

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siclea 1mg/g + 25mg/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

Excipientes con efecto conocido:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel homogéneo opaco 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 cuando están presentes comedones, pápulas y pústulas (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

El gel debe aplicarse en toda el área afectada por el acné una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con las yemas de los dedos, evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4).

Si se produce irritación, se debe indicar al paciente que utilice hidratantes no comedogénicos, que reduzca la frecuencia de aplicación (por ejemplo, cada dos días), que suspenda temporalmente su uso o que lo suspenda por completo.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en función de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica suelen aparecer después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

La seguridad y eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo no han sido estudiadas en niños menores de 9 años.

Forma de administración

Uso cutáneo solamente.

Se debe indicar a los pacientes para 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 un embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Siclea no debe entrar en contacto con los ojos, la boca, las fosas nasales ni con las membranas mucosas. Si el producto entra en contacto con los ojos, debe enjuagarse inmediatamente con agua tibia.

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

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

Siclea no debe entrar en contacto con materiales de color, incluidos el cabello y los tejidos teñidos, ya que esto podría provocar blanqueamiento y decoloración.

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

Este producto contiene polisorbatos, los cuales pueden causar reacciones alérgicas.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Según la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conocen interacciones con otros productos medicinales que puedan ser utilizados vía cutánea y simultáneamente con el gel. Sin embargo, no se deben utilizar de forma simultánea otros retinoides o peróxido de benzoilo ni productos medicinales con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o secantes, ya que pueden producir efectos irritantes aditivos con este medicamento.

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

La penetración percutánea del peróxido de benzoilo en la piel es baja, y la sustancia activa se metaboliza completamente en ácido benzoico, el cual es rápidamente eliminado. Por lo tanto, es poco probable que se produzca una interacción del ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Cuando se utilizan de acuerdo con la información de prescripción, se asume que los retinoides administrados de forma tópica resultan en una baja exposición sistémica debido a la mínima absorción dérmica. Sin embargo, podrían existir factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyan a una mayor exposición sistémica.

Embarazo

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

No existen o hay pocos datos sobre el uso de adapaleno por vía tópica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales la por vía oral han mostrado toxicidad reproductiva a exposiciones sistémicas altas (ver sección 5.3).

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

Si el producto se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, el tratamiento debe interrumpirse.

Lactancia

No se realizó ningún estudio sobre la transferencia a la leche animal o humana tras la aplicación cutánea del gel de adapaleno y peróxido de benzoilo.

No se esperan efectos sobre el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer en periodo de lactancia a este medicamento es mínima. Siclea se puede usar durante la lactancia.

Para evitar la exposición por contacto del lactante, se debe evitar la aplicación de este gel en el pecho cuando se use durante la lactancia.

Fertilidad

No se realizaron estudios sobre la fertilidad humana con gel de adapaleno y peróxido de benzoilo.

Sin embargo, no se encontraron efectos de adapaleno ni de peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en ratas en estudios reproductivos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede

4.8 Reacciones adversas

Siclea puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Edema palpebral.
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Reacción anafiláctica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	Opresión en la garganta, disnea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Piel seca, dermatitis de contacto irritativa, irritación cutánea, sensación de ardor en la piel, eritema, exfoliación cutánea (descamación).
	Poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Prurito, quemaduras solares.
	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*	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 post-comercialización.

**La mayoría de los casos de "quemadura en el sitio de aplicación" fueron quemaduras superficiales, pero se han reportado casos con quemaduras de segundo grado o reacciones severas de quemaduras.

Si aparece irritación cutánea después de la aplicación de este medicamento, la intensidad generalmente es leve o moderada, con signos y síntomas de tolerabilidad local (eritema, sequedad, descamación, ardor y dolor en la piel (dolor punzante)) que alcanzan su punto máximo durante la primera semana y luego disminuyen 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Siclea 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

Siclea combina dos sustancias activas que actúan a través de mecanismos diferentes, pero complementarios:

- Adapaleno: adapaleno es un derivado del ácido naftoico químicamente estable con actividad similar a la de los retinoides. Los estudios sobre el perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación celular y la queratinización, y tiene propiedades antiinflamatorias. Farmacodinámicamente, adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia actual sugiere que adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares, lo que resulta en una disminución de la formación de microcomedones. 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 hacia mediadores inflamatorios. Los estudios *in vitro* han mostrado inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores tipo toll 2. Este perfil sugiere que adapaleno reduce el componente inflamatorio mediado por células del acné.
- Peróxido de benzoilo: se ha demostrado que el peróxido de benzoilo tiene actividad antimicrobiana, particularmente contra *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 explicado por su alta actividad lipofílica, lo que permite su penetración a través de la epidermis hacia las membranas celulares bacterianas y de queratinocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoilo es reconocido como un agente antibacteriano de amplio espectro muy eficaz en el tratamiento del acné vulgar. Se ha demostrado que ejerce un efecto bactericida mediante la generación de radicales libres que oxidan proteínas y otros componentes celulares esenciales en la pared de la bacteria. La concentración mínima inhibitoria de peróxido de benzoilo es bactericida y ha demostrado efectividad sobre cepas de *C. acnes* sensibles y resistentes a antibióticos. Además, el peróxido de benzoilo ha demostrado tener actividades exfoliantes y queratolíticas.

Eficacia clínica de adapaleno/peróxido de benzoilo en pacientes de 12 años o más

La seguridad y eficacia del gel de adapaleno/peróxido de benzoilo aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar fueron evaluadas en dos estudios clínicos controlados, multicéntricos, de 12 semanas de duración, de diseño similar, que compararon el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo con sus componentes activos individuales y con el vehículo del gel en pacientes con acné. Se inscribieron un total de 2.185 pacientes en los Estudios 1 y 2. La distribución de pacientes en los dos estudios fue aproximadamente 49% hombres y 51% mujeres, de 12 años de edad o mayores (edad media: 18.3 años; rango: 12 a 50 años), con 20 a 50 lesiones inflamatorias y 30 a 100 lesiones no inflamatorias al inicio del estudio. Los pacientes se trataron la cara y otras áreas afectadas por el acné según fuera necesario, una vez al día por la noche.

Los criterios de eficacia fueron:

- Tasa de éxito, porcentaje de pacientes clasificados como “Limpios” y “Casi limpios” en la Semana 12, según la Evaluación Global del Investigador (IGA);
- Cambio y porcentaje de cambio con respecto al inicio del tratamiento en la Semana 12 en: recuentos de lesiones inflamatorias; recuentos de lesiones no inflamatorias; recuentos total de lesiones.

Los resultados de eficacia se presentan para cada estudio en la Tabla 1 y los resultados combinados en la Tabla 2. El gel de adapaleno/peróxido de benzoilo demostró ser más eficaz en comparación con sus monocomponentes y el vehículo del gel en ambos estudios. En general, el efecto beneficioso neto (activo menos vehículo) obtenido con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 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 utilizan en una combinación a dosis fija. En el Estudio 1 y 2 se observó sistemáticamente un efecto de tratamiento temprano con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo para las lesiones inflamatorias en la semana 1 del 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

Estudio 1				
Estudio 1 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=149	Adapaleno N=148	BPO N=149	Vehículo N=71
Tasa de 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 (% de reducción) en:				
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
Estudio 2				
Estudio 2 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=415	Adapaleno N=420	BPO N=415	Vehículo N=418
Tasa de 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 (% de reducción) en:				
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

	Adapaleno+BPO N=564	Adapaleno N=568	BPO N=564	Vehículo N=489
Tasa de Éxito (Limpio, Casi limpio)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Reducción media (% de reducción) en:				
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 adapaleno/peróxido de benzoilo en niños de 9 a 11 años

Durante un ensayo clínico pediátrico, se trató a 285 niños con acné vulgar, de entre 9 y 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 (moderado) en la escala IGA y un mínimo de 20 pero no más de 100 lesiones totales (no inflamatorias y/o inflamatorias) en la cara (incluido la nariz) al inicio del tratamiento, con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo una vez al día durante 12 semanas.

El estudio concluye que los perfiles de eficacia y seguridad del gel de adapaleno/peróxido de benzoilo en el tratamiento del acné facial en este grupo específico de edad más joven son consistentes con los resultados de otros estudios pivotaes en sujetos con acné vulgar de 12 años o más, mostrando una eficacia significativa con una tolerabilidad aceptable. Se observó un efecto sostenido temprano del tratamiento con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo en comparación con el Vehículo del gel para todas las lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y totales) en la semana 1, continuando hasta la semana 12.

Estudio 3		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=142	Vehículo N=143
Tasa de Éxito (Limpio, Casi limpio)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Reducción media (% de reducción) en:		
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%)	8 (18,4%)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

En un estudio clínico farmacocinético de 30 días, realizado en pacientes con acné, que se trataron con el gel de combinación fija o con una fórmula emparejada de adapaleno al 0,1% bajo condiciones máximas (con la aplicación de 2 g de gel por día), adapaleno no fue cuantificable en la mayoría de las muestras plasmáticas (límite de cuantificación 0,1 ng/ml). Se midieron niveles bajos de adapaleno (C_{max} entre 0,1 y 0,2 ng/ml) en dos muestras de sangre tomadas de los sujetos tratados con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo y en tres muestras de los sujetos tratados con el gel de adapaleno al 0,1%. El AUC_{0-24h} más alto de adapaleno determinado en el grupo de combinación fija fue 1,99 ng.h/ml.

Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios clínicos farmacocinéticos previos sobre varias formulaciones de adapaleno al 0,1%, donde la exposición sistémica al adapaleno fue consistentemente baja.

La penetración percutánea del peróxido de benzoilo es baja; cuando se aplica sobre la piel, se convierte completamente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente.

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.

Se han realizado estudios de toxicología reproductiva con adapaleno por vías de administración oral y cutánea en ratas y conejos. Se ha demostrado un efecto teratogénico a altas exposiciones sistémicas (dosis orales de 25 mg/kg/día). En exposiciones más bajas (dosis dérmica de 6 mg/kg/día), se observaron cambios en el número de costillas o vértebras.

Los estudios en animales realizados con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en ratas, perros y cerdos “minipig” de hasta 13 semanas, mostrando irritación local y un potencial de sensibilización, como se esperaba para una combinación que contiene peróxido de benzoilo. La exposición sistémica a adapaleno tras la aplicación dérmica repetida de la combinación fija en animales es muy baja, consistente con los datos farmacocinéticos clínicos. El peróxido de benzoilo se convierte rápidamente y completamente en ácido benzoico en la piel y, tras su absorción, se elimina en la orina, con una exposición sistémica limitada.

La toxicidad reproductiva del adapaleno fue evaluada por vía oral en ratas para la fertilidad.

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

Un estudio de toxicidad reproductiva y desarrollo realizado en grupos de ratas expuestos a dosis orales de peróxido de benzoilo de hasta 1 000 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 disódico

Docusato de sodio

Agua purificada

Sepineo P600 es un excipiente coprocesado que consiste en:

Copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio (1:1), isohexadecano, polisorbato 80, sorbitán oleato.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

18 meses

Vida útil en uso (después de la primera apertura): 3 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubos de plástico blanco HDPE/LLDPE con una tapa blanca de HDPE, con un sello de aluminio desprendible y cerrados con una tapa roscada de polipropileno blanca.

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

No hay requisitos especiales

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

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.296

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024