

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BELAKNE COMBO 1 mg/25 mg v 1 g gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 1 mg adapalena in 25 mg benzoilperoksida (v obliki benzoilperoksida z vodo).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 g gela vsebuje 40 mg propilenglikola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Bel do zelo svetlo rumen neprozorni gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dermalno zdravljenje aken (*Acne vulgaris*) s prisotnimi ogrci, papulami in pustulami.

Zdravilo BELAKNE COMBO je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 9 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo BELAKNE COMBO je treba nanesti na celotno območje prizadeto z aknami, enkrat na dan, zvečer, na čisto in suho kožo. Tanko plast gela je treba nanesti z blazinicami prstov in se ob tem izogibati očem in ustnicam (glejte poglavje 4.4).

Tuba: Ena blazinica prsta zagotavlja približno 2,5 cm gela, kar ustreza približno 0,5 g povprečne mase gela.

Plastenka: En pritisk zagotavlja približno 0,5 g povprečne mase gela.

Če se pojavi draženje, naj bolnik uporabi nekomedogen vlažilec, uporablja zdravilo redkeje (npr. vsak drugi dan), začasno preneha z zdravljenjem ali popolnoma preneha z zdravljenjem.

Trajanje zdravljenja mora določiti zdravnik na podlagi kliničnega stanja.

Varnost in učinkovitost zdravila BELAKNE COMBO pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

Za uporabo na koži.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske, ki načrtujejo nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila BELAKNE COMBO gel se ne sme nanašati na poškodovano kožo, bodisi na razpoke (ureznine ali odrgnine), ekceme ali sončne opekline.

Zdravilo BELAKNE COMBO ne sme priti v stik z očmi, usti, nosnicami ali sluznicami. Če zdravilo pride v oči, takoj sperite s toplo vodo.

To zdravilo vsebuje 40 mg propilenglikola (E1520) v vsakem gramu, kar je ekvivalentno 4 % masnega odstotka.

Če se pojavi reakcija, ki kaže na občutljivost za katero koli sestavino zdravila, je treba zdravljenje z zdravilom BELAKNE COMBO prekiniti.

Izogibati se je treba prekomerni izpostavljenosti sončni ali UV svetlobi.

Zdravilo BELAKNE COMBO ne sme priti v stik s katerim koli barvnim materialom, vključno z lasmi in barvanimi tkaninami, saj lahko povzroči beljenje in razbarvanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Iz dosedanjih izkušenj z adapalenom in benzoilperoksidom ni znanih interakcij z drugimi zdravili, ki bi se uporabljala na koži in hkrati z zdravilom BELAKNE COMBO. Vendar se drugih retinoidov ali benzoilperoksida ali zdravil s podobnim načinom delovanja ne sme uporabljati sočasno. Previdnost je potrebna pri uporabi kozmetike z luščilnim, dražilnim ali sušilnim delovanjem, saj lahko le-ta poveča draženje, ki ga povzroča zdravilo BELAKNE COMBO.

Absorpcija adapalena skozi kožo je majhna (glejte poglavje 5.2), zato je interakcija s sistemskimi zdravili malo verjetna.

Perkutano prehajanje benzoilperoksida v kožo je majhno, učinkovina se popolnoma presnovi v benzojsko kislino, ki se hitro izloči. Zato je potencialna interakcija benzojske kisline s sistemskimi zdravili malo verjetna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Retinoidi, ki jih dajemo peroralno, so povezani s prirojenimi nepravilnostmi. Če retinoide za lokalno uporabo uporabljamo v skladu z informacijami za njihovo predpisovanje, se zanje v splošnem smatra, da zaradi minimalne absorpcije skozi kožo povzročajo nizko sistemsko izpostavljenost. Vendar pa lahko posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba) prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti.

Nosečnost

Zdravilo BELAKNE COMBO je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo in pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost. Podatkov o lokalni uporabi adapalena pri nosečnicah ni ali so zelo omejeni.

Študije peroralne uporabe na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visoki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

Kliničnih izkušenj z lokalno uporabljenim adapalenom in benzoilperoksidom med nosečnostjo je malo. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem tega zdravila zanosi, je treba zdravljenje prekiniti.

