

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Belakne Combi 1 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g gelu obsahuje 1 mg adapalenu a 25 mg benzoyl-peroxidu (ve formě benzoylperoxidu s vodou)

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden g gelu obsahuje 40 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Bílý až světle žlutý neprůhledný gel.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Lokální léčba *acne vulgaris* v případě přítomnosti komedonů, papulek a pustulek.

Přípravek Belakne Combi je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí starších 9 let.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Belakne Combi se aplikuje na celou oblast postiženou akné jednou denně, večer, na čistou a suchou kůži. Gel se aplikuje v tenké vrstvě bříšky prstů, je potřeba vyhnout se očím a rtům (viz bod 4.4).

Tuba: množství na špičku prstu poskytne přibližně 2,5 cm gelu, což odpovídá průměrné hmotnosti gelu kolem 0,5 g.

Lahvička: jeden stisk poskytne průměrné hmotnosti gelu kolem 0,5 g.

Pokud se objeví podráždění, pacient má být poučen, aby používal zvlhčující přípravky, které nepodporují tvorbu komedonů, aby přípravek používal méně často (např. každý druhý den), dočasně přerušil léčbu anebo ji ukončil.

Délku trvání léčby určí lékař na základě klinického stavu.

Bezpečnost a účinnost přípravku Belakne Combi u dětí mladších 9 let nebyly zkoumány.

Způsob podání

Kožní podání.

### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Ženy plánující těhotenství (viz bod 4.6)

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Belakne Combi se nemá aplikovat na poškozenou kůži, porušenou kůži (pořezání nebo oděrky), ekzematózní kůži nebo na kůži spálenou od slunce.

Přípravek Belakne Combi nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Pokud se přípravek dostane do očí, je nutné jej okamžitě vymýt teplou vodou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 40 mg propylenglykolu (E1520) v jednom gramu, což odpovídá 4% w/w.

Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na kteroukoliv složku přípravku, je třeba léčbu přípravkem Belakne Combi ukončit.

Pacient se má vyhýbat nadměrnému pobytu na slunci a působení UV záření.

Přípravek Belakne Combi nemá přijít do kontaktu s žádným barevným materiálem včetně vlasů a barvených tkanin, protože může dojít k vyblednutí a změně barvy.

### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Při předchozích zkušenostech s adapalénem a benzoyl-peroxidem nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léčivými přípravky, které by se na kůži mohly používat současně s přípravkem Belakne Combi. Přesto se nemají současně používat jiné retinoidy, benzoyl-peroxid nebo přípravky s podobným mechanismem účinku. Při používání kosmetických prostředků s deskvamačním, dráždivým nebo vysušujícím účinkem je potřeba postupovat opatrně, protože při používání společně s přípravkem Belakne Combi může docházet ke kumulaci dráždivého účinku.

Absorpce adapalenu lidskou kůží je malá (viz bod 5.2), a proto jsou lékové interakce s celkově podávanými léčivými nepravděpodobné.

Průnik benzoyl-peroxidu kůží je malý a léčivá látka je zcela metabolizována na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k potenciálním interakcím kyseliny benzoové s celkově podávanými léčivými.

### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

### Těhotenství

Přípravek Belakne Combi je kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství. Údaje o lokálním použití adapalenu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech při perorálním podání prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

Klinické zkušenosti s lokálně používaným adapalenum a benzoyl-peroxidem v těhotenství jsou omezené.

Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je nutné léčbu ukončit.

### Kojení

Studie o vylučování fixní kombinace adapalenu a benzoyl-peroxidu ve formě gelu do mateřského mléka zvířat nebo lidí po aplikaci na kůži nebyly provedeny.

Účinky na kojence se nepředpokládají, jelikož systémová expozice přípravku Belakne Combi je u kojící ženy zanedbatelná. Přípravek Belakne Combi lze v období kojení používat.

Aby se zabránilo kontaktu kojence s přípravkem, nemají si kojící ženy aplikovat přípravek Belakne Combi na oblast hrudníku.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u lidí s fixní kombinací adapalenu a benzoyl-peroxidu ve formě gelu.

