

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsifast, 1 mg/g + 25 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera:

adapalenu 1 mg (0,1% w/w) (*Adapalenum*)

benzoilu nadtlenu z wodą w ilości odpowiadającej 25 mg (2,5% w/w) benzoilu nadtlenu, bezwodnego (*Benzoylis peroxidum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

glikol propylenowy (E1520) 40 mg/g (4,00%) i polisorbat 3 mg/g (0,3% w/w).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Jednorodny, nieprzezroczysty żel o barwie białej do bardzo jasnej żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania na skórę w leczeniu trądziku pospolitego z występującymi zaskórnikami, grudkami i krostkami (patrz punkt 5.1).

Arsifast jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 9 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Żel należy nanosić na cały obszar skóry zajęty przez trądzik raz na dobę wieczorem, na czystą i suchą skórę. Opuszkami palców należy nanosić cienką warstwę żelu, omijając okolicę oczu i ust (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpi podrażnienie, należy zalecić pacjentowi zastosowanie kremów nawilżających, które nie wpływają na tworzenie się zaskórników, rzadsze stosowanie produktu leczniczego (np. co drugi dzień), czasowe lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Pierwsze objawy poprawy stanu klinicznego pojawiają się zazwyczaj między 1 a 4 tygodniem leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności adapalenu i benzoilu nadtlenu u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Sposób podania

Podanie wyłącznie na skórę.

Pacjentów należy poinstruować, aby myli ręce po zastosowaniu produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6)
- Kobiety planujące zajście w ciążę (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Arsifast nie należy nanosić na uszkodzoną lub popękaną skórę (rozcięcia lub otarcia) oraz na skórę z egzemą lub poparzeniem słonecznym.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Arsifast z oczami, ustami, nozdrzami i błonami śluzowymi. W razie dostania się produktu leczniczego do oka, należy przepłukać je natychmiast ciepłą wodą.

W razie pojawienia się uczulenia na którykolwiek składnik tego produktu leczniczego należy przerwać jego stosowanie.

Unikać nadmiernego narażenia na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Arsifast z jakimkolwiek farbowanym materiałem, np. tkaninami lub włosami, ponieważ może to spowodować odbarwienie lub zmianę koloru.

Produkt leczniczy zawiera 40 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym gramie żelu, co odpowiada 4% w/w i może powodować podrażnienia skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbát, który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy może zawierać do 2,5 mg kwasu benzoowego w 1 g żelu, będącego produktem degradacji nadtlenu benzoilu. Kwas benzoowy może powodować miejscowe podrażnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń z adapalenem i benzoilu nadtlakiem można stwierdzić, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórę jednocześnie z produktem leczniczym Arsifast. Jednak nie należy stosować jednocześnie produktu Arsifast z innymi retinoidami, benzoilu nadtlakiem lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Ostrożnie stosować kosmetyki złuszczające, podrażniające i wysuszające, ponieważ mogą one nasilać działanie podrażniające podczas jednoczesnego stosowania z tym produktem leczniczym.

Wchłanianie adapalenu przez skórę ludzką jest niewielkie (patrz punkt 5.2), dlatego też wystąpienie interakcji z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne.

Przenikanie benzoilu nadtlenu przez skórę jest niewielkie, jest on całkowicie metabolizowany do kwasu benzoowego, który jest szybko eliminowany. Dlatego też potencjalne interakcje kwasu benzoowego z produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Retynoidy stosowane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retynoidy do stosowania miejscowego, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami, ogólnie są uznawane za wywołujące małą ekspozycję układową, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Mogą

jednak wystąpić indywidualne okoliczności (jak np. uszkodzona skóra, przedawkowanie), które przyczynią się do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Adapalen i benzoilu nadtlenek są przeciwwskazane do stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania adapalenu miejscowo u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach, w których podawano adapalen doustnie, wykazały działanie toksyczne na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3).

Doświadczenia kliniczne ze stosowanym miejscowo adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem u kobiet w ciąży są ograniczone.

Jeśli produkt jest stosowany w trakcie ciąży, lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku, leczenie musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania adapalenu i benzoilu nadtlenku do mleka zwierząt oraz ludzi po naniesieniu na skórę.

Nie przewiduje się wpływu produktu leczniczego Arsifast na dziecko karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowy wpływ produktu leczniczego na kobietę karmiącą piersią jest znikomy. Produkt leczniczy Arsifast można stosować w okresie karmienia piersią.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć narażenia dziecka na kontakt z tym żelem, nie należy go nanosić na klatkę piersiową.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi adapalenu i benzoilu nadtlenku w postaci żelu.