Dojenje

Študij na živalih ali o prehajanju v materino mleko, po dermalni uporabi gela s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid, ni bilo izvedenih.

Učinkov na dojene otroke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater zdravilu BELAKNE COMBO zanemarljiva. Zdravilo BELAKNE COMBO se lahko uporablja med dojenjem.

Zdravila BELAKNE COMBO se v obdobju dojenja ne sme uporabljati na prsih v izogib kontaktni izpostavljenosti dojenčka.

Plodnost

Študij o plodnosti na ljudeh z gelom s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid niso izvedli.

Vendar v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah niso našli učinka adapalena ali benzoilperoksida na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s konvencijo o pogostnosti MedDRA in podatkovno bazo organskih sistemov:

zelo pogosti	($\geq 1/10$)
pogosti	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
občasni	($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)
redki	($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)
zelo redki	($< 1/10.000$)
neznana pogostnost	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Očesne bolezni

Neznana pogostnost*: edem veke.

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost*: anafilaktična reakcija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost*: stiskanje v grlu, dispneja.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: suha koža, iritativni kontaktni dermatitis, draženje kože, pekoč občutek na koži, eritem, luščenje kože (luščenje).

Občasni: srbenje, sončne opekline.

Neznana pogostnost*: alergijski kontaktni dermatitis, otekanje obraza, bolečina kože (zbadajoča bolečina), mehurji (vezikli), razbarvanje kože (hiperpigmentacija in hipopigmentacija), urtikarija, opekline na mestu uporabe**.

*podatki iz nadzora v obdobju trženja

****V večini primerov »opeklin na mestu uporabe« so bile površinske opekline, vendar so poročali tudi o primerih opeklin druge stopnje ali hudih opeklin.**

Če se pojavi draženje kože po uporabi zdravila BELAKNE COMBO, je le-to na splošno blago do zmerno, z lokalnimi znaki kot so rdečica, suha koža, luščenje, pekoč občutek in občutek bolečine na koži (zbadajoča bolečina), ki je največje v prvem tednu in izzveni brez dodatnega zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo BELAKNE COMBO je samo za enkrat dnevno, dermalno uporabo.

V primeru nenamernega zaužitja morajo biti uvedeni primerni simptomatski ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za lokalno zdravljenje aken, Retinoidi za lokalno zdravljenje aken, oznaka ATC: D10AD53

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo BELAKNE COMBO vsebuje dve učinkovini, ki delujeta po različnih, vendar komplementarnih mehanizmih delovanja.

- Adapalen: Adapalen je kemijsko stabilen, derivat naftojske kisline z delovanjem podobnim retinoidom. Biokemijske študije in študije farmakološkega profila so pokazale, da adapalen deluje na patogenezo aken (*Acne vulgaris*): je močan modulator celične diferenciacije in keratinizacije ter ima protivnetne lastnosti. Mehanično se adapalen veže na specifične jedrne receptorje za retinojsko kislino. Trenutni podatki kažejo, da adapalen lokalno normalizira diferenciacijo folikularnih celic v epiteliju, kar zmanjšuje tvorbo mikrokomedonov. V *in vitro* modelih za vrednotenje adapalen zavira kemotaktične (smerne) in kemokinetične (naključne) odzive človeških polimorfonukleranih levkocitov, prav tako zavira presnovo arahidonske kisline v mediatorje vnetja. *In vitro* študije so pokazale zaviranje AP-1 faktorjev in zaviranje ekspresije TL (toll-like) receptorjev 2. Ta profil kaže, da adapalen zmanjšuje celično posredovano vnetno komponento.
- Benzoilperoksid (BPO): Dokazano je, da ima benzoilperoksid dokazano protimikrobno delovanje, posebno proti bakterijam *P. Acnes*, ki so ponavadi prisotne v z aknami prizadetimi dlačno-lojnični (pilosebacealni) enoti. Poleg tega ima benzoilperoksid eksfoliativno in keratolitično delovanje. Benzoilperoksid je tudi sebostatik, preprečuje prekomerno nastajanje loja, ki je povezano z aknami.

