

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acniduo 1 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de gel contiene 1 mg de adapaleno y 25 mg de peróxido de benzoílo anhidro (en forma de peróxido de benzoílo, hidratado).

Excipiente con efecto conocido:

1 g de gel contiene 40 mg de propilenglicol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel opaco de color blanco a amarillo muy pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento cutáneo del acné vulgar cuando hay comedones, pápulas y pústulas (ver sección 5.1). Acniduo está indicado en adultos, adolescentes y niños de 9 años o más.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Acniduo se debe aplicar en todas las áreas afectadas por el acné una vez al día por la noche sobre una piel limpia y seca. Se debe aplicar una fina capa de gel con las yemas de los dedos, evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4).

Una presión proporciona un peso medio de gel de alrededor de 0,5 g.

Si se produce irritación, se debe indicar al paciente que aplique humectantes no comedogénicos, que use el medicamento con menos frecuencia (por ejemplo, cada dos días), que suspenda su uso temporalmente o que deje de usarlo por completo.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en función de la condición clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Acniduo en niños menores de 9 años.

Método de administración

Para aplicación en la piel.

#### 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 un embarazo (ver sección 4.6)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acniduo gel no debe aplicarse sobre la piel dañada, ya sea rota (cortes o abrasiones), eccematosa o quemada por el sol.

Acniduo no debe entrar en contacto con los ojos, la boca, las fosas nasales o las membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, lavar inmediatamente con agua tibia.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a algún componente de la fórmula, se debe interrumpir el uso de Acniduo.

Debe evitarse la exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV.

Acniduo no debe entrar en contacto con ningún material coloreado, incluidos el pelo y las telas teñidas, ya que esto puede provocar blanqueamiento y decoloración.

Este medicamento contiene propilenglicol (E1520) el cual puede provocar irritación en la piel.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

De la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan usarse por vía cutánea y simultáneamente con Acniduo. Sin embargo, otros retinoides o peróxido de benzoílo o fármacos con un modo de acción similar no deben usarse simultáneamente. Se debe tener cuidado si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir efectos irritantes adictivos con Acniduo.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja (ver sección 5.2), por lo que es poco probable que se produzca una interacción con medicamentos sistémicos.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo en la piel es baja y el fármaco se metaboliza por completo en ácido benzoico, que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que se produzca la posible interacción del ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado a anomalías congénitas. Cuando se utilizan de acuerdo con la información de prescripción, se supone que los retinoides administrados por vía tópica generalmente dan lugar a una baja exposición sistémica debido a la mínima absorción dérmica. Sin embargo, podría haber factores individuales (ej. ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyan a una mayor exposición sistémica.

##### Embarazo

Acniduo está contraindicado (ver sección 4.3) durante el embarazo o en mujeres que planean un embarazo. No hay datos o estos son limitados sobre el uso de adapaleno por vía tópica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales realizados por vía oral han demostrado toxicidad para la reproducción con una exposición sistémica elevada (ver sección 5.3).

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoílo aplicados localmente durante el embarazo es limitada. Si el producto se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe interrumpir el tratamiento.

##### Lactancia

No se realizó ningún estudio sobre la transferencia de leche humana o animal tras la aplicación cutánea de una combinación fija de gel de adapaleno/peróxido de benzoílo.

No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer en periodo de lactancia a Acniduo es insignificante. Acniduo se puede utilizar durante la lactancia.

Para evitar la exposición del bebé por contacto, se debe evitar la aplicación de Acniduo en el pecho cuando se utilice durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad en humanos con una combinación fija de gel de adapaleno/peróxido de benzoílo.

Sin embargo, en los estudios de reproducción no se encontraron efectos del adapaleno ni del peróxido de benzoílo sobre la fertilidad en ratas (ver sección 5.3)..

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se clasifican según la convención de frecuencia y la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA:

muy frecuente ( $\geq 1/10$ )  
frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )  
poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )  
rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ )  
muy rara  $\leq 1/10,000$   
desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Trastornos oculares

Desconocida\*: edema palpebral.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida\*: reacción anafiláctica.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Desconocida\*: opresión en la garganta, disnea.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: piel seca, dermatitis de contacto irritativa, irritación cutánea, sensación de ardor en la piel, eritema, exfoliación cutánea (descamación).

Poco frecuente: Prurito, quemaduras solares.

Desconocida\*: dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de la cara, dolor de piel (dolor punzante), ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación\*\*.

\*datos de farmacovigilancia

\*\*la mayoría de los casos de «quemaduras en el lugar de aplicación» fueron quemaduras superficiales, pero se han notificado casos de quemaduras de segundo grado o quemaduras graves..

Si aparece irritación cutánea después de la aplicación de Acniduo, la intensidad suele ser leve o moderada, con signos y síntomas de tolerabilidad local (eritema, sequedad, descamación, ardor y dolor de piel, dolor punzante) que alcanzan su punto máximo durante la primera semana y luego desaparecen espontáneamente.