Nie stwierdzono jednak wpływu adapalenu lub benzoilu nadtlenku na płodność u szczurów w badaniach reprodukcyjnych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Arsifast może powodować wymienione poniżej działania niepożądane w miejscu podania:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania działania niepożądanego	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Obrzęk powiek
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Uczucie ucisku w gardle, duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Suchość skóry, zapalenie kontaktowe skóry z podrażnienia, uczucie pieczenia, podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie się skóry (łuszczenie)
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$)	Świąd skóry, oparzenia słoneczne
	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, swędzenie twarzy, ból skóry (piekący ból), pęcherzyki na skórze, przebarwienie skóry (nadmierne zabarwienie lub odbarwienie), pokrzywka, oparzenie w miejscu aplikacji**

*Dane z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu

**W większości przypadków „oparzenie w miejscu aplikacji” było powierzchowne, jednak notowano przypadki oparzenia drugiego stopnia lub ciężkiego oparzenia.

Jeśli po naniesieniu tego produktu leczniczego pojawia się podrażnienie skóry (zaczerwienienie, suchość, łuszczenie się lub pieczenie skóry oraz ból skóry (kłujący ból)), to jego intensywność jest łagodna lub umiarkowana, a objawy tolerancji miejscowej osiągają najwyższe nasilenie w czasie pierwszego tygodnia stosowania, po czym ustępują samorzutnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Arsifast przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę.

W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwtrądzikowe stosowane miejscowo; Retynoidy do stosowania miejscowego; kod ATC: D10AD53

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Arsifast zawiera dwie substancje czynne, których mechanizmy działania są różne, ale wzajemnie dopełniające się.

Adapalen

Adapalen jest stabilną chemicznie pochodną kwasu naftalenokarboksylowego o aktywności podobnej do retynoidów. Badania nad profilem biochemicznym i farmakologicznym adapalenu wykazały, że adapalen działa w patofizjologii trądziku pospolitego: jest on silnym modulatorem wpływającym na procesy różnicowania komórek naskórka i proces keratynizacji oraz wykazuje własności przeciwzapalne. Adapalen wiąże się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu doprowadza do prawidłowego różnicowania komórek nabłonka, co prowadzi do zmniejszenia ilości mikrozaskórników. Adapalen hamuje chemotaktyczną (kierunkową) i chemokinetyczną (przypadkową) odpowiedź ludzkich leukocytów wielojądrzastych w modelach *in vitro*; hamuje również przemianę kwasu arachidonowego do mediatorów stanu zapalnego. Badania *in vitro* wykazały zahamowanie czynników AP-1 oraz ekspresji receptorów Toll-podobnych 2. Profil ten sugeruje, że adapalen osłabia komórkowy proces zapalny związany z trądzikiem.

Benzoilu nadtlenuk

Wykazano działanie przeciwbakteryjne benzoilu nadtlenuku, szczególnie na bakterie *Cutibacterium acnes*, które występują w stanach patologicznych w mieszkach łojowo-włosowym dotkniętym trądzikiem. Mechanizm działania benzoilu nadtlenuku wyjaśniano jego dużą lipofilnością, która umożliwia jego przenikanie przez naskórek do błon komórkowych bakterii i keratynocytów w mieszkach łojowo-włosowym. Benzoilu nadtlenuk uważa się za bardzo skuteczny lek przeciwbakteryjny o szerokim spektrum w leczeniu trądziku pospolitego. Wykazano, że wywiera działanie bakteriobójcze poprzez wytwarzanie wolnych rodników, które utleniają białka i inne niezbędne składniki komórkowe w ścianie bakterii. Minimalne stężenie hamujące benzoilu nadtlenuku jest bakteriobójcze i wykazano jego działanie na antybiotykowrażliwe i antybiotykkooporne szczepy *C. acnes*. Ponadto, wykazano, iż benzoilu nadtlenuk ma działanie złuszczące i keratolityczne.

