

## **Склад**

*діючі речовини:* adapalene, benzoyl peroxide;

1 г гелю містить адапалену 3 мг та бензоїлу пероксиду 25 мг;

*допоміжні речовини:* Симульгель 600 РНА (сополімер акриламідів та натрію акрилоїлдиметилтаурату, ізогексадекан, полісорбат 80, сорбітанолеат), натрію докузат, динатрію едетат, гліцерин, полоксамер, пропіленгліколь, вода очищена.

## **Лікарська форма**

Гель.

*Основні фізико-хімічні властивості:* непрозорий гель від білого до світло-жовтого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Препарати для місцевого лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне. Адапален, комбінації. Код АТХ D10A D53.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

До складу препарату входять дві діючі речовини із різними, але взаємодоповнювальними механізмами дії.

Адапален – це хімічно стабільна похідна нафтоїної кислоти із ретиноїдоподібною дією. У дослідженнях біохімічного і фармакологічного профілю була показана дія адапалену при захворюванні, спричиненому *Acne vulgaris*: він є потужним модулятором клітинної диференціації і кератинізації, а також має протизапальні властивості. Механізм дії адапалену базується на зв'язуванні сполуки зі специфічними ядерними рецепторами ретиноевої кислоти. Сучасні дані дають змогу припустити, що при місцевому застосуванні адапален нормалізує диференціацію фолікулярних епітеліальних клітин, завдяки чому зменшується утворення мікрокомедонів. У моделях *in vitro* адапален пригнічує хемотаксичну (направлену) і хемокінетичну (випадкову) відповіді поліморфноядерних лейкоцитів людини; також він пригнічує перетворення арахідонової кислоти до медіаторів запалення. За даними досліджень *in vitro* адапален пригнічує фактори AP-1, а також експресію toll-подібних рецепторів 2. Такий профіль вказує на те, що під дією адапалену зменшується запальний компонент акне,

опосередкований клітинами.

Бензоїлу пероксид чинить протимікробну дію, зокрема проти *Propionibacterium acnes*, які присутні у надмірній кількості в ураженому сально-волосяному комплексі.

Механізм дії бензоїлу пероксиду пояснюється його високою ліпофільною активністю, що виникає при його проникненні через епідерміс в клітинні мембрани бактерій і кератиноцитів у сально-волосяному комплексі. Бензоїлу пероксид вважається дуже ефективним антибактеріальним засобом широкого спектра дії при лікуванні *acne vulgaris*. Він підтвердив бактерицидний ефект шляхом створення вільних радикалів, які окиснювали білки й інші необхідні клітинні компоненти в стінці бактерії. Мінімальна інгібуюча концентрація бензоїлу пероксиду має бактерицидну властивість і ефективність щодо уразливих і резистентних до антибіотиків культур *Propionibacterium acnes*.

Крім цього, бензоїлу пероксид має відлущувальні і кератолітичні властивості.

*Фармакокінетика.*

#### Всмоктування

Дослідження фармакокінетики проводилося за участю 26 дорослих учасників і підлітків (віком від 12 до 33 років) із *acne vulgaris* тяжкого ступеня, яким застосовували Еффезел Форте. Учасники отримували лікування один раз на добу всіх потенційно уражених ділянок протягом 4 тижнів, при цьому доза в середньому становила 2,3 г/добу (діапазон: 1,6–3,1 г/добу). Еффезел Форте наносили тонким шаром на обличчя, плечі, верхню частину грудей та верхню частину спини. Після 4 тижнів лікування 16 учасників (62 %) мали визначену концентрацію адапалену в плазмі, що перевищувала межі кількісного визначення (МКВ від 0,1 нг/мл); середнє значення  $C_{max}$  становило  $0,16 \pm 0,08$  нг/мл, а середнє значення  $AUC_{0-24год}$  –  $2,49 \pm 1,21$  нг.год/мл. В учасника із найбільшим впливом значення  $C_{max}$  і  $AUC_{0-24год}$  адапалену становили 0,35 нг/мл і 6,41 нг.год/мл відповідно.

Дослідження фармакокінетики препаратів Еффезел та Еффезел Форте підтвердили, що черезшкірне поглинання адапалену не впливає на поглинання бензоїлу пероксиду.

Проникнення бензоїлу пероксиду крізь шкіру низьке; при нанесенні на шкіру він повністю перетворюється на бензойну кислоту, яка швидко елімінує.

*Доклінічні дані з безпеки.*

Результати стандартних доклінічних фармакологічних досліджень безпеки, досліджень токсичності препарату при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, фототоксичності або канцерогенності не свідчать про наявність особливих загроз для людини.

Токсичний вплив адапалену на репродуктивну функцію досліджували на тваринах, яким препарат вводили перорально і наносили на шкіру. При високих системних експозиціях (пероральне введення у дозах від 25 мг/кг/добу) спостерігався тератогенний ефект. Результати включали ущелину піднебіння, мікрофтальмію, енцефалоцеле та аномалії скелета у щурів та пупкову грижа, екзофтальм та аномалії нирок та скелета у кроликів. При менших експозиціях (нанесенні на шкіру у дозі 6 мг/кг/добу) відзначалися зміни кількості ребер або хребців, уповільнене окостеніння. Пероральне введення адапалену в дозах від 0,15 до 5,0 мг/кг/добу (у 8 разів вище максимально рекомендованої дози для людини) не призводило до вад розвитку у тварин.

Дослідження на тваринах, що проводилися із застосуванням препаратів Еффезел та Еффезел Форте, включали дослідження місцевої переносимості та дослідження шкірної токсичності при повторних дозах у щурів, собак та/або карликових свиней протягом періоду до 13 тижнів і продемонстрували місцеве подразнення та можливість сенсibiliзації, як і було спрогнозовано для речовини, що містить бензоїлу пероксид. Системний вплив адапалену після повторюваного зовнішнього застосування у фіксованій комбінації у тварин був дуже низьким, що відповідало клінічним даним фармакокінетики. Бензоїлу пероксид швидко та повністю перетворювався на бензойну кислоту в шкірі, а потім поглинався та виділявся із сечею, виявляючи обмежений системний вплив.

## **Показання**

Лікування звичайного акне (*acne vulgaris*) із комедонами, папулами і пустулами.

## **Протипоказання**

- Вагітність.
- Планування вагітності.
- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Дослідження лікарської взаємодії препарату Еффезел Форте не проводились.

На основі попереднього досвіду застосування адапалену і бензоїлу пероксиду, взаємодій із іншими лікарськими засобами, що можуть наноситись на шкіру

одночасно з препаратом Еффезел Форте, виявлено не було. Однак не слід одночасно застосовувати інші ретиноїди або бензоїлу пероксид, або препарати із подібним механізмом дії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні косметичних засобів, які виявляють відлущувальні, подразнювальні або підсушувальні властивості, оскільки це може спричинити адитивний подразнювальний ефект при застосуванні препарату.

Всмоктування адапалену крізь шкіру людини низьке, тому взаємодія із системними лікарськими засобами малоімовірна.

Проникнення бензоїлу пероксиду крізь шкіру низьке, він повністю метаболізується до бензойної кислоти, яка швидко виводиться з організму. Таким чином, взаємодія бензойної кислоти із системними лікарськими засобами малоімовірна.

### **Особливості щодо застосування**

Гель Еффезел Форте не слід наносити на пошкоджену, поранену (порізи або садна) або екзематозну шкіру.

Потрібно уникати контакту гелю з очима, ротовою порожниною, ніздрями або слизовими оболонками. Якщо препарат потрапив в очі, їх слід негайно промити теплою водою.

Препарат містить пропіленгліколь (E1520), який може спричинити подразнення шкіри.

У разі розвитку реакції, яка свідчить про чутливість до будь-якої складової препарату, застосування гелю Еффезел Форте слід припинити.

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк та кропив'янку, при застосуванні продуктів перекису бензоїлу. Якщо виникає серйозна реакція гіперчутливості, слід негайно припинити застосування гелю Еффезел Форте та розпочати відповідну терапію.

Слід уникати впливу сонячного світла, включаючи сонячні лампи, під час застосування гелю Еффезел Форте. Особливу обережність слід проявляти пацієнтам із високим рівнем впливу сонця та тим, хто має чутливість до сонця. Рекомендується застосовувати сонцезахисні засоби широкого спектру дії та захисний одяг (наприклад, капелюх), коли неможливо уникнути впливу. Екстремальні погодні умови, такі як вітер або холод, можуть дратувати пацієнтів, які застосовують гель Еффезел Форте.

Слід уникати контакту препарату із будь-яким забарвленим матеріалом, в тому числі волоссям і фарбованими тканинами, оскільки це може призвести до зміни кольору або знебарвлення.