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9 Sobredosis

Acniduo es solo para uso cutáneo una vez al día.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiacné para uso tópico, retinoides para uso tópico en el acné; Código ATC: D10AD53.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Acniduo combina dos principios activos que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- **Adapaleno:** El adapaleno es un derivado del ácido naftoico químicamente estable con actividad similar a los retinoides. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que el adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación celular y la queratinización y tiene propiedades antiinflamatorias. Mecánicamente, el adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia actual sugiere que el adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares, lo que resulta en una disminución de la formación de microcomedones. El adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas (direccionales) y quimiocinéticas (aleatorias) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo in vitro: también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico ante los mediadores inflamatorios. Los estudios in vitro han demostrado la inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores tipo toll 2. Este perfil sugiere que el adapaleno reduce el componente inflamatorio mediado por células del acné.
- **Peróxido de benzoílo (BPO):** Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo tiene actividad antimicrobiana, particularmente contra *Cutibacterium acnes*, que está presente de manera anormal en la unidad pilosebácea afectada por el acné. Además, el peróxido de benzoílo ha demostrado actividades exfoliativas y queratolíticas. El peróxido de benzoílo también es seboestático, lo que contrarresta la producción excesiva de sebo asociada con el acné.

#### Eficacia clínica de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo en pacientes de 12 años o más

La seguridad y la eficacia de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo aplicada una vez al día para el tratamiento del acné vulgar se evaluaron en dos estudios clínicos controlados, multicéntricos y de 12 semanas de duración, de diseño similar, en los que se comparó una combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo con sus componentes activos individuales, adapaleno y peróxido de benzoílo, y al vehículo de gel en pacientes con acné. Se inscribieron un total de 2185 pacientes en los estudios 1 y 2. La distribución de los pacientes en los dos estudios fue de aproximadamente un 49% de hombres y un 51% de mujeres, de 12 años o más (edad media: 18,3 años; rango de 12 a 50), con 20 a 50 lesiones inflamatorias y de 30 a 100 lesiones no inflamatorias al inicio del estudio. Los pacientes trataron la cara y otras áreas afectadas por el acné según fue necesario una vez al día por la noche.

Los criterios de eficacia fueron:

- (1) Tasa de éxito, porcentaje de pacientes calificados como «Limpios» y «Casi limpios» en la semana 12 según la evaluación global del investigador (IGA);
- (2) Cambio y cambio porcentual con respecto al valor inicial en la semana 12 en
  - recuentos de lesiones inflamatorias
  - recuentos de lesiones no inflamatorias

- recuento total de lesiones.

Los resultados de eficacia se presentan para cada estudio en la Tabla 1 y los resultados combinados en la Tabla 2. La combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo demostró ser más eficaz en comparación con sus mónadas y su vehículo de gel en ambos estudios. En general, el efecto beneficioso neto (activo menos vehículo) obtenido del adapaleno/peróxido de benzoílo fue mayor que la suma de los beneficios netos obtenidos de los componentes individuales, lo que indica una potenciación de las actividades terapéuticas de estas sustancias cuando se usan en una combinación de dosis fijas. En el estudio 1 y el estudio 2 se observó sistemáticamente un efecto de tratamiento temprano de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo en los ensayos 1 y 2 para las lesiones inflamatorias en la semana 1 de tratamiento.

Las lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) respondieron notablemente 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 dos ensayos comparativos**

<b>Estudio 1</b>				
<b>Estudio 1 Semana 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapaleno+BPO N=149</b>	<b>Adapaleno N=148</b>	<b>BPO N=149</b>	<b>Vehículo N=71</b>
<b>Éxito (Limpio, Casi limpio)</b>	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0.008	23 (15,4%) p=0.003	7 (9,9%) p=0.002
<b>Reducción media (% de reducción) en</b>				
Recuento de lesiones inflamatorias	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0.001	13 (43,6%) p<0.001	11 (37,8%) p<0.001
Recuento de 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 total de lesiones	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0.001	27 (35,6%) p<0.001	26 (31,0%) p<0.001
<b>Estudio 2</b>				
<b>Estudio 2 Semana 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapaleno+BPO N=415</b>	<b>Adapaleno N=420</b>	<b>BPO N=415</b>	<b>Vehículo N=418</b>
<b>Éxito (Limpio, Casi limpio)</b>	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0.001	92 (22,2%) P=0.006	47 (11,3%) p<0.001
<b>Reducción media (% de reducción) en</b>				
Recuento de lesiones inflamatorias	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0.001	16 (55,6%) P=0.068	10 (34,3%) p<0.001
Recuento de 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 total de lesiones	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 en ensayos comparativos combinados**

	<b>Adapaleno+BPO</b> N=564	<b>Adapaleno</b> N=568	<b>BPO</b> N=564	<b>Vehículo del gel</b> N=489
<b>Éxito (Limpio, Casi limpio)</b>	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
<b>Reducción media (% de reducción) en</b>				
Recuento de lesiones inflamatorias	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Recuento de lesiones no inflamatorias	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Recuento total de lesiones	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

### Eficacia clínica de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo en niños de 9 a 11 años

Durante un ensayo clínico pediátrico, 285 niños con acné vulgar, de 9 a 11 años (el 53% de los sujetos tenían 11 años, el 33% tenían 10 años y el 14% tenían 9 años) con una puntuación de 3 (moderada) en la escala IGA y un mínimo de 20, pero no más de 100 lesiones totales (no inflamatorias y/o inflamatorias) en la cara (incluida la nariz) al inicio del estudio se trataron con una combinación fija de gel de adapaleno/peróxido de benzoílo una vez al día durante 12 semanas.

