

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arelma 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g gelu obsahuje:

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

benzoylperoxid s vodou odpovídající 25 mg benzoyl-peroxidu (2,5 % w/w).

Pomocné látky se známým účinkem:

propylenglykol (E 1520) 40 mg/g (4,0 % w/w) a polysorbát 3 mg/g (0,3 % w/w).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Bílý až světle žlutý homogenní neprůhledný gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen k lokální léčbě *acne vulgaris* v případě přítomnosti komedonů, papulek a pustulek (viz bod 5.1).

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Gel 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).

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 léčby určí lékař na základě klinického stavu. První známky klinického zlepšení se obvykle objevují po 1 až 4 týdnech léčby.

Bezpečnost a účinnost adapalenu/benzoyl-peroxidu u dětí mladších 9 let nebyly zkoumány.

Způsob podání

Pouze kožní podání.

Pacienty je potřeba poučit, aby si po aplikaci léčivého přípravku umyli ruce.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky 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 Arelma se nemá aplikovat na poškozenou kůži, porušenou kůži (pořezání nebo oděrky), ekzematózní kůži nebo na kůži spálenou od slunce.

Přípravek Arelma nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Při zasažení očí je nutné přípravek okamžitě vymýt teplou vodou.

Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na kteroukoliv složku, je potřeba léčbu tímto přípravkem ukončit.

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

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

Tento přípravek obsahuje 40 mg propylenglykolu (E 1520) v 1 g gelu, což odpovídá 4 % w/w. Propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

Tento přípravek obsahuje polysorbáty, které mohou způsobit alergické reakce.

Tento přípravek může obsahovat až 2,5 mg kyseliny benzoové v 1 g gelu jako degradační produkt benzoyl-peroxidu. Kyselina benzoová může způsobit místní podráždění.

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 tímto gelem. Přesto se nemají současně používat jiné retinoidy nebo 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 tímto přípravkem může docházet ke kumulaci dráždivého účinku.

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

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

Adapalen/benzoyl-peroxid je kontraindikován během těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství (viz bod 4.3).

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 adapalenem 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 adapalenu/benzoyl-peroxidu do mléka u zvířat nebo lidí po aplikaci na kůži nebyly provedeny.

Účinky na kojené děti se nepředpokládají, jelikož systémová expozice tomuto přípravku je u kojící ženy zanedbatelná. Přípravek Arelma lze v období kojení používat.

Aby se zabránilo kontaktu kojeného dítěte s přípravkem, je třeba se v období kojení vyhnout aplikaci gelu na oblast hrudníku.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u lidí s adapalenem a benzoyl-peroxidem 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

Arelma může způsobit následující nežádoucí účinky v místě aplikace:

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	Otok očního víčka
Poruchy imunitního systému	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	Anafylaktická reakce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	Stažení hrdla, dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Suchá kůže, iritační kontaktní dermatitida, podráždění kůže, pocit pálení na kůži, erytém, olupování kůže (exfoliace)
	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Pruritus, spálení od slunce
	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*	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 tohoto přípravku objeví podráždění, bývá obvykle mírné až středně závažné se známkami a příznaky lokální intolerance (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 to 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

4.9. Předávkování

Přípravek Arelma 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

Arelma 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: Benzoyl-peroxid má prokázaný antimikrobiální účinek, zejména proti bakterii *Cutibacterium acnes*, která je abnormálně přítomná v pilosebaceózní jednotce postižené akné. Mechanismus účinku benzoyl-peroxidu se vysvětluje jeho vysoce lipofilní aktivitou, která umožňuje jeho průnik epidermis do buněčných membrán bakterií a keratinocytů pilosebaceózní jednotky. Benzoyl-peroxid je uznáván jako velmi účinná širokospektrá antibakteriální látka při léčbě *acne vulgaris*. Bylo prokázáno, že působí baktericidně tím, že vytváří volné radikály, které oxidují proteiny a další základní buněčné složky v bakteriální stěně. Minimální inhibiční koncentrace benzoyl-peroxidu je baktericidní a prokázala účinnost na kmeny *C. acnes* citlivé i rezistentní na antibiotika. Benzoyl-peroxid má dále prokázaný exfoliační a keratolytický účinek.

Klinická účinnost přípravku Arelma u pacientů ve věku od 12 let

Bezpečnost a účinnost gelu obsahujícího adapalen/benzoyl-peroxid aplikovaného jednou denně při léčbě *acne vulgaris* byla posuzována ve dvou 12týdenních, multicentrických, kontrolovaných klinických studiích s podobným designem, ve kterých byl adapalen/benzoyl-peroxid porovnáván u pacientů s akné s jednotlivými léčivými složkami přípravku 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 nezáánětlivými lézemi na začátku studie. Pacienti si ošetřovali obličej a podle potřeby další oblasti postižené akné jednou denně, večer.

