

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tactuoben 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:

Adapaleno 1 mg (0,1%)

Peróxido de benzoilo 25 mg (2,5%)

Excipiente con efecto conocido: Propilenglicol (E1520; 4,00%).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel opaco blanco a amarillo muy pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento cutáneo del acné vulgar en presencia de comedones, pápulas y pústulas (ver sección 5.1). Tactuoben está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 9 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Tactuoben debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné una vez al día antes de acostarse y sobre la piel limpia y seca. Se debe aplicar una fina película de gel con la yema de los dedos, evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4.).

Si se produce irritación, se debe indicar al paciente que utilice productos hidratantes no comedogénicos, que utilice la medicación con menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos), suspender el uso de la medicación de forma temporal o discontinuar el uso de la medicación.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico teniendo en cuenta el estado clínico. Los signos iniciales de mejoría clínica normalmente aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

La seguridad y eficacia de Tactuoben no ha sido evaluada en niños menores de 9 años de edad.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tactuoben Gel no debe aplicarse a piel dañada, ni sobre piel no intacta (cortes o abrasiones), eczematosa o quemaduras solares.

Tactuoben no debe entrar en contacto con los ojos, boca, orificios nasales o membranas mucosas. Si entraran en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede causar irritación de la piel.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de Tactuoben debe interrumpirse.

Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV.

Tactuoben no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el pelo o tejidos ya que puede producir decoloración.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conoce interacción con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Tactuoben. Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o fármacos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o resecanes, ya que éstos pueden producir efectos irritativos aditivos con Tactuoben.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja (ver sección 5.2) y por tanto la interacción con medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo en la piel es baja y la sustancia activa es completamente metabolizada a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales por la vía oral mostraron toxicidad sobre la reproducción a altas exposiciones sistémicas (véase 5.3).

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoilo aplicados localmente en el embarazo es limitada pero se dispone de algunos datos que no son indicativos de efectos nocivos en pacientes expuestas en las fases tempranas del embarazo.

Debido a que los datos disponibles son limitados y debido a que un escaso paso cutáneo de adapaleno es posible, Tactuoben no debe utilizarse durante el embarazo.

En caso de que se produzca un embarazo no esperado, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de Tactuoben (adapaleno / peróxido de benzoilo) Gel.

No se anticipan efectos en el lactante puesto que la exposición sistémica de las mujeres en el periodo de lactancia a Tactuoben es insignificante. Tactuoben puede utilizarse durante la lactancia.

Para evitar la exposición del bebé, se debe evitar la aplicación de Tactuoben sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Tactuoben puede causar las siguientes reacciones adversas en el lugar de aplicación:

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Edema de párpados
Sistema Inmunológico	Frecuencia no conocida*(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Reacción anafiláctica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Opresión de garganta, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Sequedad cutánea, dermatitis de contacto irritativa, irritación cutánea, quemazón, eritema y exfoliación de la piel (descamación),.
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Prurito y quemadura solar
	Frecuencia no conocida*(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Dermatitis alérgica de contacto, hinchazón facial, dolor en la piel (dolor punzante) , ampollas (vesículas), decoloración en la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, Quemadura en el lugar de aplicación**

* Datos de vigilancia post comercialización

** La mayoría de los casos de "quemadura en el lugar de aplicación" fueron quemaduras superficiales pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Si se produce irritación cutánea después de la aplicación de Tactuoben, la intensidad de la misma es generalmente de leve a moderada, con signos y síntomas de tolerabilidad local (eritema, sequedad, descamación, quemazón y dolor en la piel (*incluyendo dolor punzante*)) alcanzando supunto más alto durante laprimera semana y disminuyendo después de manera espontánea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Tactuoben es sólo para uso cutáneo una vez al día.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar medidas sintomáticas apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones Anti-Acné para uso tópico, D10AD Retinoides para uso tópico en acné;

Código ATC: D10AD53

Mecanismo de acción

Tactuoben combina dos sustancias activas, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- **Adapaleno:** Adapaleno es un derivado del ácido naftoico químicamente estable con actividad retinoide. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. Farmacodinámicamente, adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia hasta la fecha sugiere que adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares resultando en una disminución en la formación del microcomedón. Adapaleno inhibe las respuestas quimiotáctica (direccional) y quimiocinética (aleatoria) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo *in vitro*; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico a mediadores inflamatorios. Los estudios *in vitro* mostraron inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores Toll like 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio de mediación celular del acné es reducido por adapaleno.

- **Peróxido de benzoilo:** peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividad antimicrobiana, particularmente frente a *P. acnes*, que está presente de manera anormal en la unidad pilosebácea afectada de acné. De forma adicional, peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividades exfoliativas y queratolíticas. Peróxido de benzoilo es también seboestático, contrarrestando la excesiva producción de sebo asociada con el acné.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia Clínica de Tactuoben en pacientes a partir de 12 años de edad

La seguridad y eficacia de Tactuoben, aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar, se evaluaron en dos ensayos clínicos de 12 semanas, controlados, multicéntricos, de diseño similar, en los que se comparaba Tactuoben frente a sus principios activos individuales, adapaleno y peróxido de benzoilo, y frente al vehículo del gel en pacientes con acné. Se incluyeron un total de 2.185 pacientes en el Estudio 1 y el Estudio 2. La distribución de pacientes en los dos estudios fue aproximadamente de 49% varones y 51% mujeres, de 12 años de edad o mayores (edad media: 18,3 años; rango 12-50), presentando 20 a 50 lesiones inflamatorias y 30 a 100 lesiones no inflamatorias a la línea basal. Los pacientes fueron tratados en la cara y otras áreas afectadas de acné, según necesidades, una vez al día por la noche.

Los criterios de eficacia fueron:

- (1) Tasa de Éxito, porcentaje de pacientes “Limpio” o “Casi limpio” a la semana 12, basado en la Valoración Global del Investigador (IGA);
- (2) Cambio y Porcentaje de Cambio desde la línea basal a la semana 12 en:
 - Recuentos de lesiones inflamatorias
 - Recuentos de lesiones no inflamatorias
 - Recuento de lesiones totales

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para cada estudio y en la Tabla 2 los resultados de eficacia combinados. Tactuoben mostró ser más eficaz en comparación con sus ingredientes por separado y el vehículo del gel en los dos estudios. De forma global, el efecto de beneficio neto (activo menos vehículo)

obtenido con Tactuoben fue mayor que la suma de los beneficios netos obtenidos con los componentes individuales, lo que indica, por tanto, una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se usan en una combinación a dosis fijas. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, se observó, de forma consistente, un efecto temprano de tratamiento para las lesiones inflamatorias a la semana 1 de tratamiento. Las lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) respondieron de forma notable entre la primera y la cuarta semana de tratamiento. No se ha establecido el beneficio sobre los nódulos en el acné.

Tabla 1 Eficacia Clínica en los 2 estudios comparativos

Estudio 1				
Estudio 1 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+POB N=149	Adapaleno N=148	POB N=149	Vehículo N=71
Éxito (Limpio, casi limpio)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Reducción Media (% Reducción) en				
Recuento lesiones Inflamatorias	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Recuento lesiones no Inflamatorias	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Recuento lesiones Totales	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0,001	27 (35,6 %) p<0,001	26 (31,0 %) p<0,001
Estudio 2				
Estudio 2 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+POB N=415	Adapaleno N=420	POB N=415	Vehículo N=418
Éxito (Limpio, casi limpio)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Reducción Media (% Reducción) en				
Recuento lesiones Inflamatorias	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Recuento lesiones no Inflamatorias	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Recuento lesiones Totales	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

Tabla 2 Eficacia clínica combinada de los dos estudios comparativos

	Adapaleno+POB N=564	Adapaleno N=568	POB N=564	Vehículo Gel N=489
Éxito (Limpio, casi limpio)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Reducción Media (% Reducción) en				
Recuento lesiones Inflamatorias	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Recuento lesiones no Inflamatorias	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Recuento lesiones Totales	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Eficacia clínica de Tactuoben en niños de 9 a 11 años de edad

Durante un ensayo clínico pediátrico, a 285 niños con acné vulgar, de 9 - 11 años (53% de los sujetos fueron de 11 años, 33% fueron de 10 años y 14% fueron de 9 años) con una puntuación de 3 (moderado) en la escala IGA (Valoración Global del Investigador) y un mínimo de 20 pero no más de 100 lesiones totales (No inflamatorias y/o Inflamatorias) en la cara (incluyendo la nariz) fueron tratados con Tactuoben Gel una vez al día durante 12 semanas al inicio del estudio.

El estudio concluye que los perfiles de eficacia y seguridad de Tactuoben Gel en el tratamiento del acné facial en este grupo específico de edad joven, son consistentes con los resultados de otros estudios pivotaes en sujetos con una acné vulgar de 12 años de edad y mayores, mostrando eficacia significativa con una tolerabilidad aceptable. Se observó consistentemente un efecto sostenido al inicio del tratamiento de Tactuoben Gel comparado con el Vehículo del Gel para todas las lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y Totales) en 1 semana y continuando hasta la semana 12.

Estudio 3		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+POB N=142	Vehículo Gel N=143
Éxito (Limpio, casi limpio)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Reducción Media (% Reducción) en		
Recuento lesiones Inflamatorias	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Recuento lesiones no Inflamatorias	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Recuento lesiones Totales	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de Tactuoben son similares al perfil de adapaleno 0,1% gel solo.

En un estudio clínico de PK de 30 días, llevado a cabo en pacientes con acné quienes fueron evaluados con la formulación en gel de combinación fija o con idéntica formulación a base de adapaleno al 0,1%, bajo condiciones de máxima exposición (con la aplicación de 2 g de gel al día), adapaleno no fue cuantificable en la mayoría de las muestras de plasma (límite de cuantificación 0,1 ng/ml). Se midieron bajos niveles de adapaleno (C_{max} entre 0,1 y 0,2 ng/ml) en dos muestras de sangre tomadas de los sujetos tratados con Tactuoben y en 3 muestras tomadas de los sujetos tratados con Adapaleno 0,1% Gel. El AUC_{0-24h} más alta para adapaleno, determinada en el grupo de la combinación fija, fue 1,99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en estudios clínicos previos de PK en distintas formulaciones de adapaleno al 0,1%, donde la exposición sistémica a adapaleno fue consistentemente baja.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo es baja; cuando se aplica en la piel, es completamente convertido a ácido benzoico el cual es rápidamente eliminado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad o potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad para la reproducción con adapaleno se han realizado por las vías de administración oral y dérmica en rata y conejo. Se ha demostrado un efecto teratogénico a altas exposiciones sistémicas (dosis orales de 25 mg/kg/día). Se observaron cambios en el número de costillas o vértebras a las exposiciones más bajas (dosis dérmicas de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con Tactuoben incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en rata, perro y cerdo “minipig” de hasta 13 semanas y mostraron irritación local y potencial de sensibilización, tal como era esperado para una combinación que contiene peróxido de benzoilo. La exposición sistémica a adapaleno tras la aplicación dérmica repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es consistente con los datos clínicos farmacocinéticos. El peróxido de

benzoilo es rápida y completamente convertido a ácido benzoico en la piel, y tras la absorción es eliminado en la orina, con limitada exposición sistémica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio

Docusato de sodio

Glicerol

Poloxámeros

Propilenglicol (E1520)

Simulgel 600PHA (copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio, isohehexadecano, polisorbato 80, sorbitan oleato)

Agua Purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

La estabilidad en uso de Tactuoben es de al menos 6 meses después de abrirlo por primera vez.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tactuoben se acondiciona en dos tipos de envase:

Tubos:

Tubos de 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g y 90 g de plástico blanco de polietileno de alta densidad con cabeza de polietileno de alta densidad y cerrados con tapones de rosca de polipropileno blanco.

Envases multidosis con bombeo sin entrada de aire:

Envases multidosis con bombeo sin entrada de aire de 15g, 30g, 45g y 60g blanco y con tapón a presión, hechos de polipropileno, polietileno de baja densidad y polietileno de alta densidad.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.

Serrano Galvache, 56

28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.446

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2008/28 Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018