Klinična učinkovitost fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid pri bolnikih, starejših od 12 let:

Varnost in učinkovitost fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid, uporabljene enkrat dnevno za zdravljenje aken (*acne vulgaris*), so ocenjevali v dveh 12-tedenskih, multicentričnih, kontroliranih kliničnih študijah, podobne zasnove, ki sta primerjali fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid z njegovima posameznima učinkovinama, adapalenom in benzoilperoksidom ter gelno podlago na bolnikih z aknami. V študiji 1 in v študiji 2 je bilo vključenih skupno 2185 bolnikov. Razporeditev bolnikov je bila približno 49 % moških in 51 % žensk, starih 12 let ali več (povprečna starost: 18,3 leta; razpon: 12 – 50), ki je v izhodišču predstavljalo 20 do 50 vnetnih lezij in 30 do 100 nevnetnih lezij. Bolniki so se zdravili zaradi aken na obrazu ali drugih prizadetih območjih, enkrat dnevno, zvečer.

Merila učinkovitosti so bila:

- (1) Stopnja uspeha, odstotek bolnikov z oceno »čista« ali »skoraj čista«, na podlagi Globalne Ocene Raziskovalca (IGA - Investigator's Global Assessment) v tednu 12.
- (2) Sprememba in odstotek spremembe od izhodišča v tednu 12 glede na:
 - število vnetnih lezij,
 - število nevnetnih lezij,
 - skupnega števila lezij.

Rezultati učinkovitosti za vsako študijo so predstavljeni v Preglednici 1 in združeni v Preglednici 2. Fiksna kombinacija adapalen/benzoilperoksid se je izkazala za učinkovitejšo v primerjavi z njenima monokomponentama v gelnem nosilcu v obeh študijah. Na splošno, je bil neto koristni učinek (učinkovina minus nosilec) večji za adapalen/benzoilperoksid kot vsota neto koristnih učinkov obeh posameznih komponent, kar kaže na potenciranje terapevtskega učinka obeh učinkovin pri uporabi kombinacije obeh v fiksnem odmerku. Zgodnji učinek zdravljenja s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid je bil dosledno opažen v študiji 1 in študiji 2 glede števila vnetnih lezij v tednu 1. Nevnetne lezije (odprti in zaprti komedoni) so se opazno odzvale med tednoma zdravljenja 1 in 4.

Koristnost na vozličke v aknah ni bila ugotovljena.

Preglednica 1: Klinična učinkovitost v dveh primerjalnih preskušanjih

Študija 1				
Študija 1 Teden 12 LOCF; ITT	Adapalen + BPO N = 149	Adapalen N = 148	BPO N = 149	Nosilec N = 71
Uspeh (čista, skoraj čista)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v				
Številu vnetnih lezij	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Številu nevnetnih lezij	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Skupnem številu lezij	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Študija 2				
Študija 2 Teden 12 LOCF; ITT	Adapalen+BPO N=415	Adapalen N=420	BPO N=415	Nosilec N=418
Uspeh (čista, skoraj čista)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) P = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v				
Številu vnetnih lezij	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) P = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Številu nevnetnih lezij	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Skupnem številu lezij	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Preglednica 2: Klinična učinkovitost v združenih primerjalnih raziskavah

	Adapalen + BPO N = 564	Adapalen N = 568	BPO N = 564	Gelni nosilec N = 489
Uspeh (čista, skoraj čista)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v				
Številu vnetnih lezij	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Številu nevnetnih lezij	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Skupnem številu lezij	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinična učinkovitost fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid pri otocih, starih med 9 in 11 let:

V pediatričnem kliničnem preskušanju gela s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid, enkrat na dan, 12 tednov, je bilo vključenih 285 otrok z aknami (*Acne vulgaris*), starih od 9 do 11 let (53 % bolnikov je bilo starih 11 let, 33 % je bilo starih 10 let in 14 % jih je bilo starih 9 let) z rezultatom 3 (zmerno) na IGA lestvici in z najmanj 20, vendar ne več kot 100 celokupnim številom lezij (nevnetnih in/ali vnetnih) na obrazu (vključno z nosom) ob začetku študije.

V študiji so ugotovili, da sta profil učinkovitosti in varnosti gela s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid pri zdravljenju aken na obrazu v tej posebni, mlajši starostni skupini v skladu z rezultati drugih ključnih študij, izvedenih pri osebah z aknami (*Acne vulgaris*), starih 12 let in več, kar kaže na znatno učinkovitost s sprejemljivo toleranco. Trajna učinkovitost zgodnjega zdravljenja z gelom s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid v primerjavi z gelnim nosilcem je bila dosledno dosežena za vse lezije (vnetne, nevnetne, skupne) po tednu 1 in se je nadaljevala vse do tedna 12.