V reprodukčních studiích na potkanech však nebyl zjištěn žádný vliv adapalenu nebo benzoyl-peroxidu na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

## **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou uvedené podle frekvence a třídy orgánových systémů MedDRA:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Poruchy oka

Není známo\*: otok očního víčka

### Poruchy imunitního systému

Není známo\*: anafylaktická reakce

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo\*: stažení hrdla, dyspnoe

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: suchá kůže, iritační kontaktní dermatitida, podráždění kůže, pocit pálení na kůži, erytém, olupování kůže (exfoliace)

Méně časté: pruritus, spálení od slunce

Není známo\*: alergická kontaktní dermatitida, otok obličeje, bolest kůže (bodavá bolest), puchýřky (vezikuly), změna barvy kůže (hyperpigmentace a hypopigmentace), kopřivka, popálení v místě aplikace\*\*

\*Údaje hlášené po uvedení na trh

\*\* Většinu případů „popálení v místě aplikace“ představovaly povrchové popáleniny, ale hlášeny byly i případy reakcí s popáleninou druhého stupně nebo závažné popáleniny.

Pokud se po aplikaci přípravku Belakne Combi objeví podráždění, bývá obvykle mírné až středně závažné, se známkami a příznaky lokální snášenlivosti (erytém, suchá a olupující se kůže, pocit pálení a bolest kůže (bodavá bolest), které vrcholí během prvního týdne a spontánně ustupují.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9. Předávkování

Přípravek Belakne Combi je určen pouze ke kožnímu podání jednou denně.

Při náhodném požití je potřeba zavést vhodnou symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii akné pro lokální aplikaci, retinoidy pro lokální aplikaci k terapii akné;

ATC kód: D10AD53

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Belakne Combi obsahuje dvě léčivé látky, které působí různými, ale komplementárními mechanismy účinku.

- **adapalen**: adapalen je chemicky stabilní derivát kyseliny naftalenkarboxylové s aktivitou podobnou retinoidu. Studie biochemického a farmakologického profilu ukázaly, že adapalen působí v patologii *acne vulgaris*: je silným modulátorem buněčné diferenciaci a keratinizace a má protizánětlivé vlastnosti. Mechanicky se adapalen váže na specifické jaderné receptory kyseliny retinové. Současné důkazy naznačují, že lokálně aplikovaný adapalen normalizuje diferenciaci folikulárních epitelálních buněk s následným snížením tvorby mikrokomedonů. Adapalen při testování *in vitro* inhibuje chemotaktickou (směrovou) a chemokinetickou (náhodnou) odpověď humánních polymorfonukleárních leukocytů a inhibuje také metabolismus kyseliny arachidonové na mediátory zánětu. Studie *in vitro* ukázaly inhibici faktorů AP-1 a inhibici exprese toll-like receptorů 2. Tento profil naznačuje, že adapalen zmírňuje buňkami zprostředkovanou zánětlivou složku akné.

- **benzoyl-peroxid (BPO)**: benzoyl-peroxid má prokázaný antimikrobiální účinek, zejména proti

*C. acnes*, který je abnormálně přítomný v pilosebaceózní jednotce postižené akné. Benzoyl-peroxid má dále prokázány exfoliační a keratolytický účinek. Benzoyl-peroxid je také sebostatický, čímž působí proti nadměrné tvorbě kožního mazu související s akné.

#### Klinická účinnost fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu u pacientů ve věku od 12 let

Bezpečnost a účinnost fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu aplikovaného jednou denně při léčbě *acne vulgaris* byly posuzovány ve dvou 12týdenních, multicentrických, kontrolovaných klinických studiích s podobným designem, ve kterých byla fixní kombinace u pacientů s akné porovnávána s jednotlivými léčivými složkami přípravku, adapalenem a benzoyl-peroxidem, a s gelovým vehikulem. Do Studie 1 a Studie 2 bylo zařazeno celkem 2 185 pacientů. Populaci pacientů v obou studiích tvořilo přibližně 49 % mužů a 51 % žen ve věku od 12 let (průměrný věk: 18,3 let; rozpětí 12–50 let) s 20 až 50 zánětlivými lézemi a 30 až 100 nezápětlivými lézemi na začátku studie. Pacienti si ošetřovali obličej a podle potřeby další oblasti postižené akné jednou denně, večer.

