

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dipalen® 1 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1 mg Adapalen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 40 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes, halbdurchsichtiges Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur äußerlichen Anwendung bei Akne vulgaris im Gesichtsbereich, wenn Komedonen überwiegen sowie Papeln und Pusteln vorhanden sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dipalen wird einmal täglich nach der Reinigung der Haut am besten vor dem Zubettgehen dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen.

Vor dem Auftragen von Dipalen ist die Haut zu reinigen und gründlich abzutrocknen.

Das Gel ist mit den Fingerspitzen dünn auf die betroffenen Hautpartien aufzutragen.

Dipalen ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt.

Die klinische Besserung wird in einem Zeitraum von 4 bis 8 Wochen sichtbar und setzt sich während der weiteren Behandlung fort. Ausreichende klinische Erfahrungen liegen bis zu 12 Wochen Behandlungsdauer vor.

Die Behandlungsdauer wird vom Arzt in Abhängigkeit vom Krankheitsbild festgelegt.

Bei Patienten, bei denen eine Therapie kurzfristig unterbrochen bzw. die Anwendungshäufigkeit verringert wurde, sollte dann mit der Therapie wieder begonnen bzw. die Applikationsfrequenz wieder erhöht werden, wenn die Gründe für die vorgenannten Maßnahmen entfallen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adapalen bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Gel ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt.

Beim Auftreten von Hautreaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Formulierung hindeuten, sollte die Anwendung beendet werden. Beim Auftreten von Hautreizungen sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel seltener anzuwenden, die Anwendung vorübergehend bis zum Abklingen der Symptome zu unterbrechen oder vollständig zu beenden. Die ursprüngliche Anwendungs frequenz bzw. Behandlung kann fortgesetzt werden wenn die Behandlung für den Patienten als tolerierbar erachtet wird.

Dipalen darf nicht mit Augen, Mund, Nasenwinkel, Schleimhäuten oder offenen Wunden in Kontakt kommen. Bei Augenkontakt müssen die Augen unverzüglich mit warmem Wasser ausgespült werden. Dipalen darf nicht auf geschädigte Haut, z.B. Verletzungen (Schnittverletzungen oder Abschürfungen), bei Sonnenbrand, Dermatitis oder bei ekzematösen Hautläsionen, aufgetragen werden. Dipalen soll nicht angewendet werden bei schweren Verlaufsformen der Akne vulgaris und sekundären Akneformen, wie z.B. Chlorakne, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit hierbei nicht untersucht wurden.

Patienten sollten informiert werden, dass eine mehr als zweimalige tägliche Anwendung nicht den therapeutischen Erfolg verbessert, sondern eine Rötung und Schuppung der Haut verstärken kann. Diese Symptome sind reversibel.

Die Exposition gegenüber Sonnenstrahlung und künstlicher UV-Strahlung, einschließlich Sonnenlampen, sollte während der Anwendung von Adapalen minimiert werden. Die Verwendung von Sonnenschutzprodukten und schützender Kleidung über der behandelten Fläche wird empfohlen, wenn die Exposition nicht vermieden werden kann.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Dipalen und kosmetischer Haarentfernung (Wachsen) kann es in sehr seltenen Fällen zu Hautläsionen kommen. Diese Art der kosmetischen Haarentfernung sollte daher unter Therapie mit Dipalen vermieden werden.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die systemische Absorption von Adapalen nach Anwendung auf der Haut ist gering. Daher ist eine Wechselwirkung mit systemisch verabreichten Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Adapalen ist chemisch stabil und unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Licht.

Arzneimittel zur kutanen Aknebehandlung wie Erythromycin (bis zu 4%) oder Clindamycinphosphat Lösungen (1% als Base) oder Benzoylperoxid Gele auf Wasserbasis (bis zu 10%) können morgens verwendet werden, wenn Dipalen abends angewandt wird, da kein gegenseitiger Abbau erfolgt oder kumulatives Irritationspotential entsteht. Jedoch sollten andere Retinoide oder Arzneimittel mit ähnlichem Wirkungsmechanismus nicht zusammen mit Dipalen angewendet werden.

Dipalen kann zu milden lokalen Reizungen führen, so dass bei der gleichzeitigen Anwendung von Peelingprodukten, abrasiven Reinigern, stark austrocknenden Mitteln, adstringierenden oder irritierenden Produkten (aromatische oder alkoholische Mittel) möglicherweise zusätzliche irritierende Effekte ausgelöst werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die orale Anwendung von Retinoide verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird bei topisch verabreichten Retinoiden generell angenommen, dass es aufgrund minimaler dermaler Absorption zu einer niedrigen systemischen Exposition kommt. Es kann jedoch individuelle Faktoren geben (z.B. verletzte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch), die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können.

Schwangerschaft

Dipalen ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittel schwanger, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Nach oraler Gabe wurde in tierexperimentellen Studien eine Reproduktionstoxizität bei hoher systemischer Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die klinische Erfahrung mit der lokalen Anwendung von Adapalen in der Schwangerschaft ist begrenzt, die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch nicht auf schädliche Auswirkungen einer Exposition in der Frühschwangerschaft bzw. auf die Gesundheit des Fötus hin.

Da nur in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung stehen und die Möglichkeit einer geringfügigen Aufnahme von Adapalen über die Haut besteht, sollte Adapalen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zum Übergang in die Muttermilch nach kutaner Anwendung von Adapalen bei Mensch und Tier durchgeführt.

Auswirkungen auf den gestillten Säugling sind nicht zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber Adapalen vernachlässigbar gering ist. Adapalen kann in der Stillzeit angewendet werden. Um eine Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, ist eine Applikation von Adapalen auf der Brust in der Stillzeit zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adapalen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	Häufig (≥1 / 100, <1 / 10)	Gelegentlich (≥1 / 1.000, <1 / 100)	Selten (≥1 / 10.000, <1 / 1000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügba- ren Daten nicht abschätz- bar)*
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Trockene Haut, Reizzungen der Haut, Brennendes Gefühl der Haut, Erythem	Kontaktdermatitis, Hautbeschwerden, Sonnenbrand, Juckreiz, Abschuppung der Haut, Akne	Hautschmerzen, Hautschwellung	Hypopigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle
Augenerkrankungen			Reizung des Augenlids, Erythem des Augenlids, Augenlidpruritus, Schwellung des Augenlids	

* Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen

In den meisten Fällen handelte es sich bei „Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle“ um oberflächliche verbrennungsähnliche Reaktionen; es wurden jedoch auch Fälle mit verbrennungsähnlichen Reaktionen zweiten Grades beