

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siclea Forte 3mg/g + 25mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:

adapaleno 3 mg (0,3% 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 4.2 y 5.1).

Siclea Forte está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

El gel debe aplicarse en toda el área afectada por el acné de la cara y del tronco una vez al día por la noche, sobre la piel limpia y seca.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en función de la condición clínica y de la respuesta terapéutica al tratamiento. Los primeros signos de mejoría clínica aparecen normalmente después de 1 a 4 semanas de tratamiento. Si no se observa mejoría después de 4 a 8 semanas de tratamiento, se debe reconsiderar el beneficio de continuar con el tratamiento.

Está disponible una concentración más baja de este gel (Siclea 1 mg/g + 25 mg/g gel) y esta concentración debe ser considerada en pacientes con acné vulgar moderado (ver sección 5.1).

Cuando toda la cara está afectada con numerosas pápulas y pústulas, se observó un mayor beneficio clínico en los pacientes tratados con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,3%/2,5% en comparación con la terapia de referencia (gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g). Los médicos pueden elegir entre las dos concentraciones según la condición clínica y la gravedad del paciente.

Población especial

Edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia del gel de adapaleno/peróxido de benzoilo en pacientes a partir de 65 años de edad.

Disfunción renal y hepática

Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con disfunción renal y hepática.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de este medicamento no se han estudiado en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Uso cutáneo solamente.

El gel debe aplicarse en una capa delgada sobre las áreas afectadas de la cara y/o el tronco una vez al día, después de lavar la piel. Se recomienda utilizar una cantidad del tamaño de un guisante para cada área de la cara (por ejemplo, frente, barbilla, cada mejilla), evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4).

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos después de aplicar el medicamento.

Los cosméticos pueden aplicarse una vez que el medicamento se haya secado.

Si se produce irritación, se debe indicar al paciente que utilice productos 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.

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

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

La eficacia y seguridad del gel de adapaleno/peróxido de benzoilo en pacientes con acné nodular grave o acné noduloquístico profundo no han sido estudiadas. Dado que los pacientes con acné nodular/acné noduloquístico grave tienen un mayor riesgo de cicatrices permanentes secundarias a las lesiones de acné, no se recomienda el uso de este gel en estos pacientes debido al riesgo de una respuesta terapéutica insuficiente.

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 por la 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. Los datos farmacocinéticos disponibles en ratas han demostrado la excreción de adapaleno en la leche después de la administración oral o intravenosa de adapaleno.

No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar este medicamento, ponderando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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

La influencia de Siclea Forte sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden esperar experimentar reacciones adversas en la piel. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas normalmente al uso del gel de adapaleno y peróxido de benzoilo incluyen reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, como irritación cutánea principalmente caracterizadas por descamación, sequedad, eritema y quemazón/dolor punzante. Se recomienda usar hidratante, reducir temporalmente la frecuencia de aplicación a días alternos, o interrumpir temporalmente hasta que su uso una vez al día pueda reanudarse.

Estas reacciones ocurren normalmente al inicio en el tratamiento, y tienden a disminuirse gradualmente con el paso del tiempo.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$), muy raro ($<1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a

partir de los datos disponibles) y fueron comunicados con gel de adapaleno y peróxido de benzoilo en un estudio clínico en Fase 3 controlado con vehículo (ver Tabla 1).

Tabla 1: Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema en párpados
	Frecuencia no conocida*	Edema en párpados
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*	Opresión en la garganta, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón en la piel, irritación de la piel, eritema, exfoliación de la piel (descamación)
	Poco frecuente	Sequedad cutánea, prurito, erupción
	Frecuencia no conocida*	Dermatitis alérgica de contacto, inflamación facial, dolor cutáneo (dolor punzante), ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación**

*Datos de vigilancia post-comercialización reportados desde el lanzamiento global de adapaleno y peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel, de una población de tamaño desconocido.

** 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.

Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron más frecuentes con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g que con el gel de menor concentración (adapaleno 0,1% / peróxido de benzoilo 2,5%) en comparación con el vehículo. En el estudio pivotal (ver sección 5.1), el 9,2% de los sujetos en la población combinada tratados con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g presentaron eventos adversos relacionados con la piel, frente al 3,7% en la población tratada con el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo, en comparación con el grupo del Vehículo gel (2,9%).

Además de algunos de los eventos mencionados, se informaron de otras reacciones adversas en los ensayos clínicos con el gel de adapaleno 0,1% / peróxido de benzoilo 2,5%, la combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoilo aprobada previamente:

- Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo incluyen dermatitis irritativa de contacto (frecuente) y quemaduras solares (poco frecuente).

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 Forte es solo para uso cutáneo una vez al día. La aplicación excesiva del gel puede conducir a irritación severa. En este caso, el paciente debe interrumpir el tratamiento y esperar hasta que la piel se recupere.

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 Forte 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 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 y seguridad

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 un estudio clínico controlado, multicéntrico, aleatorizado,

doble ciego, con una duración de 12 semanas, comparando el gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g con el vehículo del gel en 503 pacientes con acné. En este estudio, 217 pacientes fueron tratados con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,3%/2,5%, 217 pacientes con gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,1%/2,5%, y 69 pacientes con el Vehículo gel.

Los criterios de eficacia fueron:

- Tasa de éxito, porcentaje de pacientes clasificados como “Limpios” y “Casi limpios” en la Semana 12, con al menos una mejora de dos grados según la Evaluación Global del Investigador (IGA). Una puntuación IGA de “Limpio” corresponde a una piel limpia, sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias. Una puntuación IGA de “Casi limpio” corresponde a unos pocos comedones dispersos y algunas pápulas pequeñas.
- Cambio absoluto promedio desde el inicio del estudio hasta la semana 12 en el recuento de ambas lesiones, inflamatorias y no inflamatorias.

Al inicio del estudio, el 50 % de los pacientes incluidos tenían una gravedad del acné evaluada como “moderada” (IGA=3) y el 50 % tenían puntuaciones de “grave” (IGA=4). En la población total del estudio, se permitieron hasta dos nódulos. Para el recuento de lesiones, los sujetos tenían un promedio de 98 lesiones totales (rango: 51-226), de las cuales el número promedio de lesiones inflamatorias fue de 38 (rango: 20-99) y el número promedio de lesiones no inflamatorias fue de 60 (rango: 30-149). La edad de los pacientes osciló entre 12 y 57 años (edad media: 19,6 años), con 273 pacientes (54,3 %) entre 12 y 17 años. Se incluyó un número similar de hombres (47,7 %) y mujeres (52,3 %).

En este estudio pivotal, el 55,2 % de los pacientes en el estrato de acné severo presentaban acné en el tronco. Los pacientes aplicaron el tratamiento una vez al día por la noche en la cara y en las demás áreas afectadas del tronco según fuera necesario.

Se realizaron análisis estadísticos para comparar e interpretar los resultados del estudio de forma escalonada:

- Gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,3%/2,5% versus Vehículo gel en la población total de pacientes con acné moderado y grave (IGA=3 e IGA=4).
- Gel de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,3%/2,5% versus Vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné grave (IGA=4).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2 para las poblaciones combinadas de pacientes con acné moderado y grave.

Tabla 2 Eficacia clínica en la población total: pacientes con acné vulgar moderado y grave en la Semana 12 (población combinada IGA=3 y 4, MI, ITT).

Parámetros de eficacia	Adapaleno+BPO 0,3%/2,5% gel N=217	Adapaleno+BPO 0,1%/2,5% gel N=217 ^a	Vehículo gel N=69
Tasa de Éxito (mejora de 2 grados e IGA “limpio” o “casi limpio” mínimo)	33,7% ^b	27,3%	11,0%
Cambio en Lesiones inflamatorias, reducción de la media absoluta (porcentaje)	27,8 ^b (68, 7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Cambio en Lesiones no inflamatorias, reducción de la media absoluta (porcentaje)	40,5 ^b (68, 3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= Imputación Múltiple; ITT= Intención de tratar

a) Este estudio no fue diseñado o tuvo el poder para comparar formalmente la eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,3%/2,5% con la dosis menor de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,1%/2,5%, ni para comparar la dosis menor de adapaleno/peróxido de benzoilo 0,1%/2,5% con el Vehículo gel.

b) $p < 0,001$ versus Vehículo.

Los resultados de los análisis de eficacia primarios en la población con acné grave se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Eficacia clínica en pacientes con acné vulgar grave (población IGA=4, MI, ITT)

Parámetros de eficacia	Adapaleno+BPO 0,3%/2,5% gel N=106	Adapaleno+BPO 0,1%/2,5% gel N=112	Vehículo gel N=34
Tasa de Éxito (mejora de 2 grados e IGA “limpio” o “casi limpio” mínimo)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Cambio en Lesiones inflamatorias, reducción de la media absoluta (porcentaje)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Cambio en Lesiones no inflamatorias, reducción de la media absoluta (porcentaje)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Imputación Múltiple; ITT= Intención de tratar

a) $p = 0,029$ versus Vehículo.

b) $p < 0,001$ versus Vehículo.

Adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel se incluyó en este ensayo como una terapia de referencia. En sujetos clasificados como “moderados” (IGA Grado 3), adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel no mostró mayor eficacia que la terapia de referencia. En el análisis en sujetos clasificados como “graves” (IGA Grado 4), adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel alcanzó una mayor eficacia en comparación con el vehículo con una diferencia de 20,1% (31,9% vs 11,8%, 95% CI: [6,0%, 34,2%], $p = 0,029$), mientras que la terapia de referencia no (diferencia del tratamiento vs el vehículo gel de 8,8%).

El efecto de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel sobre las cicatrices del acné fue investigado en el estudio OSCAR. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego al investigador y controlado con vehículo, que utilizó una comparación intraindividual (mitad derecha de la cara frente a la mitad izquierda de la cara) investigando a sujetos masculinos y femeninos de 16 hasta 35 años ($n = 67$) con acné vulgar facial de moderado a grave, con un número medio de lesiones de acné de 40 lesiones de acné (18 lesiones inflamatorias, 22 lesiones no inflamatorias) en cada lado. La gran mayoría de los sujetos tuvieron una gravedad global moderada de acné (93%). Ambos lados estuvieron bien equilibrados en cuanto a las lesiones de acné, la gravedad de las cicatrices de acné fue 12 cicatrices en cada lado con una mayoría de cicatrices de 2-4 mm. La mayoría de los sujetos tuvieron un severidad global leve (63%) de las cicatrices y cerca del 30% tenían una severidad moderada.

En este estudio se incluyeron sujetos masculinos o femeninos, de 16 a 35 años inclusive y con un fototipo de piel de I a IV en la escala de Fitzpatrick.

La población incluida fue principalmente femenina (65,7%) y la mayoría de los sujetos fueron categorizados principalmente como raza blanca (86,6%) y el resto asiáticos (13,4%), la identidad étnica no fue recogida. Los fototipos de piel más frecuentes fueron el II (47,8%) y el III (34,3%) y el resto IV (13,4%) y I (4,5%).

Todos los sujetos elegidos fueron asignados al azar para recibir adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g en una mitad de la cara y el vehículo gel en la otra, una vez al día por la noche, durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el recuento de cicatrices de acné atrófico por cada mitad de la cara en la semana 24.

El análisis de la variable principal de eficacia mostró que el medicamento redujo el número total de cicatrices de acné (ver Tabla 4):

