

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUPELEN FORT %0,3 + %2,5 jel

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 1 gramda,

Adapalen 3 mg

Benzoil Peroksit 25 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Her 1 gram jelde,

Propilen glikol (E1520) 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz-açık sarı renkli opak jel

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Komedonlar, papüller ve püstüllerle seyreden akne vulgarisli 12 yaş ve üzeri hastaların topikal tedavisinde kullanılır. (Bkz.Bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediyse, günde bir defa gece yatmadan önce etkilenmiş deri bölgesine haricen uygulanır.

Tedavi süresi, klinik duruma göre doktor tarafından belirlenmelidir. Erken klinik iyileşme belirtileri genellikle 1 ila 4 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar.

Uygulanan miktarların artırılması, tıbbi ürünün etkisini veya etki hızını arttırmaz ancak ciltte kızarıklığa, soyulmaya veya rahatsızlığa neden olabilir.

BUPELEN FORT'un güvenliği ve etkinliği 12 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır.

### **Uygulama şekli:**

BUPELEN FORT sadece topikal kullanım içindir. Oral, oftalmik veya intravajinal kullanım için değildir.

BUPELEN FORT, akneden etkilenen tüm bölgelere, akşam yatmadan önce cilde ince bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır. Yüzünüzü ve boynunuzu hafif bir temizleyici ile nazikçe yıkayın. Cildi durulayın ve kurulayın. Parmak uçları ile gözler ve dudaklardan kaçınarak ince bir jel tabakası halinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bezelye büyüklüğünde bir miktar kullanarak cilde hafif ve düzgün bir şekilde masaj yaparak sürün. Uygulamadan sonra ellerinizi yıkayınız. Tıbbi rn kuruduktan sonra kozmetik ürünler uygulanabilir.

Güneş ışığına maruz kalmaktan kaçının. Hastalar gün boyunca nemlendirici ve/veya kozmetik ürünler kullanabilirler.

Tahriş meydana gelirse, hasta komedojenik olmayan nemlendiriciler uygulamaya, ilacı daha seyrek kullanmaya (rn. gün aşır), kullanımı geçici olarak askıya almaya veya kullanmayı tamamen bırakmaya yönlendirilmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek / Karaciğer yetmezliğinde kullanım ile ilgili bilgi yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Çocuklarda etki ve güvenilirliği konusunda henüz araştırma yapılmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarla yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Topikal kullanım ile ilgili olarak bu hasta grubuna ait herhangi bir bildirim bulunmamaktadır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya ürünün içeriğinde bulunan maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.1).

Gebelerde ve gebe kalmayı planlayanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Kullanıma dair önlemler:

- Şiddetli nodüler veya derin nodülokistik aknesi olan hastalarda jelin etkililiği ve güvenliği araştırılmamıştır.
- Şiddetli nodüler/nodülokistik aknesi olan hastalar, akne lezyonlarına sekonder artan kalıcı skar riski altında olduğundan, yetersiz terapötik yanıt riski nedeniyle bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.
- BUPELEN FORT, lokal olarak kullanılan bir preparattır.
- BUPELEN FORT, deri bütünlüğü bozulmuş bölgelere (kesikler veya sıyrıklar), ekzematöz veya güneş yanığı hasarlı cilde uygulanmamalıdır.
- BUPELEN FORT, gözler, ağız, burun kenarları veya mukoz membranlar ile temas etmemelidir. BUPELEN FORT'un göze kaçması durumunda hemen ılık suyla yıkanmalıdır.
- BUPELEN FORT, hafif lokal tahriş potansiyeline sahiptir ve bu nedenle soyucu (peeling) özellikli sabun ve temizleyiciler, kuvvetli kurutma ajanları, astrenjanlar veya tahriş edici ürünlerin (parfüm ve alkol içeren maddeler) eş zamanlı kullanımının ilave tahriş edici etkilere yol açması olasıdır.
- İçeriğinde bulunan herhangi bir bileşenine duyarlı olduğunu düşündüren bir reaksiyon meydana gelirse, BUPELEN FORT kullanımı kesilmelidir.
- BUPELEN FORT, saç ve boyanmış kumaşlar da dahil olmak üzere herhangi bir renkli malzeme ile temas etmemelidir çünkü bu ağartma ve renk atmasına neden olabilir.
- Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu veya şiddetli tahriş olduğu takdirde, tedavi, geçici veya kalıcı olarak durdurulmalıdır.
- Güneşe ve ultraviyole lambalarına maruz kalım, tahrişi artırmaktadır. Bu nedenle, tedavi dönemi süresince mümkün olduğu ölçüde güneşe maruz kalmaktan kaçınılması önemlidir. Güçlü güneş ışığına maruziyet önlenemediğinde hastalara güneş koruyucu ürünler ve koruyucu giysiler kullanmaları önerilmelidir.