Kritéria účinnosti:

- (1) Úspěšnost, procentuální podíl pacientů s hodnocením „bez lézí“ a „téměř bez lézí“ v 12. týdnu na základě celkového hodnocení zkoušejícím (Investigator’s Global Assessment, IGA);
- (2) Změna a procentuální změna ve 12. týdnu oproti začátku studie z hlediska
  - počtu zánětlivých lézí
  - počtu nezápětlivých lézí
  - celkového počtu lézí

Výsledky týkající se účinnosti v jednotlivých studiích jsou uvedeny v tabulce 1 a kombinované výsledky v tabulce 2. V obou studiích byla fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu prokazatelně účinnější než jeho jednotlivé složky a gelové vehikulum. Celkově byl čistý příznivý účinek (léčivá látka mínus vehikulum) dosažený s kombinací adapalenu / benzoyl-peroxidu větší než součet čistých příznivých účinků dosažených s jednotlivými složkami, což poukazuje na potenciaci léčivé aktivity těchto látek při jejich použití ve fixní kombinaci dávek. V Studii 1 a Studii 2 byl konzistentně pozorován časný účinek léčby fixní kombinací adapalenu / benzoyl-peroxidu na zánětlivé léze v prvním týdnu léčby. Znatelná odpověď nezápětlivých lézí (otevřených a uzavřených komedonů) se projevila mezi prvním a čtvrtým týdnem léčby. Příznivý účinek na noduly u akné nebyl stanoven.

**Tabulka č. 1 Klinická účinnost ve dvou srovnávacích studiích**

<b>Studie 1</b>				
<b>Studie 1 12. týden LOCF, ITT</b>	<b>Adapalen + BPO n = 149</b>	<b>Adapalen n = 148</b>	<b>BPO n = 149</b>	<b>Vehikulum n = 71</b>
<b>Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)</b>	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
<b>Medián snížení (% snížení)</b>				
Počet zánětlivých lézí	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Počet nezápětlivých lézí	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Celkový počet lézí	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
<b>Studie 2</b>				
<b>Studie 2 12. týden LOCF, ITT</b>	<b>Adapalen + BPO n = 415</b>	<b>Adapalen n = 420</b>	<b>BPO n = 415</b>	<b>Vehikulum n = 418</b>

<b>Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)</b>	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
<b>Medián snížení (% snížení)</b>				
Počet zánětlivých lézí	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Počet nezáánětlivých lézí	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Celkový počet lézí	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

**Tabulka č. 2 Klinická účinnost v kombinovaných srovnávacích studiích**

	<b>Adapalen + BPO n = 564</b>	<b>Adapalen n = 568</b>	<b>BPO n = 564</b>	<b>Gelové vehikulum n = 489</b>
<b>Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)</b>	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
<b>Medián snížení (% snížení)</b>				
Počet zánětlivých lézí	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Počet nezáánětlivých lézí	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Celkový počet lézí	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

#### Klinická účinnost fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu u dětí ve věku 9 až 11 let

V pediatrické klinické studii byla aplikována fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu jednou denně po dobu 12 týdnů léčeno 285 dětí ve věku 9 – 11 let (53 % účastníků bylo ve věku 11 let, 33 % ve věku 10 let a 14 % ve věku 9 let) s *acne vulgaris* se skóre 3 (středně závažné) na stupnici hodnocení IGA a s celkovým počtem lézí (nezánětlivých a/nebo zánětlivých) na obličeji (včetně nosu) minimálně 20 ale ne více než 100 na začátku studie.

Ze závěrů studie vyplývá, že profily účinnosti a bezpečnosti fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu při léčbě akné v obličeji v této specifické mladší věkové skupině jsou v souladu s výsledky jiných pivotních studií s účastníky ve věku od 12 let s *acne vulgaris* a ukazují na významnou účinnost s přijatelnou snášenlivostí. Setrvalý časný účinek léčby fixní kombinací adapalenu / benzoyl-peroxidu byl ve srovnání s gelovým vehikulem konzistentně pozorován u všech lézí (zánětlivých, nezáánětlivých a lézí celkem) v 1. týdnu a pokračoval do 12. týdne.

