

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Belakne Combi, 1 mg/g + 25 mg/g, żel

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 1 mg adapalenu i 25 mg benzoilu nadtlenku (w postaci benzoilu nadtlenku z wodą).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 g żelu zawiera 40 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Biały lub bardzo bladożółty, nieprzezroczysty żel.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie trądziku pospolitego z zaskórnikami, grudkami i krostkami.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Belakne Combi 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).

Tuba: na jednej opuszcze palca mieści się około 2,5 cm żelu, co odpowiada średniej masie około 0,5 g żelu.

Butelka: jedno naciśnięcie dozownika dostarcza średnio około 0,5 g żelu.

Jeśli wystąpi podrażnienie, pacjentowi należy zalecić stosowanie niekomedogennych preparatów nawilżających, stosowanie produktu leczniczego z mniejszą częstością (np. co drugi dzień), tymczasowe przerwanie jego stosowania lub całkowite odstawienie go.

Czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza na podstawie stanu klinicznego pacjenta.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Belakne Combi u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Belakne Combi, żel nie należy stosować na uszkodzoną skórę o naruszonej ciągłości (rozcięcia lub otarcia), z wypryskiem lub oparzeniem słonecznym.

Należy unikać kontaktu Belakne Combi z oczami, ustami, nozdrzami i błonami śluzowymi. W przypadku dostania się produktu leczniczego do oka, natychmiast przemyć go ciepłą wodą.

W razie pojawienia się reakcji wskazującej na uczulenie na którykolwiek składnik produktu leczniczego Belakne Combi należy przerwać jego stosowanie.

Należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Belakne Combi z wszelkimi farbowanymi materiałami, np. z włosami lub tkaninami, ponieważ może to spowodować ich odbarwienie lub zmianę koloru.

Produkt leczniczy zawiera 40 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym gramie, co odpowiada 4% (w/w).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń z adapaleniem i benzoilu nadtlaniem można stwierdzić, że nie ma znanych interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogłyby być stosowane na skórę jednocześnie z produktem leczniczym Belakne Combi. Nie należy jednak stosować jednocześnie produktu leczniczego Belakne Combi z innymi retinoidami, benzoilu nadtlaniem lub lekami o podobnym mechanizmie działania. Ostrożnie stosować kosmetyki złuszczone, podrażniające i wysuszające, ponieważ mogą one nasilać działanie podrażniające podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Belakne Combi.

Wchłanianie adapalenu przez skórę u ludzi 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 i 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 podawane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retynoidy stosowane miejscowo, zgodnie z zaleceniami, ogólnie uznawane są za wywołujące niewielką ekspozycję ogólnoustrojową ze względu na minimalne wchłanianie przez skórę. Mogą jednak występować czynniki indywidualne (np. uszkodzona bariera skórna, nadmierne stosowanie), które przyczyniają się do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej.

### Ciąża

Stosowanie Belakne Combi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę. Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania adapalenu miejscowo u kobiet w ciąży.

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

Doświadczenia kliniczne ze stosowanym miejscowo adapalenenem i benzoilu nadtlentkiem u kobiet w ciąży są ograniczone. W przypadku stosowania produktu leczniczego u kobiety w ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie jego stosowania leczenie musi zostać przerwane.

### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlentek do mleka zwierząt czy do mleka ludzkiego po naniesieniu na skórę.

Nie przewiduje się wpływu produktu leczniczego na dziecko karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowy wpływ produktu leczniczego Belakne Combi na kobietę karmiącą piersią jest znikomy. Produkt leczniczy Belakne Combi może być stosowany w okresie karmienia piersią.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć narażenia niemowlęcia na kontakt z produktem leczniczym Belakne Combi, nie należy go nanosić na klatkę piersiową.

### Płodność

Nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi dotyczących wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlentek w żelu na płodność.

