehikulu v podskupině

pacientů s těžkým akné (IGA=4).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2 pro kombinovanou populaci středně těžkého a těžkého akné.

**Tabulka 2: Klinická účinnost v celkové populaci: pacienti se středně těžkou a těžkou formou acne vulgaris ve 12. týdnu (kombinovaná IGA=3 a 4, MI, ITT populace)**

| Parametry účinnosti  | Adapalen+BPO<br>0,3%/2,5% gel<br>(n=217) | Adapalen+BPO<br>0,3%/2,5% gel<br>(n=217) <sup>a</sup> | Vehikulum<br>(n=69) |
|--|--|---|---------------------|
| <b>Úspěšnost</b><br>(zlepšení minimálně o 2 stupně a IGA "čistý" nebo "téměř čistý") | 33,7 % <sup>b</sup>                      | 27,3 %  | 11,0 %              |
| <b>Změna zánětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení</b>                | 27,8 <sup>b</sup><br>(68,7 %)            | 26,5<br>(69,3 %)                                      | 13,2<br>(39,2 %)    |
| <b>Změna nezánnětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení</b>             | 40,5 <sup>b</sup><br>(68,3 %)            | 40,0<br>(68,0 %)                                      | 19,7<br>(37,4 %)    |

MI = vícenásobná imputace; ITT = záměr léčit (Intent-to-treat)

a) Tato studie nebyla navržena ani vybavena tak, aby formálně porovnávala účinnost adapalenu/benzoyl-peroxidu 0,3 %/2,5 % s nižší silou adapalenu 0,1 %/benzoyl-peroxidu 2,5 %, ani aby porovnávala nižší silu adapalenu 0,1 %/benzoyl-peroxidu 2,5 % s gelovým vehikulem

b)  $p < 0,001$  oproti vehikulu

Výsledky analýz primární účinnosti u populace s těžkým akné jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3: Klinická účinnost u pacientů s těžkou formou acne vulgaris (IGA=4, MI, ITT populace)**

| Parametry účinnosti  | Adapalen+BPO<br>0,3%/2,5% gel<br>(n=106) | Adapalen+BPO<br>0,3%/2,5% gel<br>(n=112) | Vehikulum<br>(n=34) |
|--|--|--|---------------------|
| <b>Míra úspěšnosti</b><br>(zlepšení minimálně o 2 stupně a IGA "čistý" nebo "téměř čistý") | 31,9 % <sup>a</sup>                      | 20,5 %                                   | 11,8 %              |
| <b>Změna zánětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení</b>                      | 37,3 <sup>b</sup><br>(74,4 %)            | 30,2<br>(68 %)                           | 14,3<br>(33,0 %)    |
| <b>Změna nezánnětlivých lézí, Průměrné absolutní (procentní) snížení</b>                   | 46,3 <sup>b</sup><br>(72,1 %)            | 43,9<br>(68,4 %)                         | 17,8<br>(30,8 %)    |

MI = vícenásobná imputace; ITT = záměr léčit (Intent-to-treat)

a)  $p = 0,029$  oproti vehikulu

b)  $p < 0,001$  oproti vehikulu

Gel s adapalenum/benzoyl-peroxidem o koncentraci 1 mg/g + 25 mg/g byl do této studie zařazen jako referenční terapie. U subjektů hodnocených jako "středně těžké" (IGA stupeň 3) nevykazoval gel s adapalenum/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g žádnou výhodu v účinnosti ve srovnání s referenční terapií. V analýze u subjektů klasifikovaných jako "těžké" (IGA stupeň 4) dosáhl

gel s adapalenem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g vyšší účinnosti oproti vehikulu s rozdílem léčby 20,1 % (31,9 % oproti 11,8 %; 95% CI: [6,0 %, 34,2 %]), p=0,029), zatímco referenční terapie nikoli (rozdíl léčby oproti vehikulu 8,8 %).

