

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silseq 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel conține:

adapalenă 3 mg (0,3% m/m)

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. 4.2 și 5.1).

Silseq este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Gelul trebuie aplicat o dată pe zi, seara, pe toate zonele afectate de acnee de pe față și trunchi, pe o piele curată și uscată.

Durata tratamentului trebuie stabilită de medic, pe baza stării clinice și a răspunsului terapeutic la medicament. Primele semne clinice de ameliorare apar, de obicei, după 1 până la 4 săptămâni de tratament. Beneficiul continuării tratamentului trebuie reconsiderat dacă nu se observă nicio ameliorare după 4-8 săptămâni de tratament.

Este disponibilă o concentrație mai mică de Silseq (Silseq 1 mg/g+25 mg/g gel) și această concentrație trebuie luată în considerare la pacienții cu *Acneea vulgaris* moderată (vezi pct. 5.1).

La pacienții care prezentau numeroase papulo-pustule pe întreaga suprafață a feței tratați cu adapalenă/peroxid de benzoil 0,3%/2,5% gel a fost observat un beneficiu clinic crescut, comparativ cu tratamentul de referință cu (adapalenă/peroxid de benzoil 1 mg/25 mg/g gel). Medicii au posibilitatea să aleagă între cele două concentrații, în funcție de starea clinică prezentă și severitatea afecțiunii pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea adapalenă/peroxid de benzoil la pacienții vârstnici, cu vârsta de 65 de ani și peste, nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală și hepatică

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost studiate.

Mod de administrare

Numai pentru utilizare cutanată.

Se aplică un strat subțire de gel pe zonele afectate ale feței și/sau trunchiului, o dată pe zi, după spălare. Se recomandă să se utilizeze o cantitate de mărimea unui bob de mază pentru fiecare zonă a feței (de exemplu frunte, bărbie, fiecare obraz), evitând ochii și buzele (vezi pct. 4.4).

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

Cosmeticele pot fi aplicate după uscarea medicamentului.

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

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 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 lumină solară sau la radiațiile UV.

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

Eficacitatea și siguranța adapalenei/peroxid de benzoil gel nu au fost studiate la pacienții cu acnee nodulară severă sau acnee nodulochistică profundă. Deoarece pacienții cu acnee nodulară severă/acnee nodulochistică prezintă risc crescut de apariție a cicatricilor permanente secundare leziunilor de acnee, utilizarea acestui gel nu este recomandată din cauza riscului de răspuns terapeutic insuficient.

Acest medicament conține 40 mg de propilenglicol (E1520) în fiecare gram de gel, ceea ce echivalează cu 4,00% p/p, care 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 percutanată a peroxidului de benzoil la nivelul 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 să contribuie la expunerea sistemică crescută.

Sarcina

Combinația adapalenei/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 laptele la om sau la animale după aplicarea cutanată a adapalenei și peroxid de benzoil. Datele farmacocinetice disponibile la șobolani au evidențiat excreția adapalenei în laptele matern după administrarea orală sau intravenoasă a adapalenei.

Nu poate fi exclus riscul pentru sugari alăptați.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/renunțarea la tratamentul cu acest medicament, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

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 adapalenă 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

Silseq nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Este de așteptat ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte reacții adverse cutanate. Reacțiile adverse legate de tratament asociate în mod obișnuit cu utilizarea adapalenei/peroxid de benzoil gel includ reacții ușoare până la moderate la locul de aplicare, cum ar fi iritația cutanată caracterizată în principal prin descuamare, uscăciune, eritem și senzație de arsură/înțepătură. Se recomandă utilizarea unei creme hidratante, reducerea temporară a frecvenței de administrare, cu aplicare o dată la două zile sau întreruperea temporară a utilizării, până când aplicarea zilnică poate fi reluată.

Aceste reacții apar de obicei la începutul tratamentului și în timp au tendința să se reducă treptat.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) și au fost raportate pentru adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g în cadrul studiilor clinice de faza III controlate cu substanță vehicul (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 – Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvență	Reacție adversă la medicament
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Eritem palpebral
	Cu frecvență necunoscută*	Edem palpebral
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezii (furnicături la locul aplicării)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută*	Senzație de constricție la nivelul gâtului, dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Dermatită atopică, eczemă, senzație de arsură cutanată, iritație cutanată, eritem, exfoliere (formare de scuame)
	Mai puțin frecvente	Xerodermie, prurit, erupție cutanată tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută*	Dermatită alergică de contact, edem al feței, durere cutanată (durere de tip înțepătură), vezicule, modificare a culorii pielii (hiperpigmentare și hipopigmentare), urticarie, arsură la locul de aplicare**

