

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Acniduo 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 1 mg adapalena i 25 mg bezvodnog benzoilperoksida (u obliku benzoilperoksida s vodom).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
1 g gela sadrži 40 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.
Bijeli do vrlo svijetložuti neproziran gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kožno liječenje *acne vulgaris* kada su prisutni komedoni, papule i pustule (vidjeti dio 5.1).
Acniduo je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 9 godina i starije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Acniduo gel je potrebno primijeniti na cijelo područje zahvaćeno aknama jedanput na dan navečer na čistu i suhu kožu. Potrebno je vrhovima prstiju nanijeti tanki sloj gela, izbjegavajući pritom oči i usne (vidjeti dio 4.4).

Jedan potisak daje prosječnu količinu gela od oko 0,5 g.

Ako se pojavi iritacija, bolesniku treba preporučiti da primjenjuje nekomedogene proizvode za hidrataciju kože, rjeđe primjenjuje lijek (npr. svaki drugi dan), privremeno ili potpuno prestane primjenjivati lijek.

Trajanje liječenja određuje liječnik na temelju kliničkog stanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Acniduo gela u djece mlađe od 9 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za primjenu na kožu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Žene koje planiraju trudnoću (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Acniduo gel se ne smije primjenjivati na oštećenu kožu: razderanu (posjekotine ili ogrebotine), ekcematoznu ili s opekotinama od sunca.

Acniduo ne smije doći u kontakt s očima, ustima, nosnicama ili sluznicom. Ako lijek dospije u oči, potrebno ga je odmah isprati toplom vodom.

U slučaju pojave reakcije koja ukazuje na osjetljivost na bilo koju tvar, potrebno je prekinuti primjenu Acniduo gela.

Potrebno je izbjegavati pretjerano izlaganje suncu i UV zračenju.

Acniduo ne smije doći u kontakt s bilo kakvim obojenim materijalima, uključujući kosu i obojene tkanine, jer može dovesti do izbjeljivanja i diskoloracije.

Pedijatrijska populacija

Primjena Acniduo gela u djece mlađe od 9 godina se ne preporučuje. Nema dostupnih podataka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Iz prethodnog iskustva s adapalenom i benzoilperoksidom, ne postoje poznate interakcije s ostalim lijekovima koji se mogu primjenjivati na kožu i istovremeno s lijekom Acniduo. Međutim, drugi retinoidi ili benzoilperoksid ili lijekovi sličnog načina djelovanja ne smiju se primjenjivati istodobno. Potreban je oprez ako se primjenjuju kozmetički proizvodi s deskvamacijskim, nadražujućim ili isušujućim učinkom jer mogu prouzročiti dodatne iritirajuće učinke s lijekom Acniduo.

Apsorpcija adapalena kroz kožu u ljudi je niska (vidjeti dio 5.2), stoga je interakcija sa sistemskim lijekovima malo vjerojatna.

Penetracija benzoilperoksida u kožu je niska i djelatna tvar se u potpunosti metabolizira u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira. Mogućnost interakcije benzoatne kiseline sa sistemskim lijekovima je stoga malo vjerojatna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Oralno primijenjeni retinoidi povezani su s urođenim manama. Kada se topikalni retinoidi primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku, u načelu se smatra da dovode do male sistemske izloženosti zbog minimalne apsorpcije kroz kožu. Međutim, određeni čimbenici (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna uporaba) mogu pridonijeti povećanoj sistemske izloženosti.

Trudnoća

Acniduo je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3) tijekom trudnoće, kao i u žena koje planiraju trudnoću. Podataka o topikalnoj primjeni adapalena u trudnica nema ili su ograničeni.

Ispitivanja lijeka na životinjama primjenom kroz usta ukazuju na reproduktivnu toksičnost pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo s lokalnom primjenom adapalena i benzoilperoksida u trudnoći je ograničeno. Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje treba prekinuti.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja o izlučivanju u mlijeko životinja ili ljudi nakon primjene fiksne kombinacije adapalena i benzoilperoksid gela na kožu.

