SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Silseq 3 mg/g + 25 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 gélu obsahuje:
adapalén 3 mg (0,3 % m/m)
hydratovaný dibenzoylperoxid zodpovedajúci 25 mg (2,5 % m/m) bezvodého dibenzoylperoxidu.

Pomocné látky so známym účinkom:
propylénglykol (E1520) 40 mg/g (4,00 % m/m) a polysorbáty 3 mg/g (0,3 % m/m).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.
Homogénny nepriehľadný gél bielej až veľmi svetložltej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je indikovaný na kožnú liečbu *acne vulgaris v* prípade prítomnosti komedónov, papúl a pustúl (pozri časti 4.2 a 5.1).
Silseq je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gél sa aplikuje na celú oblasť tváre a trupu postihnutú akné raz denne večer na čistú a suchú kožu.

Dĺžku liečby určí lekár na základe klinického stavu a terapeutickej odpovede na liečbu. Prvé prejavy klinického zlepšenia sa obvykle objavujú po 1 až 4 týždňoch liečby. Ak sa po 4 – 8 týždňoch liečby nepozoruje žiadne zlepšenie, je potrebné prehodnotiť, či bude pokračovanie v liečbe prínosom.

K dispozícii je aj nižšia sila tohto gélu (Silseq 1 mg/g + 25 mg/g gél) a táto koncentrácia sa má zvážiť u pacientov so stredne závažnou formou *acne vulgaris* (pozri časť 5.1).

V prípadoch, keď je celá tvár pokrytá početnými papulopustulami, sa pozoroval zvýšený klinický prínos u osôb liečených gélom obsahujúcim 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu v porovnaní s referenčnou liečbou (gél obsahujúci 1 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu). Lekári si môžu vybrať medzi dvoma koncentráciami podľa klinického stavu a závažnosti u konkrétneho pacienta.

Osobitné skupiny pacientov
Starší ľudia
Bezpečnosť a účinnosť gélu obsahujúceho adapalén/dibenzoylperoxid u geriatrických pacientov vo veku od 65 rokov neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek a pečene
Tento liek sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí vo veku do 12 rokov neboli skúmané.

Spôsob podávania
Len na dermálne použitie.

Gél sa aplikuje v tenkej vrstve na postihnuté oblasti tváre a/alebo trupu raz denne po umytí. Na každú oblasť tváre (napr. čelo, bradu, každé líce) sa má použiť množstvo veľkosti hrášku, je potrebné vyhnúť sa očiam a perám (pozri časť 4.4).

Pacientov treba poučiť, aby si po aplikácii lieku umyli ruky.

Kozmetické prípravky sa môžu aplikovať po zaschnutí lieku.

Ak sa objaví podráždenie, pacienta treba poučiť, aby podľa potreby používal nekomedogénne hydratačné prípravky, aby liek používal menej často (napr. každý druhý deň), dočasne prerušil liečbu alebo ju ukončil.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Silseq sa nemá aplikovať na poškodenú kožu, porušenú (rezné rany alebo odreniny), ekzematóznu či spálenú slnkom.

Silseq sa nemá dostať do očí, úst, nosových dierok ani na sliznice. Ak sa liek dostane do oka, musí sa okamžite vypláchnuť teplou vodou.

Ak sa objaví reakcia naznačujúca citlivosť na ktorúkoľvek zložku, treba liečbu týmto liekom ukončiť.

Je potrebné vyhýbať sa nadmernému pobytu na slnku a pôsobeniu UV žiarenia.

Silseq nemá prísť do kontaktu so žiadnym farebným materiálom vrátane vlasov a farbených tkanín, pretože môže dôjsť k vybieleniu a strate farby.

Účinnosť a bezpečnosť gélu obsahujúceho adapalén/dibenzoylperoxid u pacientov so závažným nodulárnym alebo hlbokým nodulocystickým akné sa neskúmali. Keďže u pacientov so závažným nodulárnym/nodulocystickým akné je zvýšené riziko vzniku trvalých sekundárnych jaziev po léziách akné, použitie tohto gélu sa u týchto pacientov neodporúča z dôvodu rizika nedostatočnej terapeutickej odpovede.