- Güneş yanığı olan bir hastada yanık düzelmeden BUPELEN FORT kullanılmamalıdır.

BUPELEN FORT'un içeriğinde bulunan propilen glikol ciltte irritasyona sebep olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

BUPELEN FORT için yapılan bir etkileşim çalışması yoktur.

Adapalen ve benzoil peroksit ile ilgili önceki deneyimlerden elde edilen bilgilere göre BUPELEN FORT'un eşzamanlı olarak haricen kullanılabilecek diğer tıbbi ürünlerle bilinen bir etkileşimi yoktur ancak, diğer retinoidler, benzoil peroksit veya benzer etki şekline sahip ilaçlar ile aynı anda kullanılmamalıdır. BUPELEN FORT kullanımı ilave tahriş edici etkiler oluşturabileceğinden, lekeleyici, tahriş edici veya kurutucu etkileri olan kozmetikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Adapalenin insan derisi yoluyla absorpsiyonu düşüktür (bkz. Bölüm 5.2) ve bu nedenle sistemik tıbbi ürünlerle etkileşim olasılığı düşüktür.

Benzoil peroksidin deri içine perkütan penetrasyonu düşüktür ve tamamen benzoik aside metabolize olur, bu da hızla elimine edilir. Bu nedenle, benzoik asidin sistemik tıbbi ürünlerle potansiyel etkileşiminin meydana gelmesi olası değildir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

Ağızdan uygulanan retinoidler, konjenital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Reçeteleme

bilgisine uygun olarak kullanıldığında, topikal olarak uygulanan retinoidlerin genellikle minimal dermal absorpsiyon nedeniyle düşük sistemik maruziyete yol açtığı varsayılır. Ancak, artan sistemik maruziyete katkıda bulunan bireysel faktörler (örn. hasarlı cilt bariyeri, aşırı kullanım) olabilir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

BUPELEN FORT, gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Gebe kadınlarda adapalenin topik kullanımıyla ilgili sınırlı miktarda veri mevcuttur veya hiç veri yoktur. Ağız yoluyla yapılan hayvan çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte lokal olarak uygulanan adapalen ve benzoil peroksit ile klinik deneyim sınırlıdır. Ürün gebelik sırasında kullanılıyorsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa tedavi kesilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

BUPELEN FORT'un kütanöz uygulamasından sonra hayvan veya insan sütü transferi üzerine hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bebeğin temasından kaçınmak için, emzirme sırasında kullanırken BUPELEN FORT'un göğüs bölgesine uygulamasından kaçınılmalıdır.

Sıçanlardaki mevcut farmakokinetik veriler, adapalenin oral veya intravenöz uygulamasından sonra adapalenin süt ile atıldığını göstermiştir.

Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez.