Ne očekuju se učinci na dojenu djecu budući da je sistemska izloženost dojilja lijeku Acniduo zanemariva. Acniduo se može primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjegla kontaktna izloženost dojenčadi, potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Acniduo na prsa ako se lijek primjenjuje tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u ljudi s fiksnom kombinacijom adapalena i benzoilperoksida.

Međutim, učinci adapalena ili benzoilperoksida na plodnost nisu nađeni u reproduktivnim ispitivanjima provedenim na štakorima (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Učestalost i klasifikacija nuspojava prema organskim sustavima prikazane su prema MedDRA klasifikaciji na sljedeći način:

| | |
|--------------|---|
| vrlo često | ($\geq 1/10$) |
| često | ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) |
| manje često | ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) |
| rijetko | ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) |
| vrlo rijetko | ($< 1/10\ 000$) |
| nepoznato | (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). |

Poremećaji oka

Nepoznato*: edem vjeđe.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato*: anafilaktička reakcija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato*: stezanje u grlu, dispneja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: suha koža, nadražujući kontaktni dermatitis, iritacija kože, osjećaj žarenja na koži, eritem, ekfolijacija (ljuštenje kože).

Manje često: svrbež, opekline od sunca.

Nepoznato*: alergijski kontaktni dermatitis, oticanje lica, bol kože (bockajuća bol), mjehurići (vezikule), promjena boje kože (hiperpigmentacija i hipopigmentacija), urtikarija, opekline na mjestu primjene**.

*podaci postmarketinškog praćenja

**u većini slučajeva opekline na mjestu primjene bile su površinske opekline, ali prijavljeni su i slučajevi opekline drugog stupnja ili teških opekline.

Ako se iritacija kože pojavi nakon primjene lijeka Acniduo, intenzitet je uglavnom blagi ili umjereni, uz znakove i simptome lokalne podnošljivosti (eritem, suhoća, ljuštenje, žarenje i bol kože (bockajuća bol)), koji kulminiraju u prvom tjednu, a zatim spontano jenjavaju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Acniduo je namijenjen isključivo za uporabu na kožu jedanput na dan.

U slučaju nenamjernog gutanja potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje akni za lokalnu primjenu, Retinoidi za lokalnu primjenu za liječenje akni; ATK oznaka: D10AD53

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Acniduo sadrži dvije djelatne tvari koje djeluju kroz različite, ali komplementarne mehanizme djelovanja.

- **Adapalen:** Adapalen je kemijski stabilan derivat naftojeve kiseline djelovanja sličnog retinoidima. Biokemijska i farmakološka istraživanja profila ukazala su da adapalen djeluje na patologiju *acne vulgaris*: adapalen je potentan modulator stanične diferencijacije i keratinizacije i ima protuupalna svojstva. Adapalen se veže mehanički na specifične nuklearne receptore retinoične kiseline. Dostupni podaci ukazuju na to da topikalna primjena adapalena normalizira diferencijaciju folikularnih epitelnih stanica i rezultira smanjenjem stvaranja mikrokomedona. Adapalen inhibira kemotaktičke (usmjerene) i kemokinetičke (nasumične) odgovore humanih polimorfonuklearnih leukocita u *in vitro* pokusnim modelima; adapalen također inhibira pretvorbu arahidonske kiseline u upalne medijatore. *In vitro* ispitivanja su ukazala na inhibiciju AP-1 faktora i inhibiciju ekspresije *toll-like* receptora 2. Ovaj profil ukazuje da je stanični posredovana upalna komponenta akni smanjena uz adapalen.
- **Benzoilperoksid:** Pokazalo se da benzoilperoksid ima antimikrobno djelovanje, naročito protiv *Cutibacterium acnes*, bakterije koja je abnormalno prisutna u aknama zahvaćenoj pilosebacealnoj jedinici. Osim toga, pokazalo se da benzoilperoksid ima ekfolijativno i keratolitičko djelovanje.

Benzoilperoksid je također sebosupresivan jer suzbija prekomjerno izlučivanje sebuma koje se povezuje s aknama.