El estudio concluye que los perfiles de eficacia y seguridad de la combinación fija de gel de adapaleno/peróxido de benzoílo en el tratamiento del acné facial en este grupo específico de edad más joven concuerdan con los resultados de otros estudios fundamentales en sujetos con acné vulgar de 12 años o más, que muestran una eficacia significativa, con una tolerabilidad aceptable. En todas las lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y totales) en la semana 1 y hasta la semana 12, se observó de manera constante un efecto de tratamiento temprano sostenido del vehículo del gel en todas las lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y totales) en la semana 1 y continuando hasta la semana 12.

<b>Estudio 3</b>		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno + BPO N=142	Vehículo del gel N=143
<b>Éxito (Limpio, Casi limpio)</b>	67 (47,2%)	22 (15,4%)
<b>Reducción media (% de reducción en</b>		
Recuento de lesiones inflamatorias	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Recuento de lesiones no inflamatorias	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Recuento total de lesiones	26 (66,9%)	(18,4%)

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo son similares al perfil farmacocinético del gel de adapaleno al 0,1% solo.

En un estudio clínico farmacológico de 30 días, realizado en pacientes con acné a los que se les realizó la prueba con el gel de combinación fija o con una fórmula del mismo tipo de adapaleno al 0,1% en condiciones maximizadas (con la aplicación de 2 g de gel al día), el adapaleno no fue cuantificable en la mayoría de las muestras de plasma (límite de cuantificación) 0,1 ng/ml). Se midieron niveles bajos de adapaleno (C<sub>max</sub> entre 0,1 y 0,2 ng/ml) en dos muestras de sangre tomadas de los sujetos tratados con una combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo y en tres muestras de los sujetos tratados con gel de adapaleno al 0,1%. El AUC<sub>0-24h</sub> de adapaleno más alto de determinado en el grupo de combinación fija fue de 1,99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios clínicos previos de farmacocinética con varias formulaciones de adapaleno al 0,1%, en las que la exposición sistémica al adapaleno fue consistentemente baja.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo es baja, cuando se aplica sobre la piel, se convierte por completo en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de la combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo son similares al perfil farmacocinético del gel de adapaleno al 0,1% solo.

En un estudio clínico farmacológico de 30 días, realizado en pacientes con acné a los que se les realizó la prueba con el gel de combinación fija o con una fórmula del mismo tipo de adapaleno al 0,1% en condiciones maximizadas (con la aplicación de 2 g de gel al día), el adapaleno no fue cuantificable en la mayoría de las muestras de plasma (límite de cuantificación) 0,1 ng/ml). Se midieron niveles bajos de adapaleno (C<sub>max</sub> entre 0,1 y 0,2 ng/ml) en dos muestras de sangre tomadas de los sujetos tratados con una combinación fija de adapaleno/peróxido de benzoílo y en tres muestras de los sujetos tratados con gel de adapaleno al 0,1%. El AUC<sub>0-24h</sub> de adapaleno más alto de determinado en el grupo de combinación fija fue de 1,99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios clínicos previos de farmacocinética con varias formulaciones de adapaleno al 0,1%, en las que la exposición sistémica al adapaleno fue consistentemente baja.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo es baja, cuando se aplica sobre la piel, se convierte por completo en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato de sodio

Docusato de sodio

Glicerol

Poloxámero 124

Propilenglicol (E1520)

Sepineo P 600 (copolímero de acrilamida/acrioldimetiltaurato de sodio en isohexadecano con polisorbato 80)

Oleato de sorbitán

Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses para el producto envasado en frascos de polipropileno con bombeo sin entrada de aire.

Periodo de validez después de abrir por primera vez: 6 meses si se conserva por debajo de 25 °C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

Para conocer las condiciones de conservación después de abrir el medicamento por primera vez, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Acniduo 1 mg/g + 25 mg/g gel se presenta como:

60 g de gel en un frasco de polipropileno blanco con bombeo sin entrada de aire hecho de polipropileno, polietileno de muy baja densidad y acetato de etileno-vinilo equipado con accionador de polipropileno y tapa de polipropileno

.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No hay requisitos especiales.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Galenicum Derma, S.L.  
Crta N-1, Km 36,  
28750 San Agustín de Guadalix (Madrid)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Marzo 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>