

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel contém:

adapaleno 3 mg (0,3% 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, múltiplas pápulas e pústulas (ver secções 4.2 e 5.1).

BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Gel deve ser aplicado nas áreas da face e tronco afetadas com acne uma vez por dia, à noite, na pele limpa e seca.

A duração do tratamento deve ser definida pelo médico tendo por base a situação clínica e a resposta do doente ao tratamento. Os primeiros sinais de melhoria clínica normalmente surgem após 1 a 4 semanas de tratamento. Caso não sejam observadas melhorias clínicas após 4 a 8 semanas de tratamento, deve reavaliar-se o benefício da continuação do mesmo.

Está disponível uma dosagem inferior deste gel (BENZOPALEN 1 mg/g + 25 mg/g), a qual deve ser considerada em doentes com acne vulgaris moderada (ver secção 5.1).

Quando a totalidade da face apresenta múltiplas pápulas e pústulas, foi observado um aumento do benefício clínico nos doentes tratados com adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel comparativamente com a terapêutica de referência (adapaleno/peróxido de benzoílo 1 mg/g + 25

mg/g). O médico pode optar entre uma ou outra concentração tendo por base a situação clínica do doente e gravidade da acne.

Populações Especiais

População idosa

A segurança e eficácia de adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel em doentes geriátricos com idade igual ou superior a 65 anos não foram ainda estabelecidas.

Compromisso renal e hepático

Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso renal e hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia deste medicamento não foram estudadas em crianças com idade inferior a 12 anos.

Modo de administração

Apenas para uso cutâneo.

Aplicar uma camada fina de gel nas áreas afetadas da face e/ou tronco uma vez por dia, após lavagem. Utilizar uma pequena quantidade de gel do tamanho de uma ervilha em cada área da face (ex. testa, queixo, cada bochecha), evitando o contacto com os olhos e lábios. (ver secção 4.4).

Os doentes devem lavar cuidadosamente as mãos após a utilização do medicamento.

Após a secagem do gel podem ser aplicados produtos cosméticos.

Se ocorrer irritação, o doente deve ser aconselhado a utilizar um creme hidratante não comedogénico conforme necessário, reduzir a frequência de aplicação do medicamento (ex. em dias alternados), suspender temporariamente, ou suspender completamente a sua utilização.

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

BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel não deve entrar em contacto com os olhos, lábios, boca, narinas ou outras membranas mucosas. Se o medicamento entrar em contacto com os olhos, lavar imediatamente com água morna.

Se ocorrer alguma reação que sugira sensibilidade a algum dos componentes da formulação, a utilização este medicamento deve ser suspenso.

Evitar a exposição excessiva à radiação solar e lâmpadas UV.

Evitar o contacto de BENZOPALEN 3 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.

A eficácia e segurança de adapaleno/peróxido de benzoílo não foi estudada em doentes com acne nodular grave e em doentes com acne nódulo cística profunda. Uma vez que os doentes com acne nodular/ nódulo cística apresentam um risco aumentado de desenvolverem cicatrizes permanentes,

resultantes das lesões da acne, a utilização deste gel nestes doentes não é recomendada devido ao risco de resposta terapêutica insuficiente.

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 este 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 do adapaleno através da pele humana é baixa (ver secção 5.2), logo 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, revelaram toxicidade reprodutiva para elevados níveis de exposição sistémica. (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 utilizar 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/peróxido de benzoílo gel. Os dados de farmacocinética disponíveis revelam excreção de adapaleno no leite após administração oral ou intravenosa de adapaleno em ratos.

Não pode ser excluído o risco para o lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Quando BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel é usado durante a amamentação, 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

Os efeitos de BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

É esperado que aproximadamente 10% dos doentes apresentem reações adversas cutâneas.

As reações adversas normalmente associadas ao tratamento com BENZOPALEN 3 mg/g + 25 mg/g gel incluem reações no local de aplicação ligeiras a moderadas, como irritação na pele, principalmente caracterizada por descamação, secura, eritema e queimadura/picada. É recomendada a utilização de um hidratante, temporariamente reduzir a frequência de aplicação para dias alternados, ou temporariamente suspender a sua aplicação até que seja possível retomar a aplicação diária.

Normalmente, estas reações ocorrem no início do tratamento, e tendem gradualmente a diminuir com o passar do tempo.

Listagem (em forma de tabela) de reações adversas

As reações adversas são classificadas por Classe de sistemas de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) e foram notificadas em estudos clínicos de fase 3 controlados por veículo, com adapaleno/peróxido de benzoílo gel (ver Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções oculares	Pouco frequentes	Eritema das pálpebras
	Desconhecida*	Edema das pálpebras
Sistema imunitário	Desconhecida*	Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Parestesia (sensação de formigueiro no local de aplicação)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida*	Sensação de aperto na garganta, dispneia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Dermatite atópica, eczema, sensação de queimadura, irritação na pele, eritema, descamação da pele
	Pouco frequentes	Pele seca, prurido, erupção cutânea.
	Desconhecida*	Dermatite alérgica de contacto, edema da face, dor na pele (sensação de picada), bolhas (vesículas), descoloração da pele (hiperpigmentação ou hipopigmentação), urticária, queimadura no local de aplicação**

*Reações adversas notificadas pós-comercialização, desde o lançamento global do adapaleno/peróxido de benzoílo 1 mg/g + 25 mg/g gel, provenientes de uma população de tamanho desconhecido.

** 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.

As reações adversas cutâneas são mais frequentes com adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel do que com o gel de menor concentração (adapaleno/peróxido de benzoílo 1 mg/g + 25 mg/g), quando comparados com o veículo.

No estudo pivotal (ver secção 5.1), 9.2% dos doentes do grupo que foi tratado com adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel apresentaram reações adversas cutâneas, 3.7% dos doentes do grupo tratado com adapaleno/peróxido de benzoílo gel, apresentaram reações adversas cutâneas comparativamente com o grupo que recebeu o veículo em gel (2.9%).

Adicionalmente, outras reações adversas foram notificadas com adapaleno/peróxido de benzoílo 1 mg/g + 25 mg/g gel (a combinação fixa de adapaleno e peróxido de benzoílo anteriormente aprovada):

- Ensaios clínicos: Outras reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com adapaleno/peróxido de benzoílo gel foram dermatite irritativa de contacto (frequente) e queimadura solar (pouco frequente).

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 3 mg/g + 25 mg/g gel destina-se apenas ao uso cutâneo, uma aplicação por dia. A aplicação excessiva de este gel pode resultar em irritação severa na pele. Nesta situação, a sua utilização deve ser suspensa e aguardar até a pele recuperar.

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 3 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. As evidências atuais 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 do ser humano nos modelos de ensaio in vitro; inibe também o metabolismo do ácido araquidônico para 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 atividade exfoliante e queratolítica.

Eficácia e segurança clínicas

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 num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado que comparou o adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel com o veículo gel em 503 doentes com acne. Neste estudo, 217 doentes foram tratados com adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel, 217 doentes com adapaleno 1 mg/g + peróxido de benzoílo 25 mg/g gel e 69 doentes com o veículo gel.

Os critérios de eficácia foram:

- Taxa de sucesso, definida como a percentagem de doentes avaliados como “sem lesões” ou “quase sem lesões” na semana 12 com pelo menos dois graus de melhoria tendo por base a Avaliação Global do Investigador (Investigator’s Global Assessment ou IGA). Uma classificação IGA “sem lesões” corresponde a uma pele sem lesões inflamatórias ou não-inflamatórias. Uma classificação IGA “quase sem lesões” corresponde a poucos comedões dispersos e a poucas e pequenas pápulas.
- Variação média absoluta desde o início do estudo na semana 12 em ambas as contagens das lesões inflamatórias e das lesões não inflamatórias.

No início do estudo, 50% dos doentes envolvidos no estudo apresentavam acne classificada como “moderada” (IGA=3) e 50% apresentavam acne com a classificação de “grave” (IGA=4). Na totalidade da população em estudo, eram permitidos até 2 nódulos. Na contagem das lesões, os doentes apresentavam uma média total de 98 lesões (intervalo: 51-226), das quais a média de lesões inflamatórias era 38 (intervalo: 20-99) e a média de lesões não inflamatórias era 60 (intervalo: 30-149). O intervalo de idades dos doentes situou-se entre 12 e 57 anos (idade média: 19.6 anos), com 273 (54.3%) dos doentes com idades compreendidas entre 12 e 17 anos. Foram envolvidos no estudo um número similar de homens (47,7%) e mulheres (52,3%).

Neste estudo principal, 55,2% dos doentes com classificação “grave” apresentavam acne no tronco. Os doentes efetuaram o tratamento na face e restantes áreas do tronco afetadas com acne, conforme necessário, uma vez por dia, à noite.

Foram realizadas análises estatísticas para comparar e interpretar os resultados do estudo, passo a passo:

- adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel versus veículo gel na população de doentes com acne moderada ou grave (IGA=3 e IGA=4).
- adapaleno/peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel versus veículo gel no subgrupo de doentes com acne grave (IGA=4).

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2 para as populações com acne moderada e grave.

Tabela 2: Eficácia clínica na totalidade da população: doentes com acne vulgaris moderada e grave na semana 12 (IGA=3 e IGA =4, IM, ITT da população)

Paramêtros de Eficácia	Adapaleno+PBO 3 mg/g +25 mg/g N=217	Adapaleno+PBO 1 mg/g +25 mg/g N=217 ^a	Veículo Gel N=69
Taxa de Sucesso (melhoria mínima de 2 graus e IGA “sem lesões” ou “quase sem lesões”)	33.7% ^b	27.3%	11.0%
Variação do número de lesões inflamatórias, redução média absoluta (percentagem)	27.8 ^b (68.7%)	26.5 (69.3%)	13.2 (39.2%)
Variação do número de lesões não inflamatórias, redução média absoluta (percentagem)	40.5 ^b (68.3%)	40.0 (68.0%)	19.7 (37.4%)

IM = Imputação Múltipla; ITT= Intenção de tratar

a) Este estudo não foi desenhado ou desenvolvido para comparar de forma formal a eficácia de adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel com a dosagem mais baixa de adapaleno 1 mg/g / peróxido de benzoílo 25 mg/g gel, nem para comparar a dosagem mais baixa de adapaleno 1 mg/g / peróxido de benzoílo 25 mg/g gel com o Veículo Gel.

b) p<0,001 vs Veículo

Os resultados da análise primária de eficácia na população de doentes com acne grave são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Eficácia clínica nos doentes com acne vulgaris grave (IGA=4, IM, ITT da população)

Paramêtros de Eficácia	Adapaleno+PBO 3 mg/g +25 mg/g N=106	Adapaleno+PBO 1 mg/g +25 mg/g N=112^a	Veículo Gel N=34
Taxa de Sucesso (melhoria mínima de 2 graus e IGA “sem lesões” ou “quase sem lesões”)	31.9% ^a	20.5%	11.8%
Variação do número de lesões inflamatórias, redução média absoluta (percentagem)	37.3 ^b (74.4%)	30.2 (68%)	14.3 (33.0%)
Variação do número de lesões não inflamatórias, redução média absoluta (percentagem)	46.3 ^b (72.1%)	43.9 (68.4%)	17.8 (30.8%)