* Date obținute din supravegherea după punerea pe piață, raportate de la lansarea globală a adapalenă/peroxid de benzoil 0,1%/2,5% gel, într-o populație de dimensiune necunoscută

** 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.

Evenimentele adverse cutanate au fost mai frecvente la adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+25 mg/g gel, decât la gelul cu concentrația mai mică (adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5%), comparativ cu gelul vehicul. În studiul clinic pivot (vezi pct. 5.1), au prezentat evenimente adverse cutanate 9,2% dintre subiecții din populația combinată tratată cu adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg / 25 mg/g gel și 3,7% dintre subiecții din populația tratată cu adapalenă/peroxid de benzoil comparativ cu grupul cu gelul vehicul (2,9%).

În completare la cele de mai sus, în cadrul studiilor clinice cu adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% gel în combinație fixă aprobată anterior au fost raportate și alte reacții adverse la medicament:

- Alte reacții adverse raportate în studiile clinice cu adapalenă/peroxid de benzoil gel sunt dermatita iritativă de contact (frecventă) și arsurile solare (mai puțin frecvente).

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

Agencia 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. Aplicarea excesivă a gelului poate duce la apariția iritațiilor severe. În acest caz, se întrerupe utilizarea și se așteaptă ca pielea să se refacă.

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 *Acneei 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 la modele de analiză in vitro; de asemenea 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.
- Peroxidul 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 epidermă 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

Siguranța și eficacitatea adapalene/peroxid de benzoil gel aplicat o dată pe zi pentru tratamentul *Acneei vulgaris* au fost evaluate într-un studiu clinic controlat, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durată de 12 săptămâni, efectuat la 503 pacienți, care a comparat adapalene/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g cu gelul vehicul. În acest studiu, 217 pacienți au fost tratați cu adapalene/peroxid de benzoil 0,3%/2,5% gel, 217 pacienți cu adapalene/peroxid de benzoil 0,1%/2,5% gel și 69 pacienți au utilizat gelul vehicul.

Criteriile de eficacitate au fost:

- Rata de succes, definită ca procentul de pacienți evaluați „Fără leziuni” sau „Aproape fără leziuni” în săptămâna 12, pe baza Evaluării globale a investigatorilor (IGA); - cu o îmbunătățire de cel puțin două

grade. Un scor IGA „Fără leziuni” a corespuns cu o piele curată, fără leziuni inflamatorii sau noninflamatorii. Un scor IGA de „Aproape fără leziuni” corespundea câtorva comedoane răspândite aleator și câtorva papule mici.

- Modificarea medie absolută a numărului de leziuni inflamatorii și non-inflamatorii, de la momentul inițial la săptămâna 12

La momentul inițial, 50% dintre pacienții înscriși aveau severitatea acneei evaluată ca fiind "moderată" (IGA=3) și 50% aveau scoruri de "severă" (IGA=4). În populația totală a studiului, au fost permise până la doi noduli. Pentru numărarea leziunilor, subiecții au avut o medie de 98 de leziuni totale (interval: 51- 226), dintre care numărul mediu de leziuni inflamatorii a fost de 38 (interval: 20- 99) și numărul mediu de leziuni neinflamatorii a fost de 60 (interval: 30- 149). Vârsta pacienților a variat de la 12 la 57 de ani (vârsta medie: 19,6 ani), cu 273 (54,3%) pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. A fost înscris un număr similar de bărbați (47,7%) și femei (52,3%).

În acest studiu pivot, 55,2% dintre pacienții din stratul sever prezentau acnee trunculară. Pacienții au tratat fața și alte zone afectate de acnee de la nivelul trunchiului după cum era necesar, o dată pe zi, seara.

Analizele statistice au fost efectuate pentru a compara și interpreta rezultatele studiului în mod progresiv:

- adapalenă/peroxid de benzoil 0,3%/2,5% gel versus gelul vehicul în populația generală de pacienți cu acnee moderată și severă (IGA=3 și IGA=4).
- adapalenă/benzoil peroxid 0,3%/2,5% gel față de gelul vehicul în subgrupul de pacienți cu acnee severă (IGA=4).