Skuteczność kliniczna adapalenu i benzoilu nadtlenuku u pacjentów w wieku 12 lat i starszych:

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuku stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w dwóch trwających 12 tygodni, wieloośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych, podobnie zaprojektowanych, porównujących działanie żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenukiem z działaniem poszczególnych zawartych w nim substancji czynnych oraz z działaniem podłoża żelu, u pacjentów z trądzikiem. Do badania 1 i 2 włączono łącznie 2185 pacjentów. Rozkład statystyczny pacjentów przedstawiał się następująco: 49% mężczyzn oraz 51% kobiet, w wieku 12 lat lub więcej (średni wiek: 18,3 roku, w przedziale 12-50 lat), prezentujących od 20 do 50 wykwitów zapalnych oraz 30 do 100 wykwitów niezapalnych w momencie rozpoczęcia badania. Pacjenci stosowali produkt leczniczy na skórę twarzy i innych okolic ciała dotkniętych trądzikiem, w miarę potrzeb, raz na dobę wieczorem.

Kryteria skuteczności były następujące:

- odsetek powodzeń, udział procentowy pacjentów zakwalifikowanych jako „wolny od trądziku” lub „prawie wolny od trądziku” w 12. tygodniu leczenia, na podstawie wskaźnika IGA (ang. *Investigator's Global Assessment*).

- zmiana w 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego (określona w procentach): liczby wykwitów zapalnych, liczby wykwitów niezapalnych, łącznej liczby wykwitów skórnych.

Wyniki skuteczności leczenia w każdym badaniu przedstawiono w Tabeli 1, natomiast skojarzone wyniki obu badań - w Tabeli 2. W obu badaniach adapalen i benzoilu nadtlenek okazał się bardziej skuteczny niż zawarte w nim substancje czynne oraz podłoże żelu. Łącznie, korzystne działanie netto (wynik działania substancji czynnych minus wynik działania podłoża) uzyskane po zastosowaniu adapalenu i benzoilu nadtlenku było większe niż suma korzystnych działań netto uzyskanych po zastosowaniu pojedynczych substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym, wskazując jednocześnie na nasilenie działania terapeutycznego tych substancji w przypadku zastosowania ich w preparacie złożonym w ustalonych dawkach. Wczesny wynik leczenia adapaleniem i benzoilu nadtlenkiem był konsekwentnie obserwowany w badaniu 1 i 2 w odniesieniu do wykwitów zapalnych w pierwszym tygodniu leczenia. Wykwity niezapalne (otwarte i zamknięte zaskórniki) wyraźnie reagowały na leczenie między pierwszym a czwartym tygodniem leczenia. Nie ustalono korzyści w odniesieniu do wykwitów guzkowych w trądziku.

Tabela 1. Skuteczność kliniczna w dwóch badaniach porównawczych

Badanie 1				
Badanie 1 Tydzień 12, dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Adapalen + benzoilu nadtlenek N=149	Adapalen N=148	Benzoilu nadtlenek N=149	Podłoże żelu N=71
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
liczby wykwitów niezapalnych	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
łącznej liczby wykwitów	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6 %) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Badanie 2				
Badanie 2 Tydzień 12, dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Adapalen + benzoilu nadtlenek N=415	Adapalen N=420	Benzoilu nadtlenek N=415	Podłoże N=418
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001

Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
liczby wykwitów niezapalnych	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
łącznej liczby wykwitów	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) P<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabela 2. Skuteczność kliniczna w skojarzonych badaniach porównawczych

	Adapalen + benzoilu nadtlenek N=564	Adapalen N=568	Benzoilu nadtlenek N=564	Podłoże żelu N=489
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediana redukcji (%) dotycząca:				
liczby wykwitów zapalnych	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
liczby wykwitów niezapalnych	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
łącznej liczby wykwitów	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Skuteczność kliniczna adapalenu i benzoilu nadtlenku u dzieci w wieku od 9 do 11 lat:

Podczas badania klinicznego z udziałem dzieci, 285 dzieci w wieku od 9 do 11 lat (53% pacjentów miało 11 lat, 33% miało 10 lat oraz 14% miało 9 lat), u których występował trądzik pospolity, którego ciężkość w skali IGA określono na poziomie 3 (umiarkowany) i ze zmianami (minimalnie 20, lecz nie więcej niż 100) zapalnymi i (lub) niezapalnymi na twarzy (w tym na nosie), leczono żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem raz na dobę przez 12 tygodni.

Wyniki przeprowadzonego badania klinicznego, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żelu z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem w leczeniu trądziku twarzy w specyficznej dziecięcej grupie wiekowej, są zgodne z wynikami innych wcześniejszych badań klinicznych przeprowadzonymi u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych, oraz potwierdzają znaczną skuteczność oraz dopuszczalny poziom tolerancji.