Účinek gelu s adapalenem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g na jizvy po akné byl zkoumán ve studii OSCAR. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, vůči zkoušejícímu zaslepenou, vehikulem kontrolovanou studii s použitím intraindividuálního srovnání (pravá polovina obličeje oproti levé polovině obličeje), ve které byli hodnoceni muži a ženy ve věku 16 až 35 let (n=67) se středně těžkým až těžkým *acne vulgaris* v obličeji, s průměrným počtem 40 lézí akné (18 zánětlivých lézí, 22 nezánnětlivých lézí) na každé straně. Naprostá většina subjektů měla celkově středně těžké akné (93 %). Obě strany byly, co se týče lézí akné, dobře vyvážené, závažnost jizev po akné byla 12 jizev na každé straně s většinou jizev o velikosti 2-4 mm. Většina subjektů měla celkově mírnou závažnost jizev (63 %) a přibližně 30 % mělo středně závažné jizvy.

Do této studie byli zařazeni muži nebo ženy ve věku 16 až 35 let včetně s fototypem kůže I až IV podle Fitzpatrickovy stupnice.

Do studie byly zařazeny převážně ženy (65,7 %) a většina subjektů byla rasově zařazena do kategorie bělochů (86,6 %) a zbytek Asijců (13,4 %), etnická příslušnost nebyla zachycena. Nejčastějšími fototypy pleti byly II (47,8 %) a III (34,3 %), zbytek IV (13,4 %) a I (4,5 %).

Všichni způsobilí účastníci byli randomizováni k aplikaci gelu s adapalenem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g na jednu polovinu obličeje a vehikula na druhou polovinu obličeje, jednou denně na noc po dobu 24 týdnů. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl počet atrofických jizev po akné na každé polovině obličeje ve 24. týdnu.

Analýza primárního cílového ukazatele ukázala, že farmakologická léčba snížila celkový počet jizev po akné (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Celkový počet jizev po akné (ITT/LOCF)**

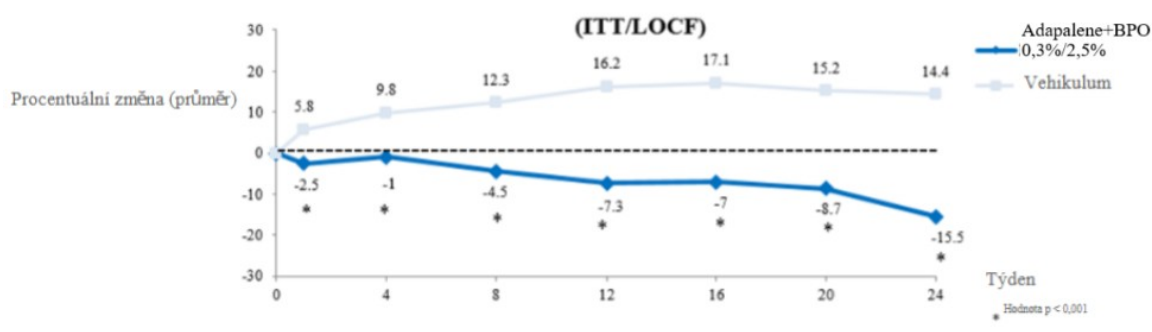
| Jizvy po akné celkem (ITT/LOCF) | Adapalen+BPO 0,3%/2,5% gel | Vehikulum   | Rozdíl v léčbě | Statistický výsledek |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|----------------|----------------------|
| Průměr ± SD                     | 9,5 ± 5,5                  | 13,3 ± 7,4  | -3,7 ± 4,4     | p<0,0001             |
| Medián                          | 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)       |                      |

Gel s adapalenem/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g primárně redukoval jizvy o velikosti 2-4 mm (průměr gel s adapalenem/benzoyl-peroxidem 3 mg/g + 25 mg/g 9,0±5,4; průměr vehikulum 12,1±7,0; průměrný rozdíl léčby oproti vehikulu -3,1±4,1), zatímco redukce jizev o velikosti >4 mm byla menší (průměr gel s adapalenem/benzoyl-peroxidem 3 mg/g + 25 mg/g 0,6±0,8; průměr vehikulum 1,2±1,9; průměrný rozdíl léčby oproti vehikulu -0,6±1,5).