IM = Imputação Múltipla; ITT= Intenção de tratar

^a p=0,029 vs Veículo

^b p<0,001 vs Veículo

O adapaleno 1 mg/g / peróxido de benzoílo 25 mg/g gel foi incluído neste estudo como tratamento de referência. Em doentes com acne “moderada” (IGA=3), adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel não demonstrou vantagem na eficácia comparativamente ao tratamento de referência. Na análise dos doentes com acne “grave” (IGA= 4), adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel obteve maior eficácia em relação ao veículo, com uma diferença no tratamento de 20,1% (31,9% vs 11,8%; IC 95%: (6,0%; 34,2%); p=0,029), enquanto o mesmo não se verificou para o tratamento de referência (diferença no tratamento versus veículo de 8,8%).

O efeito de adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel na formação de cicatrizes de acne foi avaliado no estudo OSCAR. Este estudo clínico multicêntrico aleatorizado, cego para o investigador, controlado por veículo gel, utilizando comparação intraindividual (metade da face direita vs metade da face esquerda) avaliou um grupo de doentes do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 16 e 35 anos (n=67) com acne vulgaris facial moderada a grave e com um número médio de 40 lesões de acne (18 lesões inflamatórias, 22 lesões não inflamatórias) em cada lado da face. A grande maioria dos doentes apresentava uma gravidade da acne “moderada” (93%). Ambos os lados da face apresentavam um bom equilíbrio em relação à distribuição das lesões da acne e a gravidade de cicatrizes de acne era de 12 cicatrizes em cada lado da face, sendo que a maioria apresentava 2-4 mm de tamanho. A maioria dos doentes apresentava uma gravidade das cicatrizes “ligeira” (63%) e cerca de 30% apresentava uma gravidade “moderada”.

Neste estudo, foram incluídos doentes do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 16 e 35 anos inclusive e com fototipo de pele de I a IV, de acordo com a escala de Fitzpatrick.

A população avaliada era maioritariamente do sexo feminino (65,7%), e em relação à raça, a maioria dos doentes era da raça caucasiana (86,6%), sendo os restantes da raça asiática (13,4%). A etnia não foi registada. Os fototipos de pele mais frequentes foram II (47,8%) e III (34,3%) e os restantes IV (13,4%) e I (4,5%).

Todos os doentes elegíveis foram aleatorizados, tendo sido aplicado adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g numa metade da face e veículo gel na outra metade, uma vez por dia à noite, durante 24 semanas. O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi a contagem das cicatrizes atróficas de acne em cada metade da face na semana 24.

A análise do parâmetro primário de avaliação de eficácia demonstrou que a terapêutica medicamentosa reduziu o número total das cicatrizes de acne (ver Tabela 4)

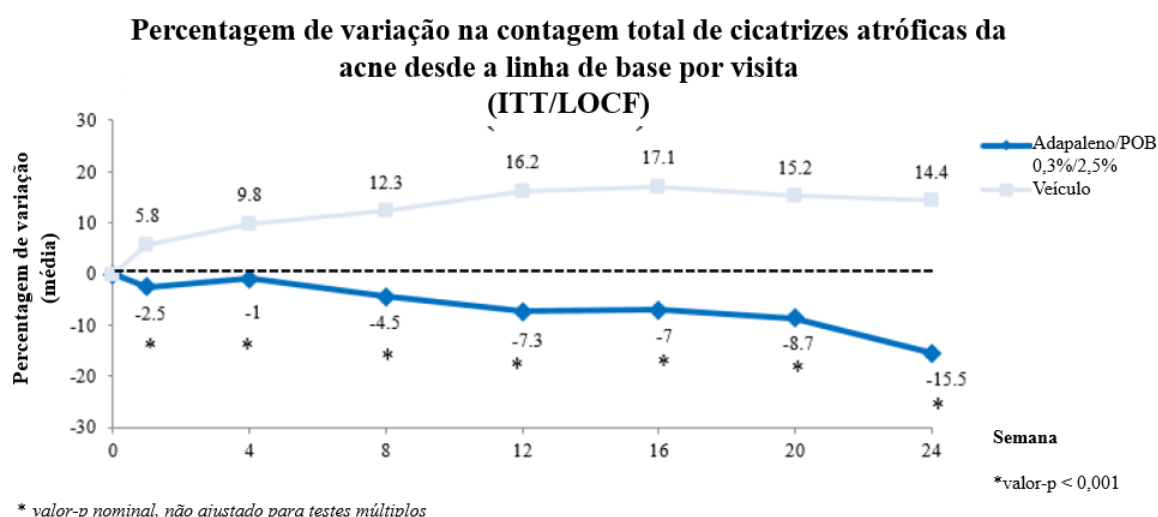
Tabela 4: Total de cicatrizes de acne (ITT/LOCF)