Trwałe, pierwsze efekty leczenia żelem z adapalenenem i benzoilu nadtlenkiem w porównaniu z leczeniem samym podłożem żelu, były obserwowane we wszystkich rodzajach zmian (zapalne, niezapalne, całkowita liczba) od pierwszego tygodnia do 12. tygodnia leczenia.

Badanie 3		
Tydzień 12 dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Adapalen + benzoilu nadtlenek N=142	Podłoże żelu N=143
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów „bez” lub „prawie bez” trądziku)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediana redukcji (%) dotycząca:		
liczby wykwitów zapalnych	6 (62,5%)	1 (11,5%)
liczby wykwitów niezapalnych	19 (67,6%)	5 (13,2%)
łącznej liczby wykwitów	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek są podobne do profilu farmakokinetycznego żelu zawierającego wyłącznie adapalen 1 mg/g.

W 30-dniowym badaniu farmakokinetycznym pacjentów z trądzikiem, których leczono żelem o stałym składzie obu składników lub adapalenenem 1 mg/g w warunkach maksymalnych (nanoszenie 2 g żelu na dobę), stężenie adapalenu było niemierzalne w większości próbek osocza (granica czułości 0,1 ng/ml). Niewielkie stężenie adapalenu (C_{max} pomiędzy 0,1 a 0,2 ng/ml) odnotowano w dwóch próbkach krwi pobranych od osób leczonych żelem zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenek, i w trzech próbkach od osób leczonych adapalenenem 1 mg/g w żelu. Najwyższe AUC_{0-24h} adapalenu w grupie pacjentów leczonych żelem ze stałym składem obu składników wyniosło 1,99 ng·h/ml.

Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi w poprzednich badaniach klinicznych obejmujących różne produkty lecznicze adapalenu 1 mg/g, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalen była zawsze mała.

Przenikanie benzoilu nadtlenku przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę substancja ta jest całkowicie metabolizowana do kwasu benzoesowego, który jest szybko eliminowany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne obejmujące konwencjonalne badania farmakologiczne, badanie toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczność, fototoksyczność i kancerogenność nie wykazują żadnych większych zagrożeń dla ludzi.

Przeprowadzono badania toksycznego działania adapalenu, podawanego doustnie i na skórę, na reprodukcję na szczurach i królikach. Wykazano działanie teratogenne przy wysokiej ekspozycji ogólnoustrojowej (dawki doustne od 25 mg/kg mc./dobę). W przypadku mniejszej ekspozycji na produkt leczniczy (podanie na skórę dawki 6 mg/kg mc./dobę), obserwowane były zmiany liczby żeber lub kręgów.

Badania żelu zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenek przeprowadzone na zwierzętach nawet do 13 tygodni obejmowały badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej u szczurów, psów i świń, wykazywały miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia. Jest to zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi produktów leczniczych złożonych, zawierających benzoilu nadtlenek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na adapalen po wielokrotnym nanoszeniu na skórę zwierząt produktu leczniczego złożonego zawierającego adapalen, jest bardzo mała, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze benzoilu nadtlenek jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzoesowego, który po wchłonięciu do organizmu jest wydalany z moczem. Ma to wpływ na zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej.

Toksyczność reprodukcyjna adapalenu była badana po podaniu doustnym u szczurów pod kątem wpływu na płodność.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozrodczość i płodność, przeżywalność miotu F1, wzrost i rozwój do odstawienia, a następnie wydajność reprodukcyjną po podaniu doustnym adapalenu w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę.

Badanie toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem dawek doustnych benzoilu nadtlenku w wysokości do 1000 mg/kg mc./dobę (5 ml/kg), wykazało, że benzoilu nadtlenek nie wywołał teratogenności ani wpływu na funkcje rozrodcze w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy E1520
Glicerol
Sepineo P600*
Poloksamer 124
Disodu edetynian
Sodu dokuzynian
Woda oczyszczona

*Sepineo P600 jest złożoną substancją pomocniczą składającą się z:
kopolimer akryloamidu i sodu akryloilodimetylotaurynianu (1:1), izoheksadekan, polisorbit 80 ,
sorbitanu oleinian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy
Po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała plastikowa tuba z HDPE/LLDPE z białą szyjką HDPE i uszczelką typu *peel-off* z aluminium, z białą zakrętką z PP.

Dostępne wielkości opakowań:

- tuba 30g
- tuba 45g
- tuba 60g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28809

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.2025 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.02.2025 r.