Obrázek 1 ukazuje procentuální změnu celkového počtu atrofických jizev v jednotlivých návštěvách u poloviny obličeje léčené gelem a u poloviny obličeje léčené vehikulem.

Obrázek 1

### Procentuální změna proti výchozí hodnotě celkového počtu atrofických jizev



\* nominální p-hodnota, neupravená pro vícenásobné testování

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Byla provedena farmakokinetická studie s gelem s adapalenen/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g u 26 dospělých a dospívajících osob (12 až 33 let) s těžkou formou *acne vulgaris*. Subjekty byly léčeny každodenní aplikací gelu s adapalenen/benzoyl-peroxidem o koncentraci 3 mg/g + 25 mg/g jednou denně na všechny potenciálně postižené oblasti po dobu 4 týdnů, průměrně 2,3 g/den (rozmezí: 1,6-3,1 g/den) v tenké vrstvě na obličej, ramena, horní část hrudníku a horní část zad. Po 4 týdnech léčby mělo 16 subjektů (62 %) kvantifikovatelné plazmatické koncentrace adapalenu nad mezí stanovitelnosti (LOQ 0,1 ng/ml), s průměrnou hodnotou  $C_{max}$  0,16±0,08 ng/ml a průměrnou hodnotou  $AUC_{0-24h}$  2,49±1,21 ng.h/ml. Nejvíce exponovaný subjekt měl hodnoty adapalenu  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24h}$  0,35 ng/ml, resp. 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetické studie provedené s gely obsahujícími adapalen/benzoyl-peroxid (1 mg/g + 25 mg/g a 3 mg/g + 25 mg/g) prokázaly, že transdermální absorpce adapalenu není benzoyl-peroxidem ovlivněna.

Perkutánní penetrace benzoyl-peroxidu je nízká; po aplikaci na kůži se zcela přemění na kyselinu benzoovou, která se rychle vyloučí.

## 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.

Reprodukční toxikologické studie s adapalenen byly provedeny perorální a dermální cestou na potkanech a králících. Teratogenní účinek byl prokázán při vysokých systémových expozicích (perorální dávky od 25 mg/kg/den). Při nižších expozicích (dermální dávka 6 mg/kg/den) byly pozorovány změny v počtu žeber nebo obratlů.

Studie na zvířatech provedené s gelem obsahujícím adapalen/benzoyl-peroxid zahrnují studie lokální tolerance a studie dermální toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a/nebo miniprasat po dobu až 13 týdnů a prokázaly lokální iritaci a možnost senzibilizace, jak se očekává u kombinace obsahující benzoyl-peroxid. Systémová expozice adapalenu po opakované dermální aplikaci fixní kombinace u zvířat je velmi nízká, což odpovídá klinickým farmakokinetickým údajům.

Benzoyl-peroxid se v kůži rychle a úplně přeměňuje na kyselinu benzoovou a po absorpci se vylučuje močí, přičemž systémová expozice je omezená.

Reprodukční toxicita adapalenu byla testována perorální cestou na potkanech s ohledem na fertilitu. Po léčbě adapalenum podávaným 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 odstavení 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, která se skládá z: kopolymeru akrylamidu a natrium-akryloyldimethyltaurínátu (1:1), isohexadekanu, 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 HDPE/LLDPE plastové tuby s bílým HDPE hrdlem s hliníkovou odlupovací fólií uzavřené bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Jedna tuba 15 g

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**

46/328/23-C

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

Datum první registrace: 28. 1. 2025  
Datum posledního prodloužení registrace:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 1. 2026