Klinička učinkovitost fiksne kombinacije lijeka adapalen/benzoilperoksid u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih

Sigurnost i učinkovitost lijeka adapalen/benzoilperoksid primijenjenog jedanput na dan za liječenje *acne vulgaris* procijenjeni su u dva multicentrična, kontrolirana klinička ispitivanja sličnog dizajna u trajanju od 12 tjedana usporedbom lijeka adapalen/benzoilperoksid s njegovim pojedinačnim djelatnim tvarima, adapalenom i benzoilperoksidom, i s podlogom gela u bolesnika oboljelih od akni. U ispitivanje 1 i ispitivanje 2 bilo je uključeno 2185 bolesnika. Raspodjela bolesnika u dva ispitivanja bila je približno 49% muškaraca i 51% žena u dobi od 12 ili više godina (srednja dob: 18,3 godina; raspon 12 – 50), s prisutnih 20 do 50 upalnih lezija i 30 do 100 neupalnih lezija na početku ispitivanja. Bolesnici su primjenjivali lijek na lice i ostala područja zahvaćena aknama, ovisno o potrebi, jedanput na dan u večernjim satima.

Kriteriji djelotvornosti uključivali su:

- (1) Stopu uspjeha, postotak bolesnika ocijenjenih s „Čisto“ i „Gotovo čisto“ u tjednu 12 na temelju globalne procjene ispitivača (IGA);
- (2) Promjenu i postotak promjene od početka ispitivanja do tjedna 12 u
 - broju upalnih lezija
 - broju neupalnih lezija
 - ukupnom broju lezija.

Rezultati djelotvornosti za pojedino ispitivanje prikazani su u Tablici 1, a zajednički rezultati u Tablici 2. Fiksna kombinacija adapalena i benzoilperoksida se pokazala učinkovitija naspram svojih pojedinačnih djelatnih tvari i podloge gela u oba ispitivanja. U cjelini, ukupan koristan učinak (djelatna tvar umanjena za podlogu) dobiven iz lijeka adapalen/benzoilperoksid je veći od zbroja ukupne koristi pojedinačnih tvari, što ukazuje na potencijaciju terapijskog djelovanja tih tvari kada se koriste u obliku fiksne kombinacije. Rani terapijski učinak lijeka adapalen/benzoilperoksid na upalne lezije opažen u prvom tjednu liječenja bio je konzistentan u ispitivanju 1 i ispitivanju 2. Za neupalne lezije (otvoreni i zatvoreni komedoni) opažen je značajan odgovor između prvog i četvrtog tjedna liječenja. Djelotvornost na nodule kod akni nije utvrđena.

Tablica 1. Klinička djelotvornost u dva usporedna ispitivanja

| Ispitivanje 1 | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ispitivanje 1 Tjedan 12. Zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF); Namjera liječenja (ITT) | Adapalen + benzoilperoksid N=149 | Adapalen N=148 | Benzoilperoksid N=149 | Podloga N=71 |
| Uspjeh (Čisto, Gotovo čisto) | 41 (27,5%) | 23 (15,5%) p=0,008 | 23 (15,4%) p=0,003 | 7 (9,9%) p=0,002 |
| Smanjenje medijana (% smanjenja) u: | | | | |
| Broju upalnih lezija | 17 (62,8%) | 13 (45,7%) p<0,001 | 13 (43,6%) p<0,001 | 11 (37,8%) p<0,001 |
| Broju neupalnih lezija | 22 (51,2%) | 17 (33,3%) p<0,001 | 16 (36,4%) p<0,001 | 14 (37,5%) p<0,001 |

