

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel contém:

adapaleno 1 mg (0,1% m/m)

peróxido de benzoílo, hidratado, equivalente a 25 mg (2,5% m/m) de peróxido de benzoílo anidro

Excipientes com efeito conhecido: Propilenoglicol (E1520) 40 mg/g (4,00 % m/m) e 3 mg/g polissorbatos (0,3% m/m)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel opaco branco a amarelo muito pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é indicado no tratamento cutâneo da Acne vulgaris quando existem comedões, pápulas e pústulas (ver secção 5.1).

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel é indicado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 9 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O gel deve ser aplicado nas áreas afetadas com acne uma vez por dia, à noite, após limpeza da pele. Deve ser aplicada uma fina camada de gel, com as pontas dos dedos, evitando o contacto com os olhos e lábios (ver secção 4.4).

Caso surja irritação, o doente deve ser aconselhado a utilizar hidratantes não comedogénicos, a utilizar o medicamento menos vezes (por ex. em dias alternados), a suspender a sua aplicação temporariamente ou a interromper o tratamento.

A duração do tratamento deve ser definida pelo médico tendo por base a situação clínica do doente. Os primeiros sinais de melhoria clínica normalmente surgem após 1 a 4 semanas de tratamento.

A segurança e eficácia de adapaleno/peróxido de benzoílo não foram estudadas em crianças com idade inferior a 9 anos.

Modo de administração

Apenas para uso cutâneo.

Os doentes devem ser instruídos no sentido de lavarem as mãos após a aplicação do medicamento.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Mulheres a planear engravidar.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel não deve ser aplicado na pele lesionada (feridas ou escoriações), com eczema cutâneo ou queimaduras solares.

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel não deve entrar em contacto com os olhos, boca, narinas ou membranas mucosas. Em qualquer um destes casos, lavar de imediato com água morna.

Se ocorrer alguma reação que sugira sensibilidade a algum dos componentes da formulação, o uso de BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel deve ser suspenso.

Evitar a exposição excessiva à radiação solar e lâmpadas UV.

Evitar o contacto de BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel com qualquer material colorido incluindo cabelo ou tecidos com fibras coloridas, uma vez que os pode descolorar e branquear.

Este medicamento contém 40 mg de propilenoglicol (E1520) em cada grama que é equivalente a 4,00% (m/m) que pode causar irritação da pele.

Este medicamento contém polissorbatos, que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento pode conter até 2,5 mg de ácido benzoico por g de gel, como produto de degradação do peróxido de benzoílo. Ácido benzoico pode causar irritação local.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Da experiência anterior com o adapaleno e peróxido de benzoílo não há conhecimento de interações com outros medicamentos de aplicação tópica usados em simultâneo com o gel. Contudo, outros retinóides, peróxido de benzoílo ou fármacos com ação similar não devem ser administrados concomitantemente. É necessária precaução se forem utilizados cosméticos com ação descamativa, irritante ou desidratante, pois podem causar um efeito irritativo adicional com este medicamento.

A absorção de adapaleno através da pele humana é baixa (ver secção 5.2), pelo que qualquer interação com medicamentos sistémicos é pouco provável.

A penetração percutânea do peróxido de benzoílo é baixa e esta substância é completamente metabolizada em ácido benzóico que é rapidamente eliminado. Assim, é pouco provável que haja interação do ácido benzóico com medicamentos sistémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os retinóides administrados por via oral têm sido associados a anomalias congénitas. Quando utilizados de acordo com a informação de prescrição, normalmente assume-se que os retinóides administrados topicamente resultam numa exposição sistémica baixa devido à absorção dérmica mínima. Contudo, podem existir fatores individuais (por exemplo, barreira cutânea danificada, uso excessivo) que contribuam para um aumento da exposição sistémica.

Gravidez

Adapaleno/peróxido de benzoílo é contraindicado (ver secção 4.3) na gravidez ou em mulheres a planear engravidar.