Ефективність і безпека застосування гелю Еффезел Форте пацієнтам із тяжким ступенем вузликових або глибоких вузликово-кістозних акне не досліджувались. Оскільки пацієнти з тяжким ступенем вузликових або глибоких вузликово-кістозних акне мають підвищений ризик вторинного постійного рубцювання після ураження акне, застосування лікарського засобу Еффезел Форте таким пацієнтам не рекомендується через ризик недостатньої терапевтичної відповіді.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Пероральне застосування ретиноїдів пов'язане з виникненням вроджених аномалій. За загальним правилом вважається, що при місцевому застосуванні відповідно до затверджених показань ретиноїди можуть спричинити незначний системний вплив у зв'язку з мінімальною абсорбцією крізь шкіру. Однак існують індивідуальні чинники (наприклад пошкодження шкіри, надмірне використання), що можуть сприяти підвищенню системного впливу.**

### Вагітність

Еффезел Форте протипоказаний вагітним та жінкам, які планують вагітність.

Клінічний досвід місцевого застосування адапалену і бензоїлу пероксиду вагітним жінкам обмежений. Наявних даних щодо фармаконагляду при застосуванні гелю Еффезел Форте вагітними жінками недостатньо для встановлення пов'язаного з лікарським засобом ризику серйозних вроджених вад, викидня або інших несприятливих наслідків для матері або плода. Дослідження репродукції на тваринах з гелем Еффезел Форте не проводилися.

Дані щодо місцевого застосування адапалену вагітним жінкам обмежені або відсутні.

У дослідженнях на тваринах, які отримували пероральний адапален, була виявлена токсична дія на репродуктивну функцію при високих системних експозиціях. Пероральне введення адапалену вагітним щурам і кроликам під час органогенезу призводила до скелетних і вісцеральних вад плода (див. розділ *Доклінічні дані з безпеки*).

Системний вплив пероксиду бензоїлу невідомий. Згідно з опублікованою літературою, пероксид бензоїлу швидко метаболізується до бензойної кислоти (ендогенної речовини), яка виводиться із сечею. Отже, не очікується, що

застосування препарату матір'ю призведе до впливу препарату на плід. Фоновий ризик серйозних вроджених вад та викиднів для зазначеної популяції невідомий.

Якщо лікарський засіб застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього лікарського засобу, лікування слід припинити.

### Годування груддю

Досліджень щодо проникнення препарату у грудне молоко тварин або людини після нанесення гелю Еффезел Форте (адапалену та бензоїлу пероксиду) на шкіру не проводилося.

Наявні дані фармакокінетики, отримані у щурів, свідчать про потрапляння адапалену в грудне молоко після перорального або внутрішньовенного введення адапалену.

Не можна виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні.

Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування препаратом Еффезел Форте необхідно приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Щоб звести до мінімуму потенційний вплив на немовля через грудне молоко, слід застосовувати гель Еффезел Форте на найменшій ділянці шкіри та протягом найкоротшого періоду під час годування груддю. Не наносити препарат безпосередньо на сосок та ареоли, щоб уникнути прямого впливу на дитину.

### Фертильність

Жодних досліджень впливу гелю Еффезел Форте на фертильність людини не проводили.

Однак у дослідженнях репродуктивності, проведених на тваринах, не було виявлено жодного впливу адапалену або бензоїлу пероксиду на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Вплив лікарського засобу Еффезел Форте на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дозування

Еффезел Форте рекомендується наносити один раз на добу ввечері на всі ділянки шкіри обличчя та тулуба, уражені акне, шкіра при цьому має бути чистою та сухою.

Тривалість лікування має визначати лікар, зважаючи на загальний стан пацієнта та терапевтичну відповідь на лікування. Ранні ознаки клінічного поліпшення зазвичай з'являються після 1–4 тижнів лікування. Якщо не спостерігається покращення після 4–8 тижнів лікування, потрібно переглянути доцільність подальшого застосування препарату.

Є в наявності препарат з меншим дозуванням – Еффезел, і препарат у такій концентрації рекомендується пацієнтам з *acne vulgaris* помірної тяжкості.

Якщо вся шкіра обличчя уражена численними папуло-пустулами, кращий клінічний результат спостерігався в пацієнтів, які отримували Еффезел Форте, ніж у тих, хто отримував препарат порівняння (Еффезел). Лікарі обирають одну з двох концентрацій, зважаючи на фактичний клінічний стан пацієнта та тяжкість захворювання.

### Окремі групи пацієнтів

#### *Літній вік*

Безпека й ефективність застосування препарату Еффезел Форте геріатричним пацієнтам віком понад 65 років не встановлені.

#### *Ниркова та печінкова недостатність*

Застосування гелю Еффезел Форте пацієнтам із нирковою та печінковою недостатністю не досліджувалось.

### Спосіб застосування

Тільки для нашкірного застосування.

Нанесіть тонкий шар гелю Еффезел Форте на уражені ділянки обличчя та/або тулуба один раз на добу після миття. На кожну ділянку обличчя (наприклад лоб, підборіддя, кожну щоку) нанесіть кількість гелю розміром із горошину, уникайте потрапляння в очі та на губи.

Пацієнтів потрібно проінструктувати про необхідність миття рук після нанесення лікарського засобу.

Можна користуватися косметикою тільки після повного висихання лікарського засобу.

У разі виникнення подразнення пацієнту потрібно порадити застосовувати некомедогенні зволожувальні засоби, зменшити частоту використання препарату (наприклад до одного разу на дві доби) або тимчасово чи повністю припинити його використання.

### *Діти*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Еффезел Форте дітям віком до 12 років не досліджувались.

### **Передозування**

Препарат призначений лише для нанесення на шкіру один раз на добу.

Надмірне використання гелю Еффезел Форте може спричинити тяжке подразнення. У такому разі необхідно припинити застосування лікарського засобу та зачекати, поки шкіра не відновиться.

У разі ненавмисного проковтування слід вдатися до відповідної симптоматичної терапії.

### **Побічні ефекти**

#### Зведений профіль безпеки

Близько 10 % пацієнтів можуть мати побічні реакції на шкірі. Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Еффезел Форте, включають реакції в місці нанесення легкого та помірного ступеня тяжкості, зокрема подразнення шкіри, що зазвичай характеризується лущенням, сухістю, еритемою та печінням/болем. Рекомендується використовувати зволожувальний засіб, тимчасово зменшити частоту застосування до одного разу на два дні або тимчасово припинити застосування препарату до того часу, коли можна буде його відновити із щоденним нанесенням.

Такі реакції зазвичай виникають на початку лікування та поступово зменшуються із часом.

#### Зведена таблиця побічних реакцій

Побічні реакції класифіковано за системно-органими класами і частотою таким чином: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті (від  $\geq 1/1000$  до  $1 < 100$ ), рідкі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкі ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними), вони були зареєстровані під час проведення клінічного дослідження.



<b>Системи органів</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
Порушення з боку органів зору	Нечасті	Еритема повік
	Частота невідома*	Набряк повік
Порушення з боку імунної системи	Частота невідома*	Анафілактичні реакції
Порушення з боку нервової системи	Нечасті	Парестезія (поколювання в місці нанесення)
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	Частота невідома*	Відчуття стиснення у горлі, диспное
Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини	Часті	Атопічний дерматит, екзема, відчуття печіння, подразнення шкіри
	Нечасті	Сухість шкіри, висип
	Частота невідома*	Алергічний контактний дерматит, набряк обличчя, відчуття болю у шкірі (пекучий біль) і утворення пухирців (везикул), кропив'янка, опік у місці нанесення**, свербіж, сонячні опіки, зміна кольору шкіри (гіперпигментація або гіпопигментація)

\* Дані післяреєстраційних спостережень.

\*\* У більшості випадків опіки були поверхневими, але також повідомлялося про випадки опіків другого ступеня або опікових реакціях тяжкого ступеня.

Побічні явища з боку шкіри частіше виникали при застосуванні гелю Еффезел Форте, ніж гелю адапален 0,1 % / бензоїлу пероксид 2,5 % (Еффезел).

Окрім зазначеного вище, повідомлялося про інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням гелю адапален 0,1 % / бензоїлу пероксид 2,5 % (Еффезел), раніше затвердженої фіксованої комбінації адапалену та бензоїлу пероксиду.

Клінічні випробування.

Інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату Еффезел, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, включали підвищену чутливість, подразливий контактний дерматит та сонячний опік (див. розділ *Особливості застосування*).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

### **Термін придатності**

2 роки. Після першого розкриття упаковки препарат придатний до застосування протягом 3 місяців.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 30 г гелю у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція.