

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silseq 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel conține:

adapalenă 1 mg (0,1% p/p)

peroxid de benzoil, hidratat, echivalent cu peroxid de benzoil anhidru 25 mg (2,5% g/g).

Excipienți cu efect cunoscut:

Propilenglicol (E1520) 40 mg/g (4,00% p/p) și polisorbați 3 mg/g (0,3% p/p).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel omogen, opac, de culoare alb până la galben foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este indicat pentru tratamentul cutanat al *Acneea vulgaris* atunci când sunt prezente comedoane, papule și pustule (vezi pct. 5.1).

Silseq este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 9 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Gelul trebuie aplicat o dată pe zi, seara, pe toate zonele afectate de acnee, pe o piele curată și uscată. Trebuie aplicată o peliculă subțire de gel, cu vârfurile degetelor, evitând ochii și buzele (vezi pct. 4.4).

Dacă apare iritație, pacientul trebuie instruit să aplice creme hidratante non-comedogenice, să utilizeze medicamentul mai rar (de exemplu o dată la două zile), să suspende temporar utilizarea sau să întrerupă complet utilizarea.

Durata tratamentului trebuie stabilită de medic pe baza stării clinice.

Primele semne clinice de ameliorare apar, de obicei, după 1 până la 4 săptămâni de tratament.

Siguranța și eficacitatea adapalenei/peroxidului de benzoil nu au fost studiate la copiii cu vârsta sub 9 ani.

Mod de administrare

Numai pentru utilizare cutanată.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după aplicarea medicamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.
- Sarcină (a se vedea pct. 4.6)
- Femeile care planifică o sarcină (a se vedea pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Silseq nu trebuie aplicat pe pielea afectată, cu leziuni (tăieturi sau abraziuni), eczeme sau arsuri solare.

Silseq nu trebuie să vină în contact cu ochii, gura, nările sau mucoasele. Dacă medicamentul intră în ochi, aceștia trebuie spălați imediat cu apă caldă.

Dacă apare o reacție care sugerează sensibilitate la oricare dintre componentele medicamentului, utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă.

Trebuie evitată expunerea excesivă la lumina solară sau la radiațiile UV.

Silseq nu trebuie să vină în contact cu niciun fel de materiale colorate, care includ părul și țesăturile vopsite, deoarece acest lucru poate provoca înălbire și decolorare.

Acest medicament conține 40 mg de propilenglicol (E1520) în fiecare gram de gel, echivalent cu 4,00% p/p, ceea ce poate provoca iritații ale pielii.

Acest medicament conține polisorbați care pot cauza reacții alergice.

Acest medicament poate conține până la 2,5 mg de acid benzoic per g de gel, ca produs de degradare a peroxidului de benzoil. Acidul benzoic poate cauza iritații locale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune.

Din experiența anterioară cu adapalene și peroxid de benzoil, nu există interacțiuni cunoscute cu alte medicamente, care ar putea fi utilizate cutanat și concomitent cu gelul. Cu toate acestea, alți retinoizi sau peroxid de benzoil sau medicamente cu un mod de acțiune similar nu trebuie utilizate concomitent. Este necesară prudență dacă se utilizează produse cosmetice pentru exfoliere, cu efecte iritante sau de deshidratare, deoarece acestea pot avea efecte iritante pe lângă cele ale acestui medicament.

Absorbția adapalenei la nivel cutanat la om este scăzută (vezi pct. 5.2) și, prin urmare, interacțiunea cu medicamentele cu administrare sistemică este puțin probabilă.

Penetrarea peroxidului de benzoil la nivel cutanat este scăzută, iar substanța medicamentoasă este complet metabolizată în acid benzoic, care este eliminat rapid. Prin urmare, este puțin probabil să apară interacțiunea potențială a acidului benzoic cu medicamentele administrate sistemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Retinoizii administrați pe cale orală au fost asociați cu anomalii congenitale. Atunci când sunt utilizate în conformitate cu informațiile de prescriere, se presupune, în general, că retinoizii administrați topic duc la o expunere sistemică scăzută datorită absorbției dermice minime. Cu toate acestea, ar putea exista factori individuali (de exemplu barieră cutanată lezată, utilizare excesivă) care contribuie la expunerea sistemică crescută.

Sarcina

Combinăția adapalene/peroxid de benzoil este contraindicată în sarcină sau la femeile care planifică o sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea topică a adapalenei la femeile gravide.

Studiile la animale cu medicament utilizat pe cale orală au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la expunere sistemică înaltă (a se vedea secțiunea 5.3).

Experiența clinică cu adapalene și peroxid de benzoil cu utilizare topică în timpul sarcinii este limitată.

Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne însărcinată în timp ce ia acest medicament, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu a fost realizat niciun studiu privind transferul în lapte la om sau la animale după aplicarea cutanată de adapalene și peroxid de benzoil.

Nu se anticipează efecte la sugarul alăptat deoarece expunerea sistemică la acest medicament a femeilor care alăptează este neglijabilă. Silseq poate fi utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita expunerea prin contact a copilului, aplicarea acestui gel la nivelul pieptului trebuie evitată atunci când este utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la om cu adapalene și peroxid de benzoil gel.

Cu toate acestea, în studiile de reproducere efectuate la șobolani nu au fost observate efecte ale adapalenei sau peroxidului de benzoil asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este relevant.

4.8 Reacții adverse

Silseq poate cauza următoarele reacții adverse la locul de aplicare:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvență	Reacție adversă la medicament
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)*	Edem palpebral
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe din datele disponibile)*	Reacție anafilactică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)*	Senzație de constricție la nivelul gâtului, dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Xerodermie, dermatită de contact iritativă, iritații cutanate, senzație de arsură la nivelul pielii, eritem, exfoliere cutanată (descuamare)
	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Prurit, arsuri solare
	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)*	Dermatită alergică de contact, edem facial, durere cutanată (durere de tip înțepătură), vezicule, modificări de culoare a pielii (hiperpigmentare și hipopigmentare), urticarie, arsură la locul de aplicare**

* Date obținute din supravegherea după punerea pe piață

** Majoritatea cazurilor de “arsură la locul de aplicare” au fost arsuri superficiale, dar au fost raportate și cazuri cu arsură de gradul doi sau reacții severe de arsură.

Dacă iritarea pielii apare după aplicarea acestui medicament, intensitatea este în general ușoară sau moderată, cu semne și simptome de tolerabilitate locală (eritem, uscăciune, descuamare, arsură și durere la nivelul pielii (durere de tip înțepătură), care cresc până la intensitatea maximă în timpul primei săptămâni și apoi diminuează spontan.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Silseq este numai pentru utilizare cutanată, o dată pe zi.

În caz de ingestie accidentală, trebuie luate măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tratamentul acneei de uz topic, retinoizi de uz topic utilizați în acnee; codul ATC: D10AD53

Mecanism de acțiune

Silseq combină două substanțe active, care acționează prin mecanisme diferite, dar complementare:

- Adapalena: Adapalena este un derivat chimic stabil al acidului naftoic, cu acțiune similară retinolului. Studiile profilului biochimic și farmacologic au demonstrat că adapalena acționează în patologia *Acneea vulgaris*: este un modulator puternic al diferențierii și keratinizării celulare și are proprietăți antiinflamatorii. Așa cum a fost demonstrat științific, adapalena se leagă de receptorii specifici nucleari ai acidului retinoic. Dovezile existente sugerează că adapalena utilizată topic normalizează diferențierea celulelor epiteliale foliculare, determinând reducerea formării de microcomedoane. Adapalena inhibă răspunsurile chemotactic (predictibil) și chemokinetice (impredictibil) ale leucocitelor polimorfonucleare umane în modele de analiză *in vitro*; de asemenea, inhibă metabolizarea acidului arahidonic la mediatori ai inflamației. Studiile *in vitro* au indicat inhibarea factorilor AP-1 și inhibarea expresiei receptorilor Toll-like 2. Acest profil sugerează că adapalena reduce componenta inflamatorie mediată celular a acneei.
- Peroxid de benzoil: s-a demonstrat că peroxidul de benzoil are activitate antimicrobiană; în special împotriva *Cutibacterium acnes*, care este prezent în mod anormal în unitatea pilosebacee afectată de acnee. Mecanismul de acțiune al peroxidului de benzoil a fost explicat prin activitatea sa puternic lipofilă, facilitând trecerea acestuia prin epiderm în interiorul membranelor celulelor bacteriene și al keratinocitelor de la nivelul unității pilosebacee. Peroxidul de benzoil este recunoscut ca fiind un medicament cu efect antibacterian cu spectru larg, foarte eficient în tratamentul acneei vulgaris. S-a demonstrat că exercită efect bactericid prin generarea de radicali liberi, care oxidează proteinele și alte structuri celulare esențiale ale peretelui bacterian. Concentrația minimă inhibitorie a peroxidului de benzoil este bactericidă și are eficacitate demonstrată asupra tulpinilor de *C. acnes* sensibile la antibiotice și rezistente la antibiotice. În plus, peroxidul de benzoil a demonstrat acțiune de exfoliere și keratolitică.

Eficacitatea clinică a adapalene/peroxid de benzoil la pacienții în vârstă de 12 ani și peste

Siguranța și eficacitatea adapalene/peroxid de benzoil aplicat o dată pe zi pentru tratamentul acneei vulgaris au fost evaluate la pacienții cu acnee în două studii clinice controlate, multicentrice, cu durata de 12 săptămâni, cu protocol asemănător, care au comparat adapalene/peroxid de benzoil cu substanțele active individuale din compoziția sa, adapalena și peroxid de benzoil, precum și cu vehiculul conținut în gel. Un total de 2185 pacienți au fost înrolați în Studiul 1 și Studiul 2. Distribuția pacienților în cele două studii a fost aproximativ 49% de sex masculin și 51% de sex feminin, cu vârsta de 12 ani sau peste (vârsta medie: 18,3 ani; interval 12-50), care prezentau la momentul inițial 20 până la 50 leziuni inflamatorii și 30 până la 100 leziuni non-inflamatorii. Pacienții au aplicat tratamentul la nivelul feței și altor zone afectate de acnee, după caz, o dată pe zi, seara.

Criteriile de eficacitate au fost:

- Rata de succes, procentul de pacienți evaluați „Fără leziuni” și „Aproape fără leziuni” la Săptămâna 12, pe baza Evaluării globale a investigatorilor (EGI);
- Modificarea și modificarea procentuală de la momentul inițial la Săptămâna 12: număr de leziuni inflamatorii; număr de leziuni non-inflamatorii; număr total de leziuni

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pentru fiecare studiu în Tabelul 1 și rezultatele combinate în Tabelul 2. S-a demonstrat că gelul cu adapalenă/peroxid de benzoil este mai eficient în comparație cu substanțele active individuale din compoziția sa și cu vehiculul din gel, în ambele studii. Per ansamblu, efectul benefic net (substanță activă minus vehicul) obținut prin administrarea gelului cu adapalenă/peroxid de benzoil a fost mai mare decât suma beneficiilor nete obținute prin utilizarea componentelor individuale, indicând astfel potențarea acțiunii terapeutice a acestor substanțe utilizate într-o combinație cu doză fixă. Un efect precoce al tratamentului cu gel cu adapalenă/peroxid de benzoil a fost observat în mod constant în Studiul 1 și Studiul 2 pentru leziunile inflamatorii în Săptămâna 1 de tratament. Leziunile non-inflamatorii (comedoanele deschise și închise) au răspuns vizibil la tratament între Săptămâna 1 și 4. Nu a fost stabilit beneficiul asupra nodulilor în acnee.

Tabelul 1 Eficacitatea clinică în două studii comparative

Studiul 1				
Studiul 1 Săptămâna 12 LOCF; ITT	Adapalenă+BPO N=149	Adapalenă N=148	BPO N=149	Vehicul N=71
Succes (fără leziuni, aproape fără leziuni)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Reducere mediană (% reducere) în				
Numărul de leziuni inflamatorii	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Numărul de leziuni non-inflamatorii	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Numărul total de leziuni	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Studiul 2				
Studiul 2 Săptămâna 12 LOCF; ITT	Adapalenă+BPO N=415	Adapalenă N=420	BPO N=415	Vehicul N=418
Succes (fără leziuni, aproape fără leziuni)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Reducere mediană (% reducere) în				
Numărul de leziuni inflamatorii	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Numărul de leziuni noninflamatorii	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Numărul total de leziuni	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabelul 2: Eficacitatea clinică în studiile comparative combinate

	Adapalena+BPO N=564	Adapalena N=568	BPO N=564	Vehicul N=489
Succes (fără leziuni, aproape fără leziuni)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Reducere mediană (% reducere) în:				
Numărul leziunilor inflamatorii	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Numărul leziunilor noninflamatorii	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Numărul total de leziuni	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Eficacitatea clinică a adapalena/peroxid de benzoil la copii cu vârsta cuprinsă între 9-11 ani

În timpul unui studiu clinic pediatric, 285 de copii cu acnee vulgaris, cu vârsta cuprinsă între 9-11 ani (53% dintre subiecți cu vârsta de 11 de ani, 33% cu vârsta de 10 de ani și 14% cu vârsta de 9 ani) cu un scor de 3 (moderat) pe scara IGA și un minim de 20, dar nu mai mult de 100 de leziuni totale (non-inflamatorii și / sau inflamatorii) la nivelul feței (inclusiv nas) au fost tratați la momentul inițial cu adapalena/peroxid de benzoil gel o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Studiul concluzionează ca eficacitatea și siguranța adapalena/peroxid de benzoil gel în tratamentul acneei faciale la acest grup specific de vârstă mai tânără sunt în concordanță cu rezultatele altor studii pivot efectuate la subiecți cu acnee vulgaris cu vârsta de 12 ani și peste, demonstrând o eficacitate semnificativă, cu o tolerabilitate acceptabilă. Un efect precoce al tratamentului susținut cu adapalena/peroxid de benzoil gel, comparativ cu vehiculul conținut în gel a fost observat pentru toate leziunile (inflamatorii, non-inflamatorii și totale) în Săptămâna 1 și au continuat până în Săptămâna 12.