A quantidade de dados sobre a utilização de adapaleno tópico em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais, após administração por via oral, demonstraram existir toxicidade reprodutiva quando a exposição sistémica foi elevada (ver secção 5.3).

A experiência clínica com aplicação tópica de adapaleno e peróxido de benzoílo durante a gravidez é limitada.

Caso o medicamento seja utilizado durante a gravidez ou caso a doente engravide enquanto estiver a tomar este medicamento, o tratamento deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos de passagem para o leite materno ou animal após aplicação cutânea de adapaleno e peróxido de benzoílo gel.

Não se esperam efeitos nos lactentes, uma vez que a exposição sistémica de mulheres que amamentam a qualquer das substâncias constituintes deste medicamento é negligenciável. BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel pode ser utilizado durante o aleitamento.

Quando este gel é usado durante o aleitamento, as mulheres devem evitar utilizar o medicamento na zona do peito para evitar o contacto com o lactente.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com adapaleno/peróxido de benzoílo gel em humanos.

Contudo, nos estudos reprodutivos realizados em ratos não foram encontrados efeitos do adapaleno ou do peróxido de benzoílo na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel pode causar os seguintes efeitos adversos no local de aplicação:

Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Frequência	Reação Adversa
Afeções oculares	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados existentes)*	Edema das pálpebras
Sistema imunitário	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados existentes)*	Reação anafilática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados existentes)*	Sensação de aperto na garganta, dispneia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Pele seca, dermatite irritativa de contacto, irritação na pele, sensação de queimadura, eritema, descamação da pele
	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)	Prurido, queimadura solar
	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados existentes)*	Dermatite alérgica de contacto, edema da face, dor na pele (sensação de picada), bolhas (vesículas), descoloração da pele (hiperpigmentação e hipopigmentação), urticária, queimadura no local de aplicação**

*Dados de vigilância pós-comercialização

** A maioria dos casos reportados como “queimadura no local de aplicação” são queimaduras superficiais, no entanto, foram reportados casos de queimaduras de segundo grau e queimaduras severas.

Se surgir irritação cutânea após aplicação de BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel, a intensidade é geralmente leve ou moderada, com sinais e sintomas de tolerabilidade local (eritema, secura, descamação, sensação de queimadura e dor na pele (picadas)) que atingem o limite máximo durante a primeira semana de tratamento, diminuindo posteriormente de forma espontânea.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel destina-se apenas a uso cutâneo, uma vez por dia.

No caso de ingestão acidental deverão ser tomadas medidas sintomáticas apropriadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 13.4.2.1 Medicamentos usados em afeções cutâneas. Medicamentos para tratamento da acne e da rosácea. Acne. De aplicação tópica. Código ATC: D10AD53

Mecanismo de Ação e Efeitos Farmacodinâmicos:

BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g gel combina duas substâncias ativas, que atuam através de mecanismos de ação diferentes, mas complementares.