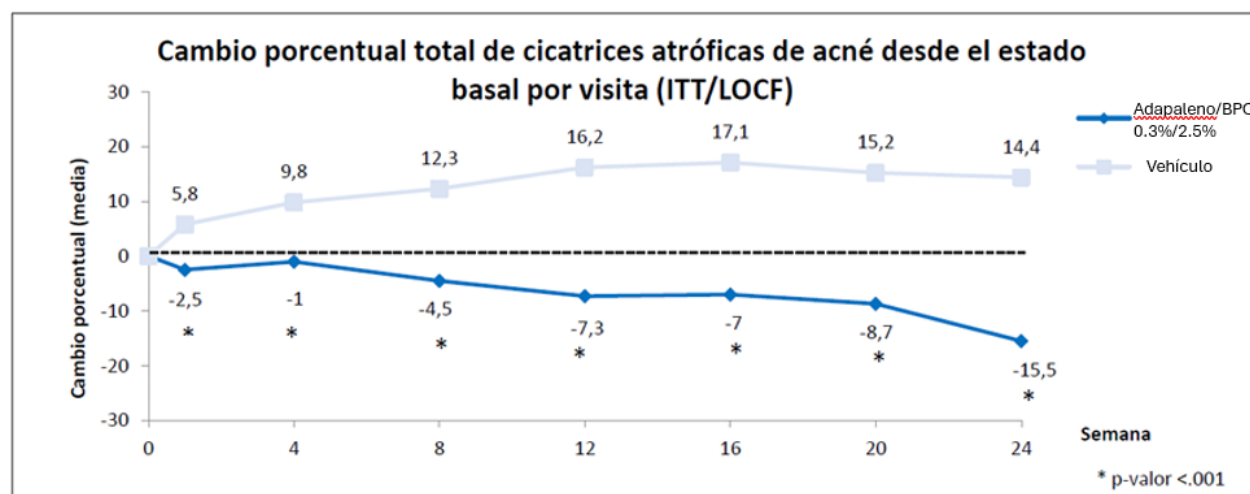
Tabla 4 Cicatrices del acné totales (ITT/LOCF)

Cicatrices de acné totales (ITT/LOCF)	Adapaleno+BPO 0,3%/2,5% gel	Vehículo gel	Diferencia de tratamiento	Resultado estadístico
Media $\pm$ DE	9,5 $\pm$ 5,5	13,3 $\pm$ 7,4	-3,7 $\pm$ 4,4	p<0,0001
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1, Q3)	(6,0; 12,0)	(8,0;19,0)	(-7,0; 0,0)	
(Mín, Máx)	(0; 27)	(0; 36)	(-16; 3)	

Adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel principalmente redujo cicatrices con un tamaño de 2-4 mm (media de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel= 9,0 $\pm$ 5,4; media del vehículo gel= 12,1 $\pm$ 7,0; media de la diferencia de tratamiento frente al vehículo= -3,1 $\pm$ 4,1), mientras que la reducción de las cicatrices de tamaño > 4 mm fue menor (media adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel= 0,6 $\pm$ 0,8; media del vehículo gel= 1,2 $\pm$ 1,9; media de la diferencia de tratamiento frente al vehículo= -0,6 $\pm$ 1,5).

La figura 1 muestra el cambio porcentual total de las cicatrices atróficas del acné por visita para el gel y el vehículo en las dos mitades de la cara, respectivamente.

Figura 1



*valor p nominal, no ajustado por comparaciones múltiples

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio clínico de farmacocinética con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel en 26 sujetos adultos y adolescentes (12 a 33 años) con acné vulgar grave. Los sujetos fueron tratados con una aplicación al día en todas las áreas potencialmente afectadas durante un periodo de 4 semanas con 2,3 g/día de media (rango: 1,6-3,1 g/día) de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel aplicado como una fina capa en la cara, hombros, parte alta del pecho y parte alta de la espalda. Después de 4 semanas de tratamiento, 16 sujetos (62%) tenían concentraciones de adapaleno en plasma cuantificables por encima del límite de cuantificación (LOQ de 0,1 ng/ml), con una C_{max} media de $0,16 \pm 0,08$ ng/ml y un AUC_{0-24h} media de $2,49 \pm 1,21$ ng.h/ml. El sujeto con mayor exposición tuvo unos valores de C_{max} y AUC_{0-24h} de 0,35 ng/ml y 6,41 ng.h/ml, respectivamente.

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ambos geles de adapaleno/peróxido de benzoilo (1 mg/g + 25 mg/g and 3 mg/g + 25 mg/g) han evidenciado que la absorción transdérmica de adapaleno no se ve afectada por el peróxido de benzoilo.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo es baja, cuando se aplica en 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) y 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, poliosorbato 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

90.297

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