Studiul 3		
Săptămâna 12 LOCF; ITT	Adapalena+BPO N=142	Vehicul N=143
Succes (fără leziuni, aproape fără leziuni)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Reducere mediană (% reducere) în:		
Numărul de leziuni inflamatorii	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Numărul de leziuni noninflamatorii	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Numărul total de leziuni	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice (FC) ale adapalena/peroxid de benzoil gel sunt similare cu profilul FC al adapalena 0,1% gel utilizat în monoterapie.

Într-un studiu de FC clinică cu durata de 30 de zile, efectuat la pacienți cu acnee, cărora li s-a administrat fie gel cu o combinație fixă fie adapalena 0,1% într-o formă farmaceutică adecvată, în condiții maximizate (cu aplicarea de 2 g de gel pe zi), adapalena nu a fost cuantificabilă în majoritatea probelor de plasmă (limita de cuantificare 0,1 ng / ml). Valori scăzute ale concentrațiilor plasmatice de adapalena (C_{max} între 0,1 și 0,2 ng/ml) au fost măsurate în două probe de sânge prelevate de la subiecții tratați cu adapalena/peroxid de benzoil și în trei probe provenite de la subiecții tratați cu adapalena 0,1% gel. Cea mai mare valoare a $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ a adapalenei determinată în grupul de tratament cu combinație fixă a fost de 1,99 ng x oră / ml.

Aceste rezultate sunt comparabile cu cele obținute în studiile de FC clinică anterioare efectuate cu adapalena 0,1% în diverse forme farmaceutice, în care expunerea sistemică la adapalena a fost constant mică.

Penetrarea percutanată a peroxidului de benzoil este scăzută; la aplicarea pe piele, acesta este transformat complet în acid benzoic, care este rapid eliminat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special la om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, fototoxicitatea și carcinogenitatea.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu adapalenă au fost efectuate la șobolan și iepure, utilizând calea de administrare orală și cutanată. S-a demonstrat efect teratogen la expuneri sistemice înalte (doze administrate oral de la 25 mg/kg corp/zi). La expuneri joase (doză cutanată de 6 mg/kg/zi), au fost observate modificări ale numărului de coaste sau vertebre.

Studiile la animale efectuate cu adapalenă/peroxid de benzoil gel includ studii de tolerabilitate la nivel local și studii de toxicitate cutanată cu doze repetate la șobolan, câine și cobai, cu durata de până la 13 săptămâni, care au demonstrat iritație locală și un potențial de sensibilizare, cum era de așteptat pentru o combinație care conține peroxid de benzoil. Expunerea sistemică la adapalenă după aplicarea cutanată repetată a combinației fixe la animale este foarte scăzută, în concordanță cu datele farmacocinetice clinice. Peroxidul de benzoil este transformat rapid și complet în acid benzoic în piele și după absorbție este eliminat în urină, cu o expunere sistemică limitată.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere a adapalenei a fost testată pe cale orală la șobolani, în ce privește fertilitatea.

Nu au existat efecte adverse privind performanța reproductivă și fertilitatea, supraviețuirea generației F1, creșterea și dezvoltarea până la ablactație, și performanța reproductivă ulterioară, după tratament cu adapalenă administrată oral cu doze de până la 20 mg/kg corp pe zi.

Un studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării efectuat la șobolani expuși la doze de peroxid de benzoil de până la 1000 mg/kg corp pe zi (5 ml/kg corp) administrate oral a arătat că peroxidul de benzoil nu a prezentat teratogenitate sau efecte asupra funcției de reproducere la doze de până la 500 mg/kg corp pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol (E1520)
Glicerol
Sepineo P600
Poloxamer 124
Edetat disodic
Docusat de sodiu
Apă purificată

Sepineo P600 este un excipient coprocesat care conține:
Acrilamidă și copolimer acriloidimetiltaurat de sodiu (1:1), izohexadecan, polisorbitat 80, sorbitan oleat.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Valabilitate după prima deschidere: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi din plastic alb din PEÎD/PEJDL cu un cap alb din PEÎD, cu sigiliu detașabil din aluminiu și închise cu un capac alb cu filet din polipropilenă..

Un tub de 30 g

Un tub de 45 g

Un tub de 60 g

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15857/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025