Tento liek obsahuje 40 mg propylénglykolu (E1520) v každom grame gélu, čo zodpovedá 4,00 % m/m, ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

Tento liek obsahuje polysorbáty, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek môže obsahovať až 2,5 mg kyseliny benzoovej na gram gélu, ako degradačný produkt dibenzoylperoxidu. Kyselina benzoová môže spôsobiť miestne podráždenie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pri predchádzajúcich skúsenostiach s adapalénom a dibenzoylperoxidom sa nezistili žiadne interakcie s inými liekmi, ktoré by sa mohli používať dermálne súbežne s týmto gélom. Napriek tomu sa nemajú súbežne používať iné retinoidy, dibenzoylperoxid ani lieky s podobným mechanizmom účinku. Pri používaní kozmetických prípravkov s olupujúcim, dráždivým alebo vysušujúcim účinkom treba postupovať opatrne, pretože v kombinácii s týmto liekom môže dochádzať ku kumulácii dráždivého účinku.

Absorpcia adapalénu ľudskou kožou je nízka (pozri časť 5.2), a preto sú interakcie so systémovo podávanými liekmi nepravdepodobné.

Penetrácia dibenzoylperoxidu kožou je nízka a liečivo sa úplne metabolizuje na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná. Je preto nepravdepodobné, že dôjde k potenciálnym interakciám kyseliny benzoovej so systémovo podávanými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Perorálne podávané retinoidy sa spájajú s vrodenými poruchami. Všeobecne sa predpokladá, že ak sa lokálne podávané retinoidy používajú v súlade s preskripčnými informáciami, majú za následok nízku systémovú expozíciu kvôli minimálnej absorpcii kožou. Môžu však existovať individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné používanie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Gravidita
Adapalén/dibenzoylperoxid je kontraindikovaný (pozri časť 4.3) v tehotenstve aj u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Údaje o lokálnom používaní adapalénu u tehotných žien sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii.

Štúdie na zvieratách preukázali po perorálnom podávaní reprodukčnú toxicitu pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

Klinické skúsenosti s lokálne používaným adapalénom a dibenzoylperoxidom v gravidite sú obmedzené.

Ak sa liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka v priebehu liečby otehotnie, liečbu treba ukončiť.

Dojčenie
Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vylučovaní adapalénu a dibenzoylperoxidu do mlieka zvierat alebo ľudí po dermálnej aplikácii gélu. Dostupné farmakokinetické údaje u potkanov preukázali vylučovanie adapalénu do mlieka po perorálnom alebo intravenóznom podaní adapalénu.

Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť túto liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

V období dojčenia sa tento gél nemá aplikovať na hrudník, aby nedošlo ku kontaktnej expozícii dojčaťa.

Fertilita
S gélom obsahujúcim adapalén a dibenzoylperoxid sa u ľudí nevykonali žiadne štúdie týkajúce sa účinku na fertilitu.

V reprodukčných štúdiách u potkanov sa však nezistil žiadny vplyv adapalénu ani dibenzoylperoxidu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Silseq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Možno očakávať, že u približne 10 % pacientov sa vyskytnú nežiaduce kožné reakcie. Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou, typicky spojené s použitím gélu obsahujúceho adapalén/dibenzoylperoxid, zahŕňajú mierne až stredne závažné reakcie v mieste aplikácie, ako je podráždenie kože charakterizované najmä šupinatením, suchosťou, erytémom a pálením/pichaním. Odporúča sa použiť hydratačný prípravok, dočasne znížiť frekvenciu aplikácie na každý druhý deň alebo dočasne prerušiť jeho používanie, kým nebude možné pokračovať v používaní raz denne.

Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytujú na začiatku liečby a majú tendenciu sa časom postupne zmierňovať.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Nežiaduce reakcie sú roztriedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov) a pre gél obsahujúci adapalén/dibenzoylperoxid boli hlásené v klinickej štúdii fázy 3 kontrolovanej vehikulom (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Nežiaduce udalosti

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia na liek**
Poruchy oka	menej časté	erytém očného viečka
	neznáme*	edém očného viečka
Poruchy imunitného systému	neznáme*	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	menej časté	parestézia (trpnutie v mieste aplikácie)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme*	zovretie hrdla, dyspnoe

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	atopická dermatitída, ekzém, pocit pálenia na koži, podráždenie kože, erytém, exfoliácia (olupovanie) kože
	menej časté	suchosť kože, pruritus, vyrážka
	neznáme*	alergická kontaktná dermatitída, opuch tváre, bolesť kože (bodavá bolesť), pľuzgieriky (vezikuly), zmena farby kože (hyperpigemntácia a hypopigmentácia), urtikária, popálenina v mieste aplikácie**

* Údaje hlásené po celosvetovom uvedení gélu obsahujúceho 0,1 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu na trh z populácie neznámej veľkosti.
** Väčšinu prípadov „popáleniny na mieste aplikácie“ predstavovali povrchové popáleniny, ale hlásené boli aj prípady reakcií s popáleninou druhého stupňa alebo závažné popáleniny.

Nežiaduce udalosti súvisiace s kožou sa vyskytovali častejšie pri géle obsahujúcom 3 mg/g + 25 g/g adapalénu/dibenzoylperoxidu než pri géle s nižšou koncentráciou (adapalén 0,1 %/dibenzoylperoxid 2,5 %) v porovnaní s vehikulom. V pivotnej štúdii (pozri časť 5.1) malo 9,2 % osôb v kombinovanej populácii liečenej gélom obsahujúcom 3 mg/g + 25 g/g adapalénu/dibenzoylperoxidu nežiaduce udalosti súvisiace s kožou a 3,7 % v populácii liečenej gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid v porovnaní so skupinou s gélovým vehikulom (2,9 %).

Okrem vyššie uvedených boli v klinických skúšaniach hlásené aj ďalšie nežiaduce reakcie na gél obsahujúci 0,1 % adapalénu/2,5 % dibenzoylperoxidu, skôr schválenej fixnej kombinácie adapalénu a dibenzoylperoxidu:

- Ďalšie nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických skúšaniach s gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid sú iritačná kontaktná dermatitída (časté) a spálenie od slnka (menej časté).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Silseq je určený len na dermálne použitie jedenkrát denne. Nadmerné používanie gélu môže spôsobiť závažné podráždenie. V takom prípade má pacient liečbu prerušiť a počkať do zotavenia kože.

Pri náhodnom požití lieku treba nasadiť primeranú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti akné na lokálne použitie, retinoidy na lokálne použitie na akné, ATC kód: D10AD53

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Silseq je kombináciou dvoch liečiv, ktoré pôsobia rôznymi, ale komplementárnymi mechanizmami účinku.

- *Adapalén*: Adapalén je chemicky stabilný derivát kyseliny naftalénkarboxylovej s aktivitou podobnou retinoidom. Štúdie biochemického a farmakologického profilu preukázali, že adapalén pôsobí v patológii *acne vulgaris*: je silným modulátorom bunkovej diferenciácie a keratinizácie a má protizápalové vlastnosti. Mechanicky sa adapalén viaže na špecifické jadrové receptory kyseliny retinovej. Súčasné dôkazy naznačujú, že lokálne aplikovaný adapalén normalizuje diferenciáciu folikulárnych epitelových buniek s následným znížením tvorby mikrokomedónov. Adapalén pri testovaní *in vitro* inhibuje chemotaktické (riadené) a chemokinetické (náhodné) odpovede polymorfonukleárnych leukocytov u ľudí a inhibuje aj metabolizmus kyseliny arachidónovej na mediátory zápalu. Štúdie *in vitro* preukázali inhibíciu faktorov AP-1 a inhibíciu expresie „toll-like“ receptorov 2. Tento profil naznačuje, že adapalén zmierňuje bunkami sprostredkovanú zápalovú zložku akné.