Nie stwierdzono jednak wpływu adapalenu czy benzoilu nadtlentku na płodność w badaniach dotyczących ich wpływu na reprodukcję u szczurów (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i konwencją klasyfikowania częstości występowania przyjętymi w słowniku MedDRA:

bardzo często	( $\geq 1/10$ )
często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
niezbyt często	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
rzadko	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
bardzo rzadko	( $< 1/10\ 000$ )
częstość nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Zaburzenia oka

Częstość nieznana\*: obrzęk powiek.

### Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana\*: reakcja anafilaktyczna.

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana\*: ucisk w gardle, duszność.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: suchość skóry, zapalenie kontaktowe skóry z podrażnienia, uczucie pieczenia, podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie się skóry (łuszczenie).

Niezbyt często: świąd, oparzenie słoneczne.

Częstość nieznana\*: alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk twarzy, ból skóry (piekący ból), pęcherze, przebarwienia skóry (hiperpigmentacja i hipopigmentacja), pokrzywka, oparzenie w miejscu aplikacji\*\*.

\*Dane postmarketingowe

\*\*W większości przypadków „oparzenie w miejscu aplikacji” odpowiadało powierzchownemu oparzeniu, jednak zgłaszano też przypadki oparzenia drugiego stopnia lub ciężkiego oparzenia.

Jeśli po naniesieniu produktu leczniczego Belakne Combi występuje podrażnienie skóry, jego intensywność jest zazwyczaj niewielka lub średnia, a objawy nietolerancji miejscowej (zaczerwienienie, suchość, łuszczenie się lub pieczenie skóry oraz ból skóry (o charakterze piekącym)) osiągają najwyższe nasilenie w czasie pierwszego tygodnia stosowania, po czym ustępują samoistnie.

### 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**

Belakne Combi przeznaczony jest wyłącznie do stosowania raz na dobę na skórę.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego, retynoidy do stosowania miejscowego w leczeniu trądziku;  
kod ATC: D10AD53

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Belakne Combi zawiera skojarzenie dwóch substancji czynnych, 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 silnym modulatorem

różnicowania i keratynizacji komórek oraz wykazuje właściwości przeciwzapalne. Mechanizm działania adapalenu polega na wiązaniu się ze swoistymi receptorami jądrowymi kwasu retynowego. Aktualne dane wskazują, że miejscowe stosowanie adapalenu doprowadza do prawidłowego różnicowania komórek nabłonka mieszków włosowych, co prowadzi do zmniejszenia ilości mikrozaskórników. Adapalenu 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 adapalenu osłabia komórkową komponentę zapalną w trądziku.

- **Benzoilu nadtlenuk:** wykazano działanie przeciwdrobnoustrojowe benzoilu nadtlenuku, szczególnie na bakterie *P. acnes*, które występują w stanach patologicznych w mieszkach łojowo-włosowym dotkniętym trądzikiem. Ponadto wykazano, że benzoilu nadtlenuk wywiera działanie złuszczące i keratolityczne oraz hamuje wytwarzanie łoju, dzięki czemu przeciwdziała jego nadmiernemu wytwarzaniu występującemu w trądziku.

#### Skuteczność kliniczna złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenuku u pacjentów w wieku 12 lat i starszych

Ocenę bezpieczeństwa i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenuku stosowanego raz na dobę w leczeniu trądziku pospolitego przeprowadzono w dwóch trwających 12 tygodni, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych, podobnie zaprojektowanych, porównujących działanie złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenuku z działaniem poszczególnych zawartych w nim substancji czynnych – adapalenu i benzoilu nadtlenuku, 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 starszych (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:

- (1) odsetek powożeń, 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*).
- (2) Zmiana i zmiana procentowa po 12 tygodniach leczenia w stosunku do stanu wyjściowego
  - liczby wykwitów zapalnych
  - liczby wykwitów niezapalnych
  - łącznej liczby wykwitów

Wyniki oceny skuteczności leczenia w każdym badaniu przedstawiono w tabeli 1, natomiast połączone wyniki obu badań – w tabeli 2. W obu badaniach złożony produkt leczniczy zawierający adapalenu i benzoilu nadtlenuku okazał się bardziej skuteczny niż stosowane pojedynczo zawarte w nim substancje czynne oraz podłoże żelu. Łącznie, korzystne działanie netto (wynik działania substancji czynnych minus wynik działania podłoża) uzyskane po zastosowaniu złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalenu i benzoilu nadtlenuku 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 złożonym produkcie leczniczym w ustalonych dawkach. Wczesny wynik leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym adapalenu i benzoilu nadtlenuku był konsekwentnie obserwowany w badaniu 1 i 2 w odniesieniu do wykwitów zapalnych po upływie tygodnia 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**

<b>Badanie 1</b>				
<b>Badanie 1 Tydzień 12 dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)</b>	<b>Adapalen + Benzoilu nadtlenek N = 149</b>	<b>Adapalen N = 148</b>	<b>Benzoilu nadtlenek N = 149</b>	<b>Podłoże żelu N = 71</b>
<b>Liczba powodzeń (odsetek pacjentów bez lub prawie bez trądziku)</b>	41 (27,5%)	23 (15,5%) p = 0,008	23 (15,4%) p = 0,003	7 (9,9%) p = 0,002
<b>Mediana redukcji (redukcja %)</b>				
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
<b>Badanie 2</b>				
<b>Badanie 2 Tydzień 12 dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)</b>	<b>Adapalen + Benzoilu nadtlenek N = 415</b>	<b>Adapalen N = 420</b>	<b>Benzoilu nadtlenek N = 415</b>	<b>Podłoże żelu N = 418</b>
<b>Liczba powodzeń (odsetek pacjentów bez lub prawie bez trądziku)</b>	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p = 0,006	47 (11,3%) p<0,001
<b>Mediana redukcji (redukcja %)</b>				
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**

	<b>Adapalen + Benzoilu nadtlenek N = 564</b>	<b>Adapalen N = 568</b>	<b>Benzoilu nadtlenek N = 564</b>	<b>Podłoże żelu N = 489</b>
<b>Liczba powodzeń (odsetek pacjentów bez lub prawie bez trądziku)</b>	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
<b>Mediana redukcji (redukcja %)</b>				
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 złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuk 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 o początkowym nasileniu w skali IGA określonym na poziomie 3 (umiarkowane) i z co najmniej 20, lecz nie więcej niż łącznie 100 zmianami (zapalnymi i (lub) niezapalnymi) na twarzy (w tym na nosie), leczono złożonym produktem leczniczym zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenuk w żelu stosowanym raz na dobę przez 12 tygodni.

W wyniku badania stwierdzono, że profile skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuk w żelu w leczeniu trądziku twarzy w tej specyficznej młodszej grupie wiekowej są zgodne z wynikami innych kluczowych badań klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat i starszych oraz dowodzą jego znacznej skuteczności przy dopuszczalnym poziomie tolerancji. Trwałe, pierwsze efekty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenuk w żelu w porównaniu z leczeniem samym podłożem żelu, były obserwowane w przypadku wszystkich rodzajów zmian (zapalne, niezapalne, całkowita liczba) już po 1 tygodniu leczenia, przy czym utrzymywały się one do upływu 12 tygodni.

<b>Badanie 3</b>		
Tydzień 12 dane z ostatniej obserwacji (LOCF); grupa objęta leczeniem (ITT)	Adapalen + Benzoilu nadtlenuk N = 142	Podłoże żelu N = 143
Liczba powodzeń (odsetek pacjentów bez lub prawie bez trądziku)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediana redukcji (redukcja %)		
Liczby wykwitów zapalnych	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Liczby wykwitów niezapalnych	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Łącznej liczby wykwitów	26 (66,9%)	(18,4%)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (FK) złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuk są podobne do profilu farmakokinetycznego adapalenu w postaci 0,1% żelu stosowanego w monoterapii.