- Adapaleno: O adapaleno é um derivado do ácido naftóico, quimicamente estável com atividade do tipo retinóide. Os estudos de perfil bioquímico e farmacológico demonstraram que o adapaleno atua na patologia da Acne vulgaris: é um potente modulador da diferenciação celular e queratinização e tem propriedades anti-inflamatórias. Quanto ao mecanismo de ação, o adapaleno liga-se a receptores nucleares específicos do ácido retinóico. Evidências recentes sugerem que o adapaleno tópico normaliza a diferenciação de células foliculares epiteliais, o que resulta numa diminuição na formação de microcomedões. O adapaleno inibe as respostas quimiotáticas (direcionadas) e quimiocinéticas (aleatórias) dos leucócitos polimorfonucleares humanos em modelos de ensaio in vitro; inibe também o metabolismo do ácido araquidônico e a formação de mediadores inflamatórios. Estudos in vitro demonstraram existir inibição dos fatores AP-1 e inibição da expressão de receptores 2 “toll-like”. Este perfil sugere que a componente inflamatória da acne mediada por células é reduzida pelo adapaleno.
- Peróxido de benzoílo: O peróxido de benzoílo demonstrou ter atividade antimicrobiana particularmente contra o *Cutibacterium acnes*, que está anormalmente presente nas unidades pilosebáceas afetadas com acne. O mecanismo de ação do peróxido de benzoílo é explicado pela sua elevada atividade lipofílica, possibilitando a sua penetração através da epiderme até às membranas celulares bacterianas e dos queratócitos das unidades pilosebáceas. O peróxido de benzoílo é reconhecido como um agente antibacteriano de largo espectro muito efetivo no tratamento da acne vulgaris. Foi demonstrado que o seu efeito bactericida se deve à formação de radicais livres que oxidam proteínas e outros componentes celulares essenciais da parede bacteriana. A concentração inibitória mínima de peróxido de benzoílo é bactericida e demonstrou efetividade nas estirpes de *C. acnes* sensíveis a antibiótico e resistentes a antibiótico. Adicionalmente, o peróxido de benzoílo demonstrou ter atividade esfoliativa e queratolítica.

Eficácia Clínica de adapaleno/peróxido de benzoílo em doentes com idade igual ou superior a 12 anos:

A segurança e eficácia de adapaleno/peróxido de benzoílo gel, aplicado uma vez por dia no tratamento da acne vulgaris, foram avaliadas durante 12 semanas em dois estudos multicêntricos, controlados, com desenho semelhante, que compararam adapaleno/peróxido de benzoílo gel com as suas substâncias ativas individuais, o adapaleno e o peróxido de benzoílo, e com o veículo gel nos doentes com acne. Um total de 2185 doentes foram envolvidos no Estudo 1 e Estudo 2. A distribuição dos doentes nos dois estudos foi de aproximadamente 49% homens e 51% mulheres, com idades iguais ou superiores a 12 anos (média de idades: 18,3 anos; intervalo de idades: 12-50 anos), apresentando 20 a 50 lesões inflamatórias e 30 a 100 lesões não inflamatórias no início dos estudos. Os doentes aplicaram os produtos na face e restantes áreas afetadas pela acne uma vez por dia à noite.

Os critérios de eficácia foram:

- Taxa de sucesso - percentagem de doentes avaliados como “Sem lesões” e “Quase sem lesões” na semana 12, tendo por base uma escala IGA (Investigator's Global Assessment).
- Variação e Percentagem de Variação em relação ao início do estudo, na semana 12, quanto a: Número de lesões inflamatórias, Número de lesões não inflamatórias, Número total de lesões.

Os resultados de eficácia para cada estudo são apresentados na Tabela 1 e os resultados combinados na Tabela 2. Adapaleno/peróxido de benzoílo gel demonstrou ser mais eficaz do que cada uma das suas substâncias ativas consideradas isoladamente e foi também mais eficaz do que o veículo gel, em ambos os estudos. Em geral, o efeito benéfico líquido (substâncias ativas menos veículo) de Adapaleno/peróxido de benzoílo gel foi melhor que o somatório dos benefícios líquidos obtidos com

os seus componentes individuais, o que indica uma potenciação das atividades terapêuticas destas substâncias quando usadas numa dose combinada fixa. As lesões inflamatórias melhoraram de modo consistente logo no início do tratamento (semana 1), em ambos os estudos. Verificou-se uma melhoria das lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados) entre a primeira e a quarta semana de tratamento. O benefício ao nível dos nódulos da acne não foi estabelecido.

Tabela 1 – Eficácia clínica em dois estudos comparativos

Estudo 1				
Estudo 1 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=149	Adapaleno N=148	BPO N=149	Veículo N=71
Sucesso (sem lesões, quase sem lesões)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Redução Mediana (% redução) em				
Nº de lesões inflamatórias	17 (62.8%)	13 (45.7%) p<0.001	13 (43.6%) p<0.001	11 (37.8%) p<0.001
Nº de lesões não inflamatórias	22 (51.2%)	17 (33.3%) p<0.001	16 (36.4%) p<0.001	14 (37.5%) p<0.001
Nº total de lesões	40 (51.0%)	29 (35.4%) p<0.001	27 (35.6%) p<0.001	26 (31.0%) p<0.001
Estudo 2				
Estudo 2 Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=415	Adapaleno N=420	BPO N=415	Veículo N=418
Sucesso (sem lesões, quase sem lesões)	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
Redução Mediana (% redução) em				
Nº de lesões inflamatórias	16 (62.1%)	14 (50.0%) p<0.001	16 (55.6%) p=0.068	10 (34.3%) p<0.001
Nº de lesões não inflamatórias	24 (53.8%)	22 (49.1%) p=0.048	20 (44.1%) p<0.001	14 (29.5%) p<0.001
Nº total de lesões	45 (56.3%)	39 (46.9%) p=0.002	38 (48.1%) p<0.001	24 (28.0%) p<0.001

Tabela 2 – Eficácia Clínica em estudos combinados comparativos

	Adapaleno+BPO N=564	Adapaleno N=568	BPO N=564	Veículo N=489
Sucesso (sem lesões, quase sem lesões)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Redução Mediana (% redução) em				
Nº de lesões inflamatórias	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0 (54.0)	10.0 (35.0)
Nº de lesões não inflamatórias	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Nº total de lesões	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Eficácia clínica de adapaleno/peróxido de benzoílo em crianças dos 9 aos 11 anos de idade

Durante um ensaio clínico pediátrico, 285 crianças com acne vulgaris, de idade compreendida entre os 9 e os 11 anos (53% dos indivíduos tinham 11 anos, 33% tinham 10 anos e 14% tinham 9 anos), com a classificação de 3 (moderado) na escala de IGA (Investigator's Global Assessment) e um mínimo de 20 mas não mais do que 100 lesões no total (Não inflamatórias e/ou Inflamatórias) na face (incluindo o nariz) no início do estudo, foram tratadas com adapaleno/peróxido de benzoílo gel uma vez por dia, durante 12 semanas.

O estudo conclui que os perfis de eficácia e de segurança de adapaleno/peróxido de benzoílo gel no tratamento da acne facial neste grupo etário mais jovem são consistentes com os resultados de outros estudos piloto que envolveram indivíduos com acne vulgaris com 12 anos de idade ou mais, mostrando uma eficácia significativa e uma tolerabilidade aceitável. Observou-se, de forma consistente, o efeito sustentado de adapaleno/peróxido de benzoílo gel desde o início do tratamento quando comparado com o observado para o veículo Gel, para todas as lesões (Inflamatórias, Não inflamatórias e Totais) desde a semana 1 até à semana 12.

Estudo 3		
Semana 12 LOCF; ITT	Adapaleno+BPO N=142	Veículo N=143
Sucesso (sem lesões, quase sem lesões)	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Redução Mediana (% redução) em		
Nº de lesões inflamatórias	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Nº de lesões não inflamatórias	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Nº total de lesões	26 (66.9%)	8 (18.4%)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de adapaleno/peróxido de benzoílo gel são similares às do perfil de farmacocinética do adapaleno 1 mg/g (0,1%) gel individualmente.

Num estudo clínico de farmacocinética, com a duração de 30 dias, realizado em doentes com acne aos quais foi aplicada a combinação fixa do gel ou o adapaleno 1 mg/g (0,1%) de formulação correspondente sob condições maximizadas (com aplicação de 2 g de gel por dia), não foi possível quantificar o adapaleno na maioria das amostras de plasma (limite de quantificação 0,1 ng/ml). Foram identificados baixos níveis de adapaleno (C_{max} entre 0,1 e 0,2 ng/ml) em duas amostras de sangue recolhidas de doentes tratados com adapaleno/peróxido de benzoílo gel e em três amostras de sangue recolhidas de doentes tratados com Adapaleno 1 mg/g (0,1%) gel. A mais alta concentração de adapaleno (AUC_{0-24h}) encontrada no grupo tratado com a combinação fixa foi de 1,99 ng.h/ml.

Estes resultados são comparáveis aos obtidos em estudos clínicos de farmacocinética prévios desenvolvidos com diferentes formulações de Adapaleno 1 mg/g (0,1%), onde a exposição sistémica ao adapaleno foi consistentemente baixa.

A penetração percutânea do peróxido de benzoílo é baixa; quando aplicado na pele é completamente convertido em ácido benzóico que é rapidamente eliminado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos, tendo por base os estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade dose-repetida, genotoxicidade, fototoxicidade ou carcinogenicidade, não revelaram qualquer risco especial para o ser humano.

Os estudos de toxicidade reprodutiva desenvolvidos com o adapaleno foram realizados pelas vias oral e dérmica em ratos e coelhos. Demonstrou-se a existência de efeito teratogénico após exposição sistémica de elevadas doses (doses orais mínimas de 25 mg/kg/dia). Para níveis de exposição menores (dose dérmica de 6mg/kg/dia), foram observadas alterações no número de costelas ou vértebras.

Os estudos animais realizados com adapaleno/peróxido de benzoílo gel incluem estudos de tolerância local e estudos dérmicos de toxicidade dose repetida realizados em ratos, cães e porquinhos-da-Índia durante um período de até 13 semanas. Estes estudos demonstraram irritação local e um potencial de sensibilização, tal como esperado para uma combinação contendo peróxido de benzoílo. A exposição sistêmica ao adapaleno após aplicação dérmica repetida da combinação fixa em animais é muito baixa, o que é consistente com os dados farmacocinéticos clínicos. O peróxido de benzoílo é rápida e completamente convertido em ácido benzóico na pele. O ácido benzóico, após absorção, é eliminado na urina, pelo que a exposição sistêmica é limitada.

A toxicidade reprodutiva do adapaleno na fertilidade foi testada, por via oral, em ratos.

Não existem reações adversas na capacidade reprodutiva ou fertilidade. A ninhada F1 sobreviveu, cresceu e desenvolveu-se até ao desmame e subsequente capacidade reprodutiva, após exposição oral ao adapaleno até 20mg/kg/dia.

Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, conduzido em grupos de ratos expostos a doses orais de peróxido de benzoílo até 1000mg/kg/dia (5ml/kg), demonstrou que o peróxido de benzoílo não induziu teratogenicidade ou efeitos na função reprodutiva em doses até 500mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol (E1520)
Glicerol
Sepineo P600
Poloxâmero 124
Edetato dissódico
Docusato sódico
Água purificada

Sepineo P600 é um excipiente coprocessado constituído por: copolímero de acrilamida e acriloldimetiltaurato de sódio (1:1), isohexadecano, polissorbato 80, oleato de sorbitano.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Após a primeira abertura: 6 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

Tubos de plástico HDPE/LLDPE brancos com uma cabeça HDPE branca, com um selo de alumínio destacável e fechados com uma tampa de rosca de polipropileno branca.
Tubo de 30g

Tubo de 45g
Tubo de 60g

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16, AVENUE PASTEUR
L-2310 LUXEMBURGO
LUXEMBURGO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5911565 – 1 tubo de 30 g, 1 mg/g + 25 mg/g, gel

N.º de registo: 5911607 – 1 tubo de 45 g, 1 mg/g + 25 mg/g, gel

N.º de registo: 5911557 – 1 tubo de 60 g, 1 mg/g + 25 mg/g, gel

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 julho 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2025