Emziren annede ilacın annedeki önemi ve emzirmenin çocuk için önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilip kesilmeyeceği kararının verilmesi gereklidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

BUPELEN FORT ile insan üzerinde fertilite çalışması yapılmamıştır. Ancak, üreme farelerde yapılan üreme çalışmalarında adapalen veya benzoil peroksidin fertilite üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Advers etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### Güvenlik profilinin özeti

Hastaların yaklaşık %10'unun advers cilt reaksiyonları yaşaması beklenebilir. Tipik olarak Adapalen %0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel kullanımıyla ilişkili advers reaksiyonlar, temelde pullanma, kuruluk, eritema ve yanma/batma ile karakterize edilen cilt tahrişi gibi hafif ila orta dereceli uygulama bölgesi reaksiyonlarını içerir. Nemlendirici kullanmak, uygulama sıklığını geçici olarak iki günde bir olacak şekilde veya günde bir kez uygulamayı tolere edebilecek (düzelmeye olana) kadar geçici olarak kullanmayı bırakmak tavsiye edilir.

Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin erken safhalarında ortaya çıkar ve zamanla kademeli olarak azalma eğilimindedir.

BUPELEN FORT, uygulama bölgesinde aşağıdaki advers reaksiyonlara neden olabilir:

Sistem organ sınıfı (MedDRA)	Sıklık	Advers İlaç Reaksiyonu
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor*	Anafilaktik reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Parestezi (uygulama yerinde karıncalanma)
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Göz kapağında eritema
	Bilinmiyor *	Göz kapağı ödem
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor *	Boğaz şişmesi, dispne
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Advers cilt reaksiyonları
	Yaygın	Atopik dermatit, egzama, ciltte yanma hissi, cilt tahrişi
	Yaygın olmayan	Kuru cilt, kaşıntı, döküntü, güneş yanığı
	Bilinmiyor *	Alerjik kontakt dermatit, yüz şişmesi, ciltte ağrı (batma ağrısı), kabarcıklar (veziküller), ciltte renk değişikliği (hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon), ürtiker, uygulama yerinde yanık**

\*Bilinmeyen boyuttaki bir popülasyondan Adapalen & Benzoil peroksit jelin küresel lansmanından bu yana bildirilen pazarlama sonrası gözetim verileri

\*\* “Uygulama yerinde yanık” vakalarının çoğu yüzeysel yanıklardır ancak ikinci derece yanık veya ciddi yanık reaksiyonları olan vakalar bildirilmiştir.

Deri ile ilgili advers olaylar, taşıyıcı jeli ile karşılaştırıldığında adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 ile tedavisinde adapalen %0,1 / benzoil peroksit %2,5 jel tedavisine göre daha sık olmuştur. Pivotal çalışmada (bkz. Bölüm 5.1), adapalen %0,1 / benzoil peroksit %2,5 ile tedavi edilen

kombine popülasyondaki deneklerin %9,2'sinde advers olaylar meydana geldi ve taşıyıcı jel grubuna (%2,9) kıyasla adapalen %0,1/ benzoil peroksit %2,5 ile tedavi edilen popülasyonda bu oran %3,7'idi.

Daha önce onaylanmış sabit adapalen ve benzoil peroksit kombinasyonu olan Adapalen %0.1 / Benzoil peroksit %2,5 ile yukarıdakilerin bazılarına ek olarak diğer advers reaksiyonları bildirilmiştir:

- Klinik denemeler:

Adapalen %0,1 / Benzoil peroksit %2,5 ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen diğer advers ilaç reaksiyonları, tahriş edici kontakt dermatit (yaygın) ve güneş yanığıdır (yaygın olmayan).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

BUPELEN FORT yalnızca günde bir kez deri kullanımı içindir.

Kazara yutulması durumunda, uygun semptomatik önlemler alınmalıdır.

İlacın çok fazla sürülmesi, daha iyi ve hızlı düzelmeye neden olmaz; hatta ciltte belirgin kızarıklık ve soyulma ortaya çıkabilir. Bu durumda, kullanmayı bırakın ve cilt iyileşene kadar bekleyin. Bu nedenle önerilen doz aşılmamalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Dermatolojik ilaçlar - Akne Tedavisinde Kullanılan Topikal Retinoidler

ATC kodu: D10AD53



## **Etki mekanizması ve Farmakodinamik etkiler**

Adapalen + Benzoil Peroksit Jel'in, farklı ama tamamlayıcı etki mekanizmaları aracılığıyla etki gösteren iki etkin maddeyi birleştirir.

Adapalen: Adapalen kimyasal olarak stabil, retinoid benzeri aktiviteye sahip bir naftoik asit türevidir. Biyokimyasal ve farmakolojik profil çalışmaları, adapalenin Akne vulgaris patolojisinde etkili olduğunu göstermiştir: hücresel farklılaşma ve keratinizasyon için güçlü bir modülatördür ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Adapalen, mekanik olarak spesifik retinoik asit nükleer reseptörlerine bağlanır. Mevcut kanıtlar, topikal adapalenin foliküler epitel hücrelerinin farklılaşmasını normalleştirerek mikrokomedon oluşumunun azalmasına neden olduğunu ve bunun da mikrokomedon oluşumunu azalttığını göstermektedir. Adapalen in vitro deney modellerinde insan polimorfonükleer lökositlerinin kemotaktik (yönlü) ve kemokinetik (rastgele) reaksiyonlarını inhibe eder; ayrıca araşidonik asidin inflammatuar araçlara metabolizmasını da inhibe eder. In vitro çalışmalar, AP-1 faktörlerinin inhibisyonunu ve toll benzeri reseptörlerin 2 ekspresyonunun inhibisyonunu göstermiştir. Bu profil, aknenin hücre aracılı enflamatuar bileşeninin adapalen-tarafından azaltıldığını göstermektedir.

-Benzoil peroksit: Benzoil peroksitin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir; özellikle akneden etkilenmiş pilosebaceal üniteye anormal olarak bulunan Cutibacterium acnes'e karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Benzoil peroksitin etki mekanizması, epidermisten pilosebaceal birimin bakteri ve keratinosit hücre zarlarına nüfuz etmesini sağlayan yüksek düzeyde lipofilik aktivitesiyle açıklanmıştır. Benzoil peroksit, akne vulgaris tedavisinde çok etkili geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajan olarak kabul edilmektedir. Bakteri duvarında proteinleri ve diğer temel hücresel bileşenleri oksitleyen serbest radikaller oluşturarak bakterisidal etki gösterdiği gösterilmiştir. Benzoil peroksidin minimum inhibe edici konsantrasyonu bakterisidaldır ve antibiyotiğe duyarlı ve antibiyotiğe dirençli P. acnes suşları üzerinde etkinlik göstermiştir. Ek olarak benzoil peroksit, ekfoliyatif ve keratolitik aktiviteler göstermiştir.

## **Adapalen + Benzoil Peroksit Jel'in 12 yaş ve üstü hastalarda klinik etkililiği**

Akne vulgaris tedavisi için günde bir kez uygulanan Adapalen + Benzoil Peroksit Jel'in güvenliği ve etkililiği, 12 haftada, 503 akne hastasında Adapalen % 0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jeli taşıyıcı

jeli ile karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü klinik çalışmada değerlendirildi. Bu çalışmada, 217 hasta Adapalen % 0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel, 217 hasta adapalen %0,1 / benzoil peroksit %2,5 jel ve 69 hasta taşıyıcı jel ile tedavi edildi.

Etkililik kriterleri şunlardır:

Başarı oranı, Araştırmacının Küresel Değerlendirmesine (IGA) göre 12. Haftada 'Belirgin' ve 'Neredeyse Belirgin' olarak derecelendirilen hastaların yüzdesi olarak tanımlanır.

“Berrak' IGA skoru, enflamatuvar veya enflamatuvar olmayan lezyonların olmadığı berrak cilde karşılık geldi. “Neredeyse Berrak” olan bir IGA skoru, birkaç dağınık komedona ve birkaç küçük papüle karşılık geldi.

- Hem enflamatuvar hem de enflamatuvar olmayan lezyon sayımlarında 12. haftada başlangıca göre ortalama mutlak değişim.
- Başlangıçta, kayıtlı hastaların %50'sinde "orta" (IGA = 3) olarak değerlendirilen akne şiddeti ve %50'si "şiddetli" (IGA = 4) olarak değerlendirilmiştir. Genel çalışma popülasyonunda, iki nodüle kadar izin verildi. Lezyon sayımları için hastalarda ortalama 98 toplam lezyon (aralık: 51-226) vardı; bunların ortalama enflamatuvar lezyon sayısı 38 (aralık: 20-99) ve ortalama enflamatuvar olmayan lezyon sayısı 60 (aralık: 30-149). Hastaların yaşları 12 ile 57 (ortalama yaş: 19,6 yıl) arasında değişirken, 273 (%54,3) 12 ila 17 yaş arasında değişiyordu. Benzer sayıda erkek (%47,7) ve kadın (%52,3) kaydolmuştur.

Bu önemli çalışmada, şiddetli tabakadaki hastaların %55,2'sinde vücut aknesi vardı. Hastalar, akşamları günde bir kez gerektiği gibi yüz ve diğer akneden etkilenen bölgeleri tedavi ettiler.

Çalışma sonuçlarını aşamalı bir şekilde karşılaştırmak ve yorumlamak için istatistiksel analizler yapıldı:

- Orta ve şiddetli akneli hastaların genel popülasyonunda (IGA = 3 ve IGA = 4) Adapalen %0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel ile taşıyıcı jeli.
- Şiddetli akneli hasta alt grubunda (IGA = 4) Adapalen %0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel x taşıyıcı jeli.

Etkililik sonuçları, kombine orta ve şiddetli akne popülasyonları için Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2: Genel popülasyonda klinik etkililik: 12. Haftada orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalar (kombine IGA = 3 ve 4, MI, ITT popülasyonu).**

<b>Etkililik Parametreleri</b>	<b>Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 Jel (N=217)</b>	<b>Adapalen%0,1 / benzoil peroksit %2,5 Jel (N = 217) <sup>a</sup></b>	<b>Taşıyıcı Jel (N=69)</b>
<b>Başarı Oranı</b> (minimum 2 dereceli iyileştirme ve IGA "berrak" veya "neredeyse berrak")	%33,7 <sup>b</sup>	%27,3	%11
<b>İnflamatuvar Lezyonlarda Değişiklik, Ortalama mutlak (yüzde) azalma</b>	27,8 <sup>b</sup> (%68,7)	26,5 (%69,3)	13,2 (%39,2)
<b>Non-inflamatuvar Lezyonlarda Değişiklik, Ortalama mutlak (yüzde) azalma</b>	40,5 <sup>b</sup> (%68,3)	40 (%68)	19,7 (%37,4)

MI = Çoklu İfade; ITT = Tedavi etme amacı

a) Bu çalışma, Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 Jel'in daha düşük mukavemetli Adapalen % 0,1 / Benzoil peroksit % 2,5'in etkinliğini resmi olarak karşılaştırmak veya daha düşük mukavemetli Adapalen %0,1 / Benzoil peroksit % 2,5'i taşıyıcı jeli ile karşılaştırmak için tasarlanmamış veya güçlendirilmemiştir.

b) Taşıyıcı jeli ile karşılaştırmada; p değeri < 0,001

Şiddetli akne popülasyonunda birincil etkinlik analizlerinin sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3: Şiddetli akne vulgarisli hastalarda klinik etkililik (IGA = 4, MI, ITT popülasyonu).**

<b>Etkililik Parametreleri</b>	<b>Adapalen % 0,3 / Benzoil peroksit %2,5 Jel (N=106)</b>	<b>Adapalen %0,1 / benzoil peroksit %2,5 Jel (N = 112)</b>	<b>Taşıyıcı Jel (N=34)</b>
<b>Başarı Oranı</b> (minimum 2 dereceli iyileştirme ve IGA "berrak" veya "neredeyse berrak")	%31,9 <sup>a</sup>	%20,5	%11,8
<b>İnflamatuvar Lezyonlarda Değişiklik, Ortalama mutlak (yüzde) azalma</b>	37,3 <sup>b</sup> (74,4)	30,2 (%68)	14,3 (%33)
<b>Non-inflamatuvar Lezyonlarda Değişiklik, Ortalama mutlak (yüzde) azalma</b>	46,3 <sup>b</sup> (%72,1)	43,9 (%68,4)	17,8 (%30,8)