- *Dibenzoylperoxid*: Dibenzoylperoxid má preukázaný antimikrobiálny účinok, najmä proti *Cutibacterium acnes*, ktorý je abnormálne prítomný v pilosebaceóznej jednotke postihnutej akné. Mechanizmus účinku dibenzoylperoxidu sa vysvetľuje jeho vysoko lipofilnou aktivitou, ktorá umožňuje jeho prienik cez epidermis do bakteriálnych a keratinocytových bunkových membrán pilosebaceóznej jednotky. Dibenzoylperoxid sa považuje za veľmi účinnú širokospektrálnu antibakteriálnu látku pri liečbe *acne vulgaris*. Ukázalo sa, že jeho baktericídny účinok spočíva v tvorbe voľných radikálov, ktoré oxidujú proteíny a iné základné bunkové zložky v bakteriálnej stene. Minimálna inhibičná koncentrácia dibenzoylperoxidu je baktericídna a preukázala účinnosť na kmene *C. acnes* citlivé na antibiotiká aj rezistentné voči antibiotikám. Pri dibenzoylperoxide sa preukázali aj exfoliačné a keratolytické účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť gélu s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu aplikovaného jedenkrát denne pri liečbe *acne vulgaris* sa posudzovala v 12-týždňovej multicentrovej randomizovanej dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdii porovnávajúcej gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu s gélovým vehikulom u 503 pacientov s akné. V tejto štúdii bolo 217 pacientov liečených gélom s obsahom 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu, 217 pacientov gélom obsahujúcim adapalén 0,1 %/dibenzoylperoxid 2,5 % a 69 pacientov gélovým vehikulom.

Kritériá účinnosti boli:
- Miera úspešnosti, percentuálny podiel pacientov s hodnotením „bez lézií“ alebo „takmer bez lézií“ v 12. týždni s aspoň dvojstupňovým zlepšením na základe celkového hodnotenia skúšajúceho (*Investigator's Global Assessment*, IGA). Skóre IGA „bez lézií“ zodpovedalo čistej pokožke bez zápalových alebo nezápalových lézií. Skóre IGA „takmer bez lézií“ zodpovedalo niekoľkým rozptýleným komedónom a niekoľkým malým papulám.
- Priemerná absolútna zmena v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v počte zápalových aj nezápalových lézií.

Na začiatku štúdie malo 50 % zaradených pacientov závažnosť akné vyhodnotenú ako „stredne závažnú“ (IGA = 3) a 50 % malo skóre „závažnú“ (IGA = 4). V celkovej skúmanej populácii boli povolené maximálne dva noduly. Pokiaľ ide o počty lézií, pacienti mali v priemere 98 všetkých lézií (rozsah: 51 – 226), z ktorých priemerný počet zápalových lézií bol 38 (rozsah: 20 – 99) a priemerný počet nezápalových lézií bol 60 (rozsah: 30 – 149). Vek pacientov sa pohyboval od 12 do 57 rokov (priemerný vek: 19,6 roka), pričom 273 pacientov (54,3 %) bolo vo veku 12 až 17 rokov. Zaradený bol podobný počet mužov (47,7 %) a žien (52,3 %).

V tejto pivotnej štúdii malo 55,2 % pacientov závažný stupeň akné na trupe. Pacienti si ošetrovali tvár a ďalšie miesta postihnuté akné na trupe podľa potreby raz denne večer.

Na porovnanie a interpretáciu výsledkov štúdie sa postupne vykonali štatistické analýzy:
- gél s obsahom 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu oproti gélovému vehikulu v celkovej populácii pacientov so stredne závažným a závažným akné (IGA = 3 a IGA = 4).

- gél s obsahom 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu oproti gélovému vehikulu v podskupine pacientov so závažným akné (IGA = 4).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 2 pre kombinované populácie so stredne závažným a závažným akné.

Tabuľka 2: Klinická účinnosť v celkovej populácii: pacienti so stredne závažnou a závažnou formou *acne vulgaris* v 12. týždni (kombinované IGA = 3 a 4, MI, populácia ITT)

Parametre účinnosti	**Adapalén + BPO 0,3 %/2,5 % gél n = 217**	**Adapalén + BPO 0,1 %/2,5 % gél n = 217[a]**	**Gélové vehikulum n = 69**
Miera úspešnosti (zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA „bez lézií“ alebo „takmer bez lézií“)	33,7 %[b]	27,3 %	11,0 %
Zmena v zápalových léziách, Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	27,8[b] (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Zmena v nezápalových léziách, Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	40,5[b] (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI = viacnásobná imputácia, ITT = populácia so zámerom liečiť (*intent-to-treat*)

[a] Táto štúdia nebola navrhnutá ani zameraná na formálne porovnanie účinnosti 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu a nižšej sily adapalénu 0,1 %/dibenzoylperoxidu 2,5 %, ani na porovnanie nižšej sily adapalénu 0,1 %/dibenzoylperoxidu 2,5 % s gélovým vehikulom

[b] $p < 0,001$ oproti vehikulu

Výsledky analýz primárnej účinnosti v populácii so závažným akné sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Klinická účinnosť u pacientov so závažnou formou *acne vulgaris* (IGA = 4, MI, populácia ITT)

Parametre účinnosti	**Adapalén + BPO 0,3 %/2,5 % gél n = 106**	**Adapalén + BPO 0,1 %/2,5 % gél n = 112**	**Gélové vehikulum n = 34**
Miera úspešnosti (zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA „bez lézií“ alebo „takmer bez lézií“)	31,9 %[a]	20,5 %	11,8 %
Zmena v zápalových léziách, Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	37,3[b] (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Zmena v nezápalových léziách, Priemerná absolútna (percentuálna) redukcia	46,3[b] (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI = viacnásobná imputácia, ITT = populácia so zámerom liečiť

[a] $p = 0,029$ oproti vehikulu

[b] $p < 0,001$ oproti vehikulu

Gél obsahujúci 1 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu bol zahrnutý do tejto štúdie ako referenčná liečba. U osôb s akné klasifikovaným ako „stredne závažné“ (IGA stupeň 3) nepreukázal gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu žiadnu výhodu v účinnosti v porovnaní s referenčnou liečbou. V analýze u pacientov so „závažnou formou“ (IGA stupeň 4), mal gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu vyššiu účinnosť oproti vehikulu

s rozdielom v liečbe 20,1 % (31,9 % oproti 11,8 %; 95 % IS: [6,0 %, 34,2 %)], p = 0,029), zatiaľ čo referenčná liečba nie (rozdiel v liečbe oproti vehikulu 8,8 %).

Účinok gélu s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu na jazvy po akné sa skúmal v štúdii OSCAR. Išlo o multicentrovú randomizovanú skúšajúcim zaslepenú vehikulom kontrolovanú štúdiu s použitím intraindividuálneho porovnávania (pravá polovica tváre oproti ľavej polovici tváre), ktorá skúmala mužov a ženy vo veku 16 až 35 rokov (n = 67) so stredne závažnou až závažnou formou tvárového *acne vulgaris*. Pacienti mali v priemere 40 lézií akné (18 zápalových lézií, 22 nezápalových lézií) na každej strane. Prevažná väčšina osôb mala celkovú strednú závažnosť akné (93 %). Obe strany boli dobre vyvážené, pokiaľ ide o lézie akné, závažnosť jaziev po akné bola 12 jaziev na každej strane, s väčšinou jaziev o veľkosti 2 – 4 mm. Väčšina osôb mala celkovo miernu (63 %) závažnosť jaziev a približne 30 % malo strednú závažnosť.

Do tejto štúdie boli zahrnutí muži aj ženy vo veku 16 až 35 rokov vrátane s fototypom kože I až IV na Fitzpatrickovej stupnici.

Zaradenou populáciou boli najmä ženy (65,7 %) a väčšina osôb bola zaradená do kategórie prevažne bielej rasy (86,6 %) a zvyšok ázijskej rasy (13,4 %), etnická príslušnosť nebola zaznamenaná. Najčastejšími fototypmi kože boli II (47,8 %) a III (34,3 %) a zvyšok IV (13,4 %) a I (4,5 %).

Všetky vhodné osoby boli randomizované tak, aby dostávali gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu na jednu polovicu tváre a gélové vehikulum na druhú polovicu, raz denne na noc počas 24 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol počet atrofických jaziev po akné na každej polovici tváre v 24. týždni.

Analýza primárneho koncového ukazovateľa preukázala, že farmakologická liečba znížila celkový počet jaziev po akné (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Celkový počet jaziev po akné (ITT/LOCF)

Celkový počet jaziev po akné (ITT/LOCF)	**Adapalén + BPO 0,3 %/2,5 % gél**	**Gélové vehikulum**	**Rozdiel v liečbe**	**Štatistický výsledok**
Priemer ± 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)	

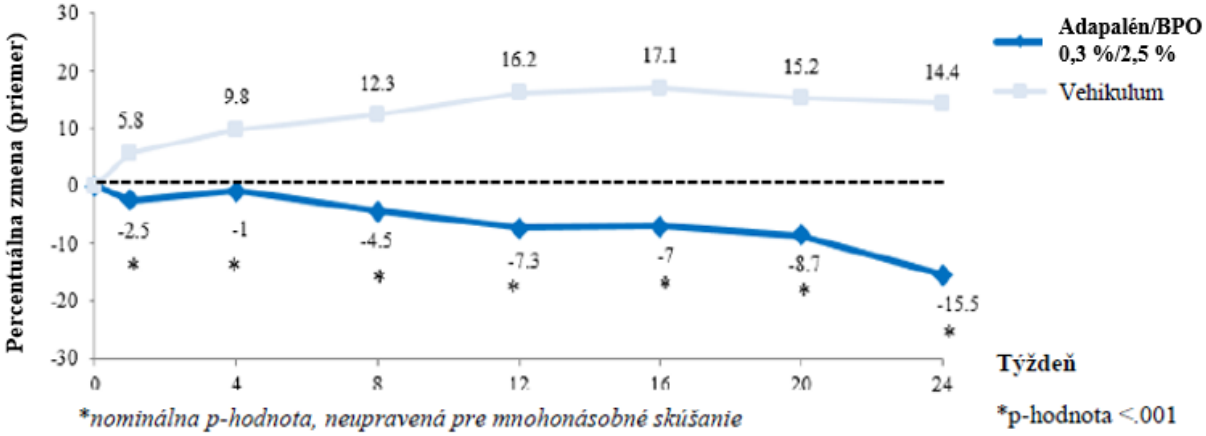
LOCF = posledná pozorovaná hodnota (*last observation carried forward*)

Gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu primárne redukoval jazvy s veľkosťou 2 – 4 mm (priemerná hodnota pre gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu bola 9,0 ± 5,4; priemerná hodnota pre gélové vehikulum bola 12,1 ± 7,0; priemerný rozdiel v liečbe oproti vehikulu bol -3,1 ± 4,1), zatiaľ čo redukcia jaziev > 4 mm bola menšia (priemerná hodnota pre gél s obsahom 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu bola 0,6 ± 0,8; priemerná hodnota pre gélové vehikulum bola 1,2 ± 1,9; priemerný rozdiel v liečbe oproti vehikulu bol -0,6 ± 1,5).

Obrázok 1 znázorňuje percentuálnu zmenu celkového počtu atrofických pri kontrole na poloviciach tváre pre gél a vehikulum, v uvedenom poradí.

Obrázok 1

Percentuálna zmena celkového počtu atrofických jaziev oproti východiskovému stavu pri kontrole (ITT/LOCF)



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Farmakokinetická štúdia s gélom obsahujúcim 3 mg/g + 25 mg/g adapalénu/dibenzoylperoxidu sa vykonala u 26 dospelých a dospievajúcich osôb (vo veku 12 až 33 rokov) so závažnou formou *acne vulgaris*. Osoby boli liečené raz denne na všetkých potenciálne postihnutých oblastiach tela počas 4 týždňov, s priemernou dávkou 2,3 gramu/deň (rozsah: 1,6 – 3,1 gramu/deň) gélu s obsahom 0,3 %/2,5 % adapalénu/dibenzoylperoxidu aplikovaného v tenkej vrstve na tvár, ramená, hornú časť hrudníka a hornú časť chrbta. Po 4 týždňoch liečby malo 16 osôb (62 %) merateľné plazmatické koncentrácie adapalénu nad hranicou merateľnosti (LOQ 0,1 ng/ml), s priemernou c_{max} 0,16 ± 0,08 ng/ml a priemernou AUC_{0-24h} 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. Najviac exponovaná osoba mala hodnoty c_{max} adapalénu 0,35 ng/ml a AUC_{0-24h} 6,41 ng.h/ml.

Farmakokinetické štúdie vykonané s oboma gélmi s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu (1 mg/g + 25 mg/g aj 3 mg/g + 25 mg/g) preukázali, že transdermálna absorpcia adapalénu nie je dibenzoylperoxidom ovplyvnená.

Prienik dibenzoylperoxidu cez kožu je nízky. Po aplikácii na kožu sa kompletne mení na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fototoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity s adapalénom podávaným perorálne a dermálne sa uskutočnili na potkanoch a králikoch. Teratogénny účinok sa preukázal pri vysokých systémových expozíciách (perorálne dávky od 25 mg/kg/deň). Pri nižších expozíciách (dermálna dávka 6 mg/kg/deň) sa pozorovali zmeny v počte rebier alebo stavcov.

Štúdie na zvieratách s gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid zahŕňajúce štúdie lokálnej znášanlivosti a štúdie dermálnej toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a miniprasiat v trvaní až 13 týždňov preukázali lokálne podráždenie a potenciál pre senzibilizáciu, čo sa v prípade kombinácie obsahujúcej dibenzoylperoxid očakáva. Systémová expozícia adapalénu pri opakovanej

dermálnej aplikácii fixnej kombinácie u zvierat je veľmi nízka, v súlade s klinickými farmakokinetickými údajmi. Dibenzoylperoxid sa v koži rýchlo a kompletne mení na kyselinu benzoovú a po absorpcii sa vylučuje močom pri obmedzenej systémovej expozícii.

Reprodukčná toxicita adapalénu so zameraním na fertilitu sa u potkanov testovala perorálnou cestou podania.

Po liečbe adapalénom podávaným perorálne v dávkach do 20 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť a fertilitu, prežitie vrhu F1, rast a vývin do odstavenia a následnú reprodukčnú schopnosť.

Štúdia reprodukčnej a vývinovej toxicity vykonaná na skupinách potkanov vystavených perorálnym dávkam dibenzoylperoxidu do 1 000 mg/kg/deň (5 ml/kg) ukázala, že pri dávkach do 500 mg/kg/deň dibenzoylperoxid nevyvolával teratogenitu a nemal vplyv ani na reprodukčnú schopnosť.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)
Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že adapalén má potenciál byť veľmi perzistentný a toxický pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že adapalén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol (E1520)
glycerol
Sepineo P600
poloxamér 124
edetan disodný
dokusát sodný
čistená voda

Sepineo P600 je spracovaná pomocná látka so zložkami:
kopolymér akrylamidu a akryloyldimetyltaurátu sodného (1:1), izohexadekán, polysorbát 80, sorbitan-oleát.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Použiteľnosť po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE/LLDPE plastová tuba s bielou HDPE hlavou, s hliníkovým odlepovacím tesnením a uzavretá bielym polypropylénovým uzáverom so závitom.
Jedna 15 g tuba
Jedna 30 g tuba
Jedna 45 g tuba
Jedna 60 g tuba

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0206/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026