| Ukupnom broju lezija | 40 (51,0%) | 29 (35,4%) p<0,001 | 27 (35,6%) p<0,001 | 26 (31,0%) p<0,001 |
|---|---|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Ispitivanje 2 | | | | |
| Ispitivanje 2 Tjedan 12. Zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF); Namjera liječenja (ITT) | Adapalen + benzoiiperoksid N=415 | Adapalen N=420 | Benzoilperoksid N=415 | Podloga N=418 |
| Uspjeh (Čisto, Gotovo čisto) | 125 (30,1%) | 83 (19,8%) p<0,001 | 92 (22,2%) P=0,006 | 47 (11,3%) p<0,001 |
| Smanjenje medijana (% smanjenja) u: | | | | |
| Broju upalnih lezija | 16 (62,1%) | 14 (50,0%) p<0,001 | 16 (55,6%) P=0,068 | 10 (34,3%) p<0,001 |
| Broju neupalnih lezija | 24 (53,8%) | 22 (49,1%) p=0,048 | 20 (44,1%) p<0,001 | 14 (29,5%) p<0,001 |
| Ukupnom broju lezija | 45 (56,3%) | 39 (46,9%) p=0,002 | 38 (48,1%) p<0,001 | 24 (28,0%) p<0,001 |

Tablica 2. Klinička djelotvornost oba usporedna ispitivanja

| | Adapalen + benzoiiperoksid N=564 | Adapalen N=568 | Benzoilperoksid N=564 | Podloga gela N=489 |
|---|---|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Uspjeh (Čisto, Gotovo čisto) | 166 (29,4%) | 106 (18,7%) | 115 (20,4%) | 54 (11,1%) |
| Smanjenje medijana (% smanjenja) u | | | | |
| Broju upalnih lezija | 16,0 (62,1) | 14,0 (50,0) | 15,0 (54,0) | 10,0 (35,0) |
| Broju neupalnih lezija | 23,5 (52,8) | 21,0 (45,0) | 19,0 (42,5) | 14,0 (30,7) |
| Ukupnom broju lezija | 41,0 (54,8) | 34,0 (44,0) | 33,0 (44,9) | 23,0 (29,1) |

Klinička djelotvornost fiksne kombinacije adapalena i benzoilperoksida u djece od 9 do 11 godina

Tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja u 285 djece oboljele od *acne vulgaris* u dobi od 9 do 11 godina (53 % ispitanika u dobi od 11 godina, 33 % u dobi od 10 godina i 14 % u dobi od 9 godina) s rezultatom 3 (umjereno) na ljestvici globalne procjene ispitivača (IGA) s minimalno 20, ali ne više od 100 ukupnih lezija (neupalnih i/ili upalnih) na licu (uključujući nos) na početku ispitivanja liječeno je fiksnom kombinacijom adapalen/benzoilperoksid gelom jedanput na dan tijekom 12 tjedana.

Ispitivanjem se zaključilo da je profil djelotvornosti i sigurnosti fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid gela u liječenju akni lica u ovoj specifičnoj, mlađoj dobnoj skupini u skladu s rezultatima drugih ključnih ispitivanja u ispitanika oboljelih od *acne vulgaris* u dobi od 12 i više godina koja pokazuju značajnu djelotvornost lijeka uz prihvatljivu podnošljivost. Rani terapijski učinak fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid gela u odnosu na podlogu gela kontinuirano je uočen za sve vrste lezija (upalne, neupalne i ukupne) od prvog do dvanaestog tjedna.

| Ispitivanje 3 | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------|
| Tjedan 12. Zadnje opažanje preneseno nadalje | Adapalen + benzoilperoksid N=142 | Podloga gela N=143 |

H A L M E D
12 - 12 - 2022
ODOBRENO

| | | |
|------------------------------------|------------|------------|
| (LOCF); Namjera liječenja (ITT) | | |
| Uspjeh (Čisto, Gotovo čisto) | 67 (47,2%) | 22 (15,4%) |
| Smanjenje medijana (% smanjenja) u | | |
| Broju upalnih lezija | 6 (62,5%) | 1 (11,5%) |
| Broju neupalnih lezija | 19 (67,6%) | 5 (13,2%) |
| Ukupnom broju lezija | 26 (66,9%) | 8 (18,4%) |

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička (PK) svojstva fiksne kombinacije lijeka adapalen/benzoilperoksid su slična PK profilu 0,1% gela samog adapalena.