MI = Çoklu İfade; ITT = Tedavi etme amacı

- a) Taşıyıcı ile karşılaştırmada; p değeri < 0,029  
b) Taşıyıcı ile karşılaştırmada; p değeri < 0,001

Adapalen %0,1 / benzoil peroksit %2,5 jel, bu çalışmaya bir referans tedavi olarak dahil edildi. "Orta" (IGA Derece 3) olarak derecelendirilen hastalarda, Adapalen % 0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel, referans tedaviye kıyasla hiçbir etkinlik avantajı göstermedi. "Şiddetli" olarak derecelendirilen hastaların analizinde (IGA 4. Derece), Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel, %20,1'lik (%31,9'a karşı %11,8; %95 CI: [% 6, %34,2]),  $p = 0,029$ ) bir tedavi farkı ile taşıyıcısına göre daha yüksek bir etkinlik elde ederken, referans tedavi bu durumu sağlamadı (%8,8'lik araça tedavi farkı).

Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel, akne skarlanması üzerindeki etkisi OSCAR çalışmasında araştırılmıştır. Bu, 16 ila 35 yaş arası erkek ve kadın hastaları ( $n = 67$ ) araştırır, bireysel karşılaştırma (sağ yarım yüz ve sol yarım yüz) kullanan çok merkezli, randomize, araştırmacı tarafından körlenmiş, her bir tarafta ortalama 40 akne lezyonu (18 inflamatuvar lezyon, 22 non-inflamatuvar lezyon) ortalama akne lezyonu ile şiddetli yüz akne vulgaris olan taşıyıcı kontrollü bir çalışmaydı. Hastaların büyük çoğunluğunda küresel orta şiddette akne vardı (% 93). Her iki taraf da akne lezyonları açısından iyi dengelendi, akne skarlarının şiddeti her iki tarafta çoğunluğu 2-4 mm olan 12 izdi.

Hastaların çoğunda küresel olarak hafif (%63) skar vardı ve yaklaşık %30'u orta şiddetteydi.

16 ila 35 yaşları arasındaki ve Fitzpatrick ölçeğine göre cilt fototipi I ila IV olan erkek veya kadın hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Kayıtlı popülasyon çoğunlukla kadındı (%65,7) ve çoğu hasta ırka göre çoğunlukla beyaz (%86,6) ve geri kalan Asyalılar (%13,4) olarak kategorize edildi, etnik köken ele geçirilmedi. En sık cilt fototipleri II (%47,8) ve III (%34,3) ve geri kalan IV (%13,4) ve I (% 4.5) şeklindeydi.

Uygun olan tüm hastalar, 24 hafta boyunca günde bir kez yüzün bir yarısında Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel, ve diğerinde taşıyıcı jelini alacak şekilde randomize edildi. Birincil etkililik sonlanım noktası, 24. Haftada yarım yüz başına atrofik akne skarı sayısıydı.

Birincil son nokta analizi, ilaç tedavisinin toplam akne skarlarının sayısını azalttığını gösterdi (bkz. Tablo 4).