Študija 3		
Teden 12 LOCF; ITT	Adapalen + BPO N = 142	Gelni nosilec N = 143
Uspeh (Čista, skoraj čista)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v		
Številu vnetnih lezij	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Številu nevnetnih lezij	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Skupnem številu lezij	26 (66,9 %)	(18,4 %)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične (FK) lastnosti fiksne kombinacije adapalen/benzoilperoksid so podobne FK profilu samega gela, ki vsebuje 0,1 % adapalena.

V 30-dnevni FK študiji, izvedeni na bolnikih z aknami, ki so jih preskušali bodisi s fiksno kombinacijo v gelu ali z odgovarjajočo formulacijo s samim 0,1 % adapalenom pod okrepljenimi pogoji (z uporabo 2 g gela dnevno), ni bilo mogoče določiti količine adapalena v večini vzorcev plazme (meja določljivosti 0,1 ng/ml). Nizke vrednosti adapalena (C_{max} med 0,1 in 0,2 ng/ml) so bile izmerjene v dveh vzorcih krvi bolnikov, ki so se zdravili s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid in pri treh vzorcih bolnikov, ki so se zdravili z 0,1 % gelom adapalena. Največja površina pod krivuljo (AUC_{0-24h}), je bila določena v skupini, ki je prejela fiksno kombinacijo in je znašala 1,99 ng.h/ml.

Ti rezultati, kjer je bila sistemska izpostavljenost adapalenu dosledno nizka, so primerljivi z rezultati predhodno izvedenih študij z različnimi formulacijami 0,1 % adapalena.

Perkutano prehajanje benzoilperoksida je majhno, ko se uporablja na koži, se v celoti pretvori v benzojsko kislino in hitro izloči.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, fototoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivne študije toksikologije s peroralno ali dermalno uporabljenim adaplenom so bile izvedene na podganah in kuncih. Teratogeni učinek je bil dokazan pri visoki sistemske izpostavljenosti (peroralni odmerki od 25 mg/kg/dan). Pri nižji izpostavljenosti (odmerki za lokalno uporabo: 6 mg/kg/dan) so opazili spremembe v številu reber ali vretenc.

Študije na živalih, vključujejo študije lokalne prenosljivosti in študije toksičnosti pri ponavljajočih dermalnih odmerkih, izvedene s fiksno kombinacijo adapalen/benzoilperoksid na podganah, psih in majhnih prašičih do 13 tednov so v skladu s pričakovanji za kombinacije, ki vsebujejo benzoilperoksid, pokazale lokalno draženje in potencialno preobčutljivost. Sistemska izpostavljenost adapalena po ponavljajoči dermalni uporabi fiksne kombinacije pri živalih je zelo nizka, v skladu s kliničnimi farmakokinetičnimi podatki. Benzoilperoksid se hitro in popolnoma pretvori v benzojsko kislino v koži in se po absorpciji izloči z urinom, z majhno sistemske izpostavljenostjo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
natrijev dokusat
glicerol
poloksamer 124
propilenglikol (E1520)
Sepineo P 600 (kopolimer akrilamid/natrijev akriloidimetil taurat in izoheksadekan s polisorbitom 80)
sorbitan oleat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti za zdravilo, pakirano v laminatni tubi z aluminijasto prevleko.

2 leti za zdravilo, pakirano v brezračni PP platenki z brezračno črpalko.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev, če je bilo zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

BELAKNE COMBO 1 mg/25 mg v 1 g gel je na voljo v pakiranjih:

15 g in 30 g gela v laminatni tubi z aluminijasto prevleko z zaščitno aluminijasto membrano in plastično navojno zaporko iz polipropilena.

30 g, 45 g in 60 g gela, v brezračni, beli, polipropilenski plastenki z brezračno potisno črpalko iz polipropilena, polietilena zelo nizke gostote in etilen-vinil acetata, opremljeno s polipropilenskim sprožilcem in plastičnim pokrovom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02903/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.4.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 9. 2023