<b>Studie 3</b>		
<b>12. týden LOCF, ITT</b>	<b>Adapalen + BPO n = 142</b>	<b>Gelové vehikulum n = 143</b>
<b>Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)</b>	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
<b>Medián snížení (% snížení)</b>		
Počet zánětlivých lézí	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Počet nezáánětlivých lézí	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Celkový počet lézí	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

#### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti fixní kombinace adapalenu / benzoyl-peroxidu jsou podobné farmakokinetickému profilu samotného gelu s adapalenem 0,1 %.

V 30denní farmakokinetické studii realizované u pacientů s akné, u kterých se testoval gel s fixní kombinací anebo gel s adapalenum 0,1 % v odpovídajícím složení v maximalizovaných podmínkách (aplikace 2 g gelu denně), nebylo množství adapalenu ve většině vzorků plazmy stanovitelné (mez stanovitelnosti 0,1 ng/ml). Nízké hladiny adapalenu ( $C_{max}$  v rozpětí 0,1 až 0,2 ng/ml) byly naměřeny ve dvou vzorcích získaných od pacientů léčených fixní kombinací adapalenu / benzoyl-peroxidu a ve třech vzorcích získaných od pacientů léčených gelem s adapalenum 0,1 %. Nejvyšší zjištěná  $AUC_{0-24h}$  adapalenu ve skupině léčené fixní kombinací byla 1,99 ng.h/ml.

Uvedené výsledky jsou srovnatelné s výsledky získanými v předchozích klinických farmakokinetických studiích s různými přípravky s adapalenum 0,1 %, ve kterých byla systémová expozice adapalenu konzistentně nízká.

Průnik benzoyl-peroxidu kůže je malý. Po aplikaci na kůži se beze zbytku přeměňuje na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, fototoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity s adapalenum podávaným perorálně a dermálně byly provedeny u potkanů a králíků. Při vysoké systémové expozici (perorální dávky od 25 mg/kg/den) byla prokázána teratogenita. Při nižší expozici (dermální dávka 6 mg/kg/den) byly pozorovány změny v počtu žeber nebo obratlů.

Studie na zvířatech s fixní kombinací adapalenu / benzoyl-peroxidu zahrnující studie lokální snášenlivosti a studie toxicity po opakovaném podávání na kůži u potkanů, psů a miniprasat v délce až 13 týdnů prokázaly lokální podráždění a potenciál pro senzitivizaci, což se v případě kombinace obsahující benzoyl-peroxid očekává. Systémová expozice adapalenu při opakované aplikaci fixní kombinace na kůži u zvířat je velmi nízká, v souladu s klinickými farmakokinetickými údaji. Benzoyl-peroxid se v kůži rychle a beze zbytku přeměňuje na kyselinu benzoovou a po absorpci se vylučuje močí při omezené systémové expozici.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu

Sodná sůl dokusátu

Glycerol

Poloxamer 124

Propylenglykol (E 1520)

Sepineo P 600 (kopolymer akrylamidu a akryloylmethyltaurínátu v isohexadekanu s polysorbátem 80)

Sorbitan-oleát

Čištěná voda

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky pro přípravek balený v zatavené tubě s hliníkovou bariérou

2 roky pro přípravek balený v bezvzduchové PP lahvičce s bezvzduchovou pumpičkou

Po prvním otevření: 6 měsíců při uchovávání do 25 °C.

## **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Balení přípravku Belakne Combi 1 mg/g + 25 mg/g gel obsahuje:

15 g a 30 g gelu v laminované tubě s hliníkovou bariérou s ochrannou hliníkovou membránou a plastovým PP šroubovacím uzávěrem.

30 g, 45 g a 60 g gelu v bezvzduchové bílé polypropylenové lahvičce s bezvzduchovou zaklapávací pumpičkou vyrobenou z PP, LDPE a ethylvinylacetátu s PP ovladačem a uzávěrem.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

46/537/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 2. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 9. 2023