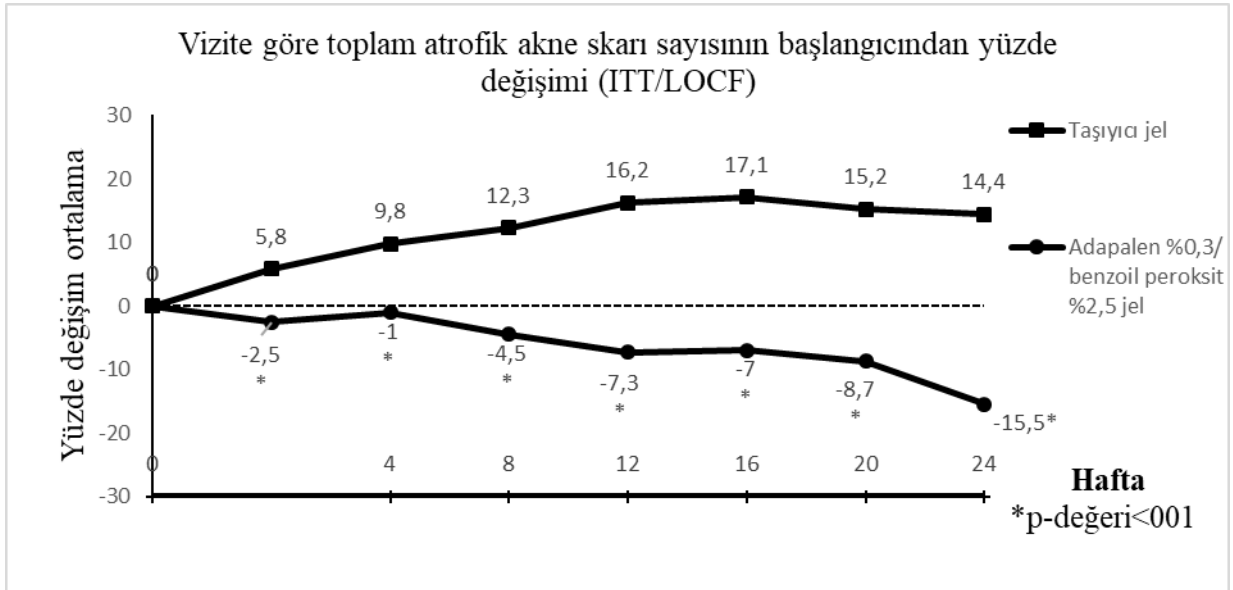
Tablo 4: Toplam akne skarları (ITT / LOCF)

Toplam akne skarları (ITT / OCF)	Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel	Taşıyıcı jel	Tedavi farkı	İstatistiksel sonuç
Ortalama $\pm$ SD	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	3,7 $\pm$ 4,4	p < 0,0001
Medyan	8	13	-3	
(Q1, Q3)	(6, 12)	(8, 19)	(-7)	
(Min, Maks)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel öncelikle 2-4 mm boyutundaki skarları azaltmışırken (ortalama Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel 9  $\pm$  5,4; ortalama taşıyıcı jel 12,1  $\pm$  7 ; ortalama tedavi farkı x araç -3,1  $\pm$  4,1), >4 mm skarlardaki azalma daha küçüktü (ortalama Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel 0,6  $\pm$  0,8; ortalama taşıyıcı jel 1,2  $\pm$  1,9; ortalama tedavi farkı x taşıyıcı -0,6  $\pm$  1,5).

Şekil 1, sırasıyla Adapalen %0,3 / benzoil peroksit %2,5 jel ve taşıyıcı yüz yarıları için vizite göre toplam atrofik skarların yüzde değişimini gösterir.

Şekil 1



\*nominal p değeri, çoklu testler için ayarlanmamıştır

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Şiddetli akne vulgarisli 26 yetişkin ve ergen hastada (12 ila 33 yaş) Adapalen % 0,3 /Benzoil peroksit %2,5 jel ile bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür.

Benzoil peroksidin perkütan penetrasyonu düşüktür; cilde uygulandığında tamamen benzoik aside dönüşerek hızla elimine olur.

Hem Adapalen % 0,1 / Benzoil peroksit %2,5 hem de Adapalen % 0,3 / Benzoil peroksit %2,5 Jeller ile yürütülen farmakokinetik çalışmaları, adapalenin transdermal absorpsiyonunun benzoil peroksidi etkilemediğini kanıtlamıştır.