U kliničkom PK ispitivanju u trajanju od 30 dana provedenom u bolesnika oboljelih od akni koji su primali fiksnu kombinaciju gela ili podudarnu formulu adapalena 0,1 % pod maksimiziranim uvjetima (primjenom 2 g gela na dan) adapalen nije bio mjerljiv u većini uzoraka plazme (granica kvantifikacije od 0,1 ng/ml). Niske razine adapalena (C_{max} između 0,1 i 0,2 ng/ml) su izmjerene u dva krvna uzorka bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom lijeka adapalen/benzoilperoksid i u tri uzorka bolesnika liječenih 0,1 % gelom adapalena. Najveća površina ispod krivulje (AUC_{0-24h}) za adapalen određena u skupini s fiksnom kombinacijom bila je 1,99 ng·h/ml.

Ovi su rezultati usporedivi s onima dobivenim u prethodnim kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima raznih formulacija adapalena 0,1 % gdje je sistemska izloženost adapalenu bila konzistentno niska.

Penetracija benzoilperoksida kroz kožu je niska; kada se primjenjuje na kožu, u potpunosti se pretvara u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, fototoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti adapalena su provedena na štakorima i kunićima putem primjene kroz usta i kožu. Teratogeni učinak je dokazan pri visokoj sistemskoj izloženosti (oralne doze od 25 mg/kg/dan). Pri nižim izloženostima (dermalna doza od 6 mg/kg/dan) uočene su promjene u broju rebara ili kralježaka.

Ispitivanja fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksida na životinjama uključivala su ispitivanja lokalne tolerancije i ispitivanja dermalne toksičnosti ponovljene doze kod štakora, pasa i minijaturnih svinja do 13 tjedana i ukazala su na lokalni nadražaj i senzibilizacijski potencijal, kao što je očekivano za kombinaciju koja sadrži benzoilperoksid. Sistemska izloženost adapalenu nakon ponovljene primjene fiksne kombinacije na kožu kod životinja je vrlo niska, u skladu s kliničkim farmakokinetičkim podacima. Benzoilperoksid se brzo i potpuno pretvara u benzoatnu kiselinu u koži i nakon apsorpcije se eliminira urinom, uz ograničenu sistemska izloženost.

Reproduktivna toksičnost adapalena ispitana je oralnim putem kod štakora zbog plodnosti.

Nije bilo štetnih učinaka na reproduktivni učinak i plodnost, preživljavanje legla F1, rast i razvoj do odbića, te naknadne reproduktivne sposobnosti nakon liječenja s adapalenom peroralno u dozama do 20 mg/kg/dan.

Ispitivanje reproduktivne i razvojne toksičnosti provedeno na štakorima izloženim skupinama do oralnih doza benzoilperoksida od 1000 mg/kg/dan (5 ml/kg) pokazalo je da benzoilperoksid nije izazvao teratogenost niti učinke na reproduktivnu funkciju u dozama do 500 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
natrijev dokuzat
glicerol
poloksamer 124
propilenglikol (E1520)
sepineo P 600 (kopolimer akrilamida i natrijevog akriloidimetiltaurata u izoheksadekanu s polisorbitatom 80)
sorbitanoleat
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca za lijek pakiran u bezračnu PP bočicu s bezračnom pumpicom.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Acniduo 1 mg/g + 25 mg/g gel dostupan je kao:
60 g gela u bezračnoj, bijeloj polipropilenskoj bočici s bezračnom pumpicom izrađenom od polipropilena, polietilena vrlo niske gustoće i etilen-vinil acetata opremljenom s raspršivačem i zaštitnim poklopcem izrađenima od polipropilena.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galenicum Derma S.L.,
Carretera Nacional 1 Km 36, San Agustin Del Gudalix,

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 12 - 12 - 2022 |
| ODOBRENO |

28750 Madrid, Španjolska

8. BROJ(EVI) ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-522037243

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. prosinca 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

| |
|-----------------------|
| H A L M E D |
| 12 - 12 - 2022 |
| ODOBRENO |