Rezultatele de eficacitate pentru populațiile combinate cu acnee moderată și severă sunt prezentate în Tabelul 2

Tabelul 2 Eficacitate clinică în populația generală: pacienți cu acnee vulgaris moderată și severă, în săptămâna 12 (IGA combinat 3 și 4, populație MI, ITT)

Parametrii de eficacitate	Adapalenă+BPO 0,3%/2,5% gel N=217	Adapalenă+BPO 0,1%/2,5% gel N=217^a	Gel de vehicul N=69
Rata de succes (îmbunătățire de minimum 2 grade și IGA "fără leziuni" sau "aproape fără leziuni")	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Modificarea leziunilor inflamatorii, reducerea medie absolută (procent)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Modificarea leziunilor noninflamatorii, reducerea medie absolută (procent)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= Imputare multiplă; ITT= intenție de tratament a) Acest studiu nu a fost conceput sau susținut pentru a compara în mod oficial eficacitatea adapalenă/peroxid de benzoil 0,3%/2,5% cu gelul cu concentrație mai mică adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% și nici pentru a compara gelul cu concentrație mai mică adapalenă 0,1% / peroxid de benzoil 2,5% cu gelul vehicul.

b) $p < 0,001$ versus vehicul

Rezultatele analizelor primare de eficacitate la populația cu acnee severă sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitate clinică la pacienții cu acnee vulgaris severă (IGA = 4, populație MI, ITT)

Parametrii de eficacitate	Adapalenă+BPO 0,3%/2,5% gel N=106	Adapalenă+BPO 0,1%/2,5% gel N=112	Gel de vehicul N=34
Rata de succes (ameliorare cu minimum 2 grade și IGA "fără leziuni" sau "fără leziuni")	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Modificarea leziunilor inflamatorii, reducerea medie absolută (procent)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Modificarea leziunilor noninflamatorii, reducere medie absolută (procent)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Imputare multiplă; ITT= intenție de tratament

a) p=0,029 versus vehicul

b) p<0,001 versus vehicul

Adapalenă/peroxid de benzoil 1 mg/g+ 25 mg/g gel a fost inclus în acest studiu ca terapie de referință. La subiecții încadrați ca „moderat” (IGA grad 3), adapalenă/peroxid de benzoil nu a prezentat niciun avantaj de eficacitate, în comparație cu terapia de referință. În analiza subiecților calificați ca „sever” (IGA grad 4), pentru adapalenă/peroxid de benzoil s-a demonstrat o eficacitate mai mare față de vehicul, cu o diferență de tratament de 20,1% (31,9% comparativ cu 11,8%; ÎI 95%: [6,0%] , 34,2%), p=0,029), în timp ce pentru terapia de referință nu s-a demonstrat o eficacitate mai mare față de vehicul (diferența de tratament față de vehicul de 8,8%).

Efectul adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel asupra cicatricilor provocate de acnee a fost investigat în studiul OSCAR. Acesta a fost un studiu multicentric, randomizat, investigator-orb, controlat cu vehicul, folosind comparație intra-individuală (jumătatea dreaptă a feței comparativ cu jumătatea stângă a feței) care a investigat subiecți de sex masculin și feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 35 de ani (n=67), cu acnee vulgară facială moderată până la severă, cu un număr mediu de 40 de leziuni de acnee (18 leziuni inflamatorii, 22 leziuni non-inflamatorii) pe fiecare zonă. Majoritatea subiecților au prezentat o severitate globală a acneei considerată a fi moderată (93%). Ambele zone ale feței au fost bine echilibrate în ceea ce privește leziunile provocate de acnee, severitatea cicatricilor provocate de acnee a fost de 12 cicatrici pe fiecare zonă, majoritatea cicatricilor având dimensiuni de 2-4 mm. Majoritatea subiecților au avut o severitate globală a cicatricilor considerată a fi ușoară (63%) și aproximativ 30% au prezentat severitate moderată.

În acest studiu au fost incluși subiecți de sex masculin sau feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 35 de ani inclusiv și cu fototip de piele de la I la IV pe scara Fitzpatrick.

Populația înrolată a fost în principal femei (65,7%), iar majoritatea subiecților au fost clasificați ca fiind majoritari de rasă caucaziană (86,6%) și restul de rasă galbenă (13,4%, asiatici), etnia nu a fost înregistrată. Cele mai frecvente fototipuri de piele au fost de tip II (47,8%) și III (34,3%), iar restul de tip IV (13,4%) și I (4,5%).

Toți subiecții eligibili au fost randomizați pentru a utiliza adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel pe o jumătate a feței și gelul vehicul pe cealaltă jumătate a feței, o dată pe zi, seara, timp de 24 de săptămâni. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost numărul cicatricilor atroifice provocate de acnee pe jumătate de față, în săptămâna 24.

Analiza criteriului principal a arătat că terapia medicamentoasă a redus numărul total de cicatrici provocate de

acnee (vezi Tabelul 4).

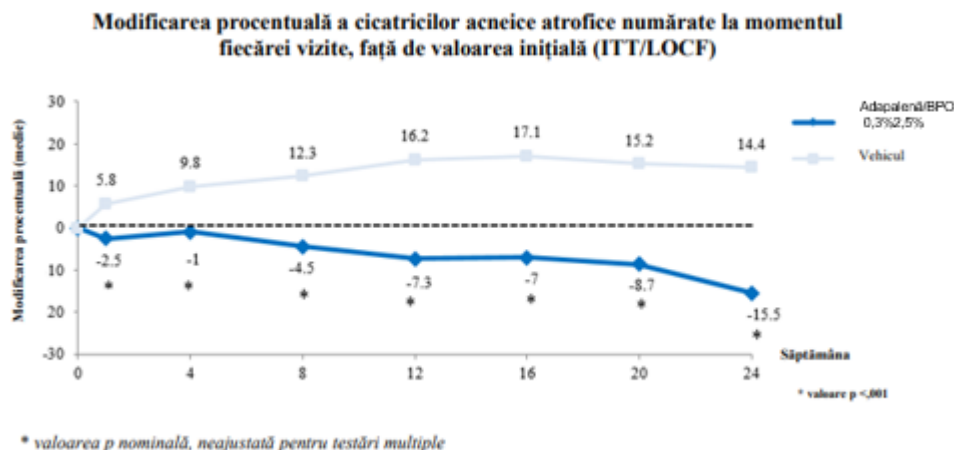
Tabelul 4: Numărul total de cicatrici (ITT/LOCF)

Total cicatrici de acnee (ITT/LOCF)	Adapalenă+BPO 0,3%/2,5% gel	Gel de vehicul	Diferența de tratament	Rezultat statistic
Medie $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 4,4	p<0,0001
Mediană	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)	

Adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel a redus în primul rând cicatricile cu dimensiunea de 2-4 mm (medie adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel 9,0 $\pm$ 5,4; medie gelul vehicul 12,1 $\pm$ 7,0; diferența medie de tratament față de vehicul -3,1 $\pm$ 4,1), în timp ce reducerea cicatricilor cu dimensiune >4 mm a fost mai mică (medie adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel 0,6 $\pm$ 0,8; medie gelul vehicul 1,2 $\pm$ 1,9; diferența medie de tratament față de vehicul -0,6 $\pm$ 1,5).

Figura 1 arată modificarea procentuală a cicatricilor atroifice totale, la momentul vizitei, pentru adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel și respectiv vehicul, aplicate corespunzător pe cele două jumătăți ale feței.

Figura 1



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică cu adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g gel la 26 de subiecți adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 33 de ani) cu acnee vulgară severă. Subiecții au fost tratați cu aplicare o dată pe zi pe toate zonele potențial afectate, pe o perioadă de 4 săptămâni, cu o doză medie de adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g de 2,3 grame/zi (interval: 1,6-3,1 grame/zi), administrată în strat subțire la nivelul feței, umerilor, zonei superioare a pieptului și zonei superioare a spatelui. După 4 săptămâni de tratament, 16 subiecți (62%) au avut concentrații plasmatice cuantificabile de adapalenă peste limita de cuantificare (LOQ de 0,1 ng/ml), cu o C_{max} medie de 0,16 $\pm$ 0,08 ng/ml și o ASC_{0-24} ore medie de 2,49 $\pm$ 1,21 ng x oră/ml. Subiectul cel mai expus a avut valori C_{max} și ASC_{0-24} ore ale adapalenei de 0,35 ng/ml și, respectiv, 6,41 ng x oră/ml.

Studiile de farmacocinetică efectuate atât cu adapalenă/peroxid de benzoil 1 mg/25 mg/g gel cât și cu adapalenă/peroxid de benzoil 3 mg/g+ 25 mg/g au evidențiat că absorbția transdermică a adapalenei nu este afectată de peroxidul de benzoil.

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 un efect teratogen la expuneri sistemice mari (doze administrate oral de la 25 mg/kg corp/zi). La expuneri joase (doza administrată dermic de 6 mg/kg corp/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 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.

Evaluarea Riscului de Mediu (ERM):

Studiile de evaluare a riscului asupra mediului au arătat că adapalena are potențialul de a fi foarte persistentă și toxică pentru mediu (vezi pct. 6.6).

Studiile de evaluare a riscului asupra mediului au demonstrat că adapalena poate prezenta un risc asupra mediului acvatic.

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 cap alb din PEÎD, cu sigiliu detașabil din aluminiu și închise cu un capac cu filet din polipropilenă albă.

Un tub de 15 g
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

15858/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025