#### Dağılım:

Hastalar, 4 haftalık bir süre boyunca potansiyel olarak etkilenen tüm alanlarda günde bir kez uygulama ile tedavi edildi, ortalama 2,3 gram/gün (aralık: 1,6-3,1 gram / gün) Adapalen %0,3 / Benzoil peroksit %2,5 jel yüz, omuzlar, üst göğüs ve sırtın üst kısmına ince katman olarak uygulandı.

4 haftalık tedaviden sonra, 16 hasta (% 62) ortalama C<sub>max</sub> 0,16 ± 0,08 ng/mL ve ortalama AUC<sub>0-24s</sub> saat 2,49 ± 1,21 ng.h/mL ile kantifikasyon sınırının (0,1 ng/mL LOQ),üzerinde ölçülebilir adapalen plazma konsantrasyonlarına sahipti.

En çok maruz kalan hasta, sırasıyla 0,35 ng/mL ve 6,41 ng.h/mL adapalen C<sub>max</sub> ve AUC<sub>0-24s</sub> değerlerine sahipti.

#### Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Preklinik veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite veya karsinojenite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Adapalen ile üreme toksikolojisi çalışmaları, sıçan ve tavşanda oral ve dermal uygulama yolları ile gerçekleştirilmiştir. Yüksek sistemik maruziyetlerde teratojenik etki gösterilmiştir (25 mg/kg/gün'den itibaren oral dozlar). Daha düşük maruziyetlerde (6 mg/kg/gün dermal doz), kaburga veya omur sayısında değişiklikler görülmüştür.

Adapalen %0,1 / %2,5 jel veya Adapalen %0,3 / %2,5 jel ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, 13 haftaya kadar sıçan, köpek ve/veya minipig üzerinde lokal tolerans çalışmaları ve dermal tekrar doz toksisite çalışmalarını içerir ve lokal tahriş ve benzoil peroksit içeren bir kombinasyondan beklendiği gibi bir duyarlılaşma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda sabit kombinasyonun tekrarlanan dermal uygulamasını takiben adapalen sistemik maruz kalma, klinik farmakokinetik verilerle tutarlı olarak çok düşüktür. Benzoil peroksit ciltte hızla ve tamamen benzoik aside dönüşür ve emildikten sonra sınırlı sistemik maruziyetle idrarda elimine edilir.

Adapalenin üreme toksisitesi, doğurganlık için sıçanlarda oral yolla test edilmiştir.

20 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda oral adapalen ile tedaviyi takiben üreme performansı ve doğurganlık, ilk doğumda doğan yavruların hayatta kalması, süten kesilmeye kadar büyüme ve gelişme ve müteakip üreme performansı üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmemiştir.

1000 mg/kg/gün'e kadar (5 mL/kg) oral benzoil peroksit dozlarına maruz kalan gruplarda yapılan üreme ve gelişimsel toksisite çalışması, Benzoil peroksidin 500 mg/kg/gün'e kadar dozlarda teratojenisiteye veya üreme işlevi üzerinde etkilere neden olmadığını göstermiştir.



### Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA):

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, adapalenin çok kalıcı olma ve çevre için toksik olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 6.6).

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, adapalenin su kompartmanları için bir risk oluşturabileceğini göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Disodyum EDTA

Gliserin

Propilen Glikol

Dokusat Sodyum

Poloksamer

Sepineo P 600

Saf Su

### **6.2. Geçimsizlikler**

İlacın içeriğindeki maddelerle ilgili geçimsizlik gözlenmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

BUPELEN FORT kullanımdaki stabilitesi, ilk açıldıktan sonra 3 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalıdır.

Dondurmayınız. Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

BUPELEN FORT, karton kutuda, beyaz pompalı, pistonlu kapakla kapatılmış 50 ml'lik mat beyaz şişe içerisinde 45 gr beyaz-açık sarı renkli opak jel içerecek şekilde ve bir adet kullanma talimatı ile kullanıma sunulmaktadır.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı

Beyan Sok. No:12 34775

Ümraniye / İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/305

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-