Kritéria účinnosti:

- 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);
- Změna a procentuální změna ve 12. týdnu oproti začátku studie z hlediska: počtu zánětlivých lézí; počtu nezáánětlivých 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 byl adapalen/benzoyl-peroxid prokazatelně účinnější než jeho jednotlivé složky a gelové vehikulum. Celkově byl čistý příznivý účinek (léčivá látka mínus vehikulum) dosažen s adapalénem/benzoyl-peroxidem 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. Ve Studii 1 a Studii 2 byl konzistentně pozorován časný účinek léčby adapalénem/benzoyl-peroxidem na zánětlivé léze v prvním týdnu léčby. Znamatelná odpověď nezáánětlivých lézí (otevřených a uzavřených komedonů) se projevila mezi prvním a čtvrtým týdnem léčby. Příznivý účinek na noduly u akné nebyl stanoven.

Tabulka 1: Klinická účinnost ve dvou srovnávacích studiích

Studie 1				
Studie 1 12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n = 149	Adapalen n = 148	BPO n = 149	Vehikulum n = 71
Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Medián snížení (% snížení)				
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 nezáánětlivých 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
Studie 2				
Studie 2 12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n = 415	Adapalen n = 420	BPO n = 415	Vehikulum n = 418
Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Průměrné snížení (% snížení)				
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 2: Klinická účinnost v kombinovaných srovnávacích studiích

	Adapalen + BPO n = 564	Adapalen n = 568	BPO n = 564	Vehikulum n = 489
--	-----------------------------------	-----------------------------	------------------------	------------------------------

Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Medián snížení (% snížení)				
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 adapalenu/benzoyl-peroxidu u dětí ve věku 9 až 11 let

V pediatrické klinické studii byl gel s obsahem adapalenu/benzoyl-peroxidu aplikován jednou denně po dobu 12 týdnů 285 dětem 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 adapalenu/benzoyl-peroxidu při léčbě akné v obličeji v této specifické mladší věkové skupině jsou v souladu s výsledky jiných pivotalních studií s účastníky ve věku od 12 let s *acne vulgaris* a ukazují na významnou účinnost s přijatelnou snášenlivostí. Setrvalý časný účinek léčby adapalenum/benzoyl-peroxidem byl ve srovnání s gelovým vehikulem konzistentně pozorován u všech lézí (zánětlivých, nezáánětlivých a lézí celkem) v 1. týdnu a pokračoval do 12. týdne.

Studie 3		
12. týden LOCF, ITT	Adapalen + BPO n = 142	Vehikulum n = 143
Úspěch (bez lézí, téměř bez lézí)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Medián snížení (% snížení)		
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 adapalenu/benzoyl-peroxidu jsou podobné farmakokinetickému profilu samotného gelu s adapalenum 0,1 %.

Ve 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 rozmezí 0,1 až 0,2 ng/ml) byly naměřeny ve dvou vzorcích získaných od pacientů léčených adapalenum/benzoyl-peroxidem 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 adapalenem podávaným perorálně a dermálně byly provedeny na potkanech a králících. 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 adapalenem/benzoyl-peroxidem 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.

Reprodukční toxicita adapalenu byla testována při perorálním podání na potkanech s ohledem na fertilitu.

Po léčbě adapalenem podávaným perorálně v dávkách do 20 mg/kg/den nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na reprodukční schopnost a fertilitu, přežití vrhu F1, růst a vývoj do odstavení a následnou reprodukční schopnost.

Studie reprodukční a vývojové toxicity provedená na skupinách potkanů, kterým byl perorálně podáván benzoyl-peroxid v dávkách do 1000 mg/kg/den (5 ml/kg), ukázala, že benzoyl-peroxid nevyvolával teratogenitu ani účinky na reprodukční schopnost při dávkách do 500 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E 1520)
Glycerol,
Sepineo (R) P600
Poloxamer 124
Dinatrium-edetát
Sodná sůl dokusátu
Čištěná voda

Sepineo (R) P600 je společně zpracovaná pomocná látka skládající se z:
kopolymeru akrylamidu a natrium-akryloyldimethyltaurínátu (1:1), isohexadekanu, polysorbátu 80, sorbitan-oleátu.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bílá plastová HDPE/LLDPE tuba s bílým HDPE hrdlem s hliníkovou odlupovací fólií uzavřená bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Jedna tuba s 30 g

Jedna tuba s 45 g

Jedna tuba s 60 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/325/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 2. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 7. 2026