W trwającym 30 dni badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u pacjentów z trądzikiem, u których oceniano stosowanie złożonego produktu leczniczego w żelu lub produktu leczniczego zawierającego 0,1% adapalenu w warunkach maksymalnych (przy stosowaniu 2 g żelu na dobę), stężenie adapalenu był nieoznaczalne w większości próbek osocza (granica oznaczalności 0,1 ng/ml). Niskie stężenia adapalenu ( $C_{max}$  od 0,1 do 0,2 ng/ml) oznaczono w dwóch próbkach krwi pobranych od pacjentów leczonych złożonym produktem leczniczym zawierającym adapalen i benzoilu nadtlenuk i w trzech próbkach pobranych od pacjentów leczonych adapalenu w postaci 0,1% żelu. Najwyższa wartość  $AUC_{0-24h}$  adapalenu oznaczona w grupie otrzymującej złożony produkt leczniczy wynosiła 1,99 ng.h/ml.

Te wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych badaniach klinicznych oceniających FK różnych produktów leczniczych 0,1% adapalenu, w których ogólnoustrojowa ekspozycja na adapalen była niezmiernie niska.

Przenikanie benzoilu nadtlenuku przez skórę jest niewielkie; po nałożeniu na skórę jest on całkowicie przekształcany w kwas benzoesowy, który jest szybko eliminowany.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, fototoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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) obserwowano zmiany liczby żeber lub kręgów.

Badania złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen i benzoilu nadtlenuk przeprowadzone na zwierzętach obejmowały badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności dawki wielokrotnej podawanej na skórę u szczurów, psów i świń miniaturowych, trwające do 13 tygodni. Wykazano w nich miejscowe podrażnienie i możliwość uczulenia, co jest zgodne z oczekiwaniami dotyczącymi złożonych produktów leczniczych zawierających benzoilu nadtlenuk. Ekspozycja ogólnoustrojowa na adapalen po wielokrotnym nanoszeniu na skórę zwierząt złożonego produktu leczniczego zawierającego adapalen jest bardzo mała, co jest zgodne z klinicznymi danymi farmakokinetycznymi. W skórze benzoilu nadtlenuk jest szybko i całkowicie metabolizowany do kwasu benzoesowego, który po wchłonięciu do organizmu jest wydalany z moczem, z ograniczoną ekspozycją ogólnoustrojową.

Toksyczność reprodukcyjną adapalenu badano po podaniu doustnym u szczurów pod kątem wpływu na płodność.

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

W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa przeprowadzonym na szczurach narażono badane grupy na dawki doustne nadtlenuk benzoilu do 1000 mg/kg mc./dobę (5 ml/kg) i wykazano, że nadtlenuk benzoilu nie ma działania teratogenne i nie wpływa na funkcje reprodukcyjne w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Sodu dokuzynian  
Glicerol  
Poloksamer 124  
Glikol propylenowy (E1520)  
Sepineo P 600 (kopolimer akryloamidu, sodu akryloilodimetylotaurynianu, izoheksadekan, polisorbat 80)  
Sorbitanu oleinian  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata w przypadku produktu pakowanego w tubę z laminatu z barierą aluminiową.



2 lata w przypadku produktu pakowanego w bezpowietrzne butelki z PP z bezpowietrzną pompką.  
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby lub butelki: 6 miesięcy przy przechowywaniu w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego określono w punkcie 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Belakne Combi jest dostępny w następujących opakowaniach:

Tuba z laminatu z barierą aluminiową ochronną membraną aluminiową i plastikową zakrętką z polipropylenu zawierająca 15 g lub 30 g żelu, w tekturowym pudełku.

Butelka bezpowietrzna z polipropylenu koloru białego z bezpowietrzną, zatrzaskową pompką wyposażoną w głowicę i nasadkę zawierająca 30 g, 45 g lub 60 g żelu, w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

Chorwacja

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 27174

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.07.2022

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

08.07.2022/ 03.2023/ 10.09.2023