Total de cicatrizes de acne (ITT/LOCF)	Adapaleno+PBO 0.3%/2.5% gel	Veículo gel	Diferença do tratamento	Resultado estatístico
Média ± DP	9.5 ± 5.5	13.3 ± 7.4	-3.7 ± 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)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel reduziu principalmente as cicatrizes de tamanho 2-4 mm (média de adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel: 9.0 ± 5.4 ; média do veículo gel: 12.1 ± 7.0 ; média da diferença do tratamento vs veículo: -3.1 ± 4.1), enquanto a redução das cicatrizes de >4 mm foi menor (média de adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel: 0.6 ± 0.8 ; média do veículo gel: 1.2 ± 1.9 ; média da diferença do tratamento vs veículo -0.6 ± 1.5).

A Figura 1 mostra a percentagem de variação do total de cicatrizes atróficas por visita para cada metade da face tratada com este gel e com o veículo gel, respetivamente.

Figura 1



5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Foi realizado um estudo de farmacocinética com adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel em 26 doentes adultos e adolescentes (idades entre 12 e 33 anos) com acne vulgaris grave. Os doentes foram tratados com uma aplicação diária de adapaleno/ peróxido de benzoílo 3 mg/g + 25 mg/g gel, em todas as áreas potencialmente afetadas durante um período de 4 semanas, em média com 2,3 gramas/dia (intervalo: 1,6 - 3,1 gramas/dia), aplicado em camada fina na face, ombros, zona superior do peito e das costas. Após 4 semanas de tratamento, 16 doentes (62%) apresentaram uma concentração quantificável de adapaleno no plasma acima do limite de quantificação (LQ de 0,1 ng/mL), com um valor médio de C_{max} de 0.16 ± 0.08 ng/mL e um valor médio de AUC_{0-24h} de 2.49 ± 1.21 ng.h/mL. O doente mais exposto apresentou um valor de C_{max} e de AUC_{0-24h} de adapaleno de 0,35 ng/mL e 6,41 ng.h/mL, respetivamente.

Estudos de farmacocinética realizados com adapaleno/peróxido de benzoílo geles (1 mg/g+25 mg/g e 3 mg/g + 25 mg/g) mostraram que a absorção transdérmica de adapaleno não é afetada pelo peróxido de benzoílo.

A penetração percutânea de 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 não revelam riscos especiais para o ser humano, tendo por base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, fototoxicidade ou carcinogenicidade.

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/ou 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 sistémica 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 sistémica é limitada.

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

Não existem reações adversas na capacidade reprodutiva e 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.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que o adapaleno apresenta potencial para ser muito persistente e tóxico para o ambiente (ver secção 6.6).

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que o adapaleno pode apresentar um risco para o meio aquático.

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

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 15g

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: 5911615 – 1 tubo de 15 g, 3 mg/g + 25 mg/g, gel

N.º de registo: 5911656 – 1 tubo de 30 g, 3 mg/g + 25 mg/g, gel

N.º de registo: 5911631 – 1 tubo de 45 g, 3 mg/g + 25 mg/g, gel

N.º de registo: 5911649 – 1 tubo de 60 g, 3 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