

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benzopalen 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:

Adapaleno 1 mg (0,1 % p/p)

Peróxido de benzoilo, hidratado, equivalente a 25 mg (2,5 % p/p) de peróxido de benzoilo anhidro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Propilenglicol (E1520) 40 mg/g (4,00 % p/p) y 3 mg/g (0,3 % p/p) polisorbatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel opaco homogéneo de color blanco a amarillo muy pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgar en presencia de comedones, pápulas y pústulas (ver sección 5.1).

Benzopalen está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 9 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El gel debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné una vez al día por la noche 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), suspenderlo de forma temporal o suspender su uso por completo.

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 adapaleno/peróxido de benzoilo no ha sido evaluada en niños menores de 9 años de edad.

Forma de administración

Uso cutáneo exclusivamente.

Debe indicarse a los pacientes que se laven las manos después de aplicar el medicamento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres que planean quedarse embarazadas (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Benzopalen no debe aplicarse a piel dañada, ya sea rota (cortes o abrasiones), eccematosa o quemada por el sol.

Benzopalen no debe entrar en contacto con los ojos, boca, orificios nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en contacto con los ojos, debe enjuagarse inmediatamente con agua tibia.

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

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

Benzopalen no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el pelo y los tejidos teñidos, ya que esto puede provocar blanqueamiento y decoloración.

Este medicamento contiene 40 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo de gel, equivalente a 4,00 % p/p, lo que puede provocar irritación de la piel.

Este medicamento contiene polisorbatos que pueden causar reacciones alérgicas.

Este medicamento puede contener hasta 2,5 mg de ácido benzoico en cada gramo de gel, como producto de degradación del peróxido de benzoilo. El ácido benzoico puede provocar irritación local.

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 el gel. 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 reseccantes, ya que éstos pueden producir efectos irritativos aditivos con este medicamento.

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

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la información de producto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo

Adapaleno/peróxido de benzoilo está contraindicado en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas (ver sección 4.3).

No hay o son limitados los datos sobre el uso de adapaleno tópico en mujeres embarazadas.

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

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoilo aplicados localmente durante el embarazo es limitada.

Si el producto se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras usa este medicamento, 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 del gel de adapaleno y peróxido de benzoilo.

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

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad humana con adapaleno y peróxido de benzoilo gel.

Sin embargo, no se han encontrado efectos del adapaleno o del peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en estudios reproductivos en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Benzopalen 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 de 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 este medicamento, 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 su punto más alto durante la primera 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Benzopalen 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, Retinoides para uso tópico en acné;
Código ATC: D10AD53

Mecanismo de acción y Efectos farmacodinámicos

Benzopalen 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 *Cutibacterium acnes*, que está presente de manera anormal en la unidad pilosebácea afectada por el acné. El mecanismo de acción del peróxido de benzoilo se ha descrito por su actividad altamente lipofílica, que permite su penetración a través de la epidermis en las membranas celulares de las bacterias y los queratinocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoilo es un agente antibacteriano de amplio espectro de gran eficacia en el tratamiento del acné vulgar. Se ha demostrado que ejerce un efecto bactericida mediante la generación de radicales libres que oxidan las proteínas y otros componentes celulares esenciales en la pared de la bacteria. La concentración mínima inhibitoria del peróxido de benzoilo es bactericida y ha demostrado su eficacia en cepas de *C. acnes* sensibles y resistentes a los antibióticos. Adicionalmente, peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividades exfoliativas y queratolíticas.

Eficacia clínica de adapaleno/peróxido de benzoilo en pacientes a partir de 12 años de edad

La seguridad y eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo gel, 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 adapaleno/peróxido de benzoilo gel frente a sus principios activos individuales, 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 de 20 a 50 lesiones inflamatorias y de 30 a 100 lesiones no inflamatorias al inicio del estudio. 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:

- Tasa de Éxito, porcentaje de pacientes clasificados como “Limpio” o “Casi limpio” a la semana 12, basado en la Valoración Global del Investigador (IGA);
- Cambio y Porcentaje de Cambio desde el inicio hasta la semana 12 en: Recuento de lesiones inflamatorias, Recuento 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.

Adapaleno/peróxido de benzoilo gel mostró ser más eficaz en comparación con sus componentes individuales y el vehículo del gel en los dos estudios. De forma global, el efecto de beneficio neto (activo menos vehículo) obtenido con adapaleno/peróxido de benzoilo gel 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 del tratamiento con adapaleno/peróxido de benzoilo gel 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	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001

Inflamatorias				
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 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 adapaleno/peróxido de benzoilo 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) al inicio del estudio fueron tratados con adapaleno/peróxido de benzoilo gel una vez al día durante 12 semanas.

El estudio concluye que los perfiles de eficacia y seguridad de adapaleno/peróxido de benzoilo 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 a partir de 12 años con acné vulgar, mostrando eficacia significativa con una tolerabilidad aceptable. Se observó consistentemente un efecto temprano sostenido del tratamiento con adapaleno/peróxido de benzoilo gel comparado con el vehículo del gel para todas las lesiones (Inflamatorias, No inflamatorias y Totales) en la semana 1 y continuando hasta la semana 12.

Estudio 3		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+POB N=142	Vehículo 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 adapaleno/peróxido de benzoilo gel son similares al perfil farmacocinético de adapaleno 0,1 % gel solo.

En un estudio clínico de PK farmacocinético 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 gramos 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 adapaleno/peróxido de benzoilo gel 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 farmacocinéticos previos 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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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 desde 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 adapaleno/peróxido de benzoilo gel 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.

La toxicidad reproductiva del adapaleno se ha evaluado por vía oral en ratas para determinar la fertilidad.

No ha habido efectos adversos sobre el rendimiento reproductivo ni sobre la fertilidad, la supervivencia de la camada F1, el crecimiento y el desarrollo hasta el destete y el rendimiento reproductivo posterior después del tratamiento con adapaleno oral en dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Un estudio sobre toxicidad en la reproducción y el desarrollo realizado en grupos de ratas expuestos a dosis orales de peróxido de benzoilo de hasta 1000 mg/kg/día (5 ml/kg) mostró que el peróxido de benzoilo no indujo teratogenicidad ni efectos sobre la función reproductiva a dosis de hasta 500 mg/kg/día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol (E1520)

Glicerol

Sepineo P600

Poloxámero 124

Edetato de disodio
Docusato de sodio
Agua Purificada

Sepineo P600 es un excipiente coprocesado compuesto por:
copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio (1:1), isohexadecano, polisorbato 80, oleato de sorbitán.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años
Estabilidad en uso (después de abrirlo por primera vez): 6 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubos de plástico HDPE/LLDPE blanco con cabeza de HDPE blanco, provistos de un precinto despegable de aluminio y cerrados con un tapón de rosca de polipropileno blanco.

Envases con:
un tubo de 30 g
un tubo de 45 g
un tubo de 60 g

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

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 Luxemburgo
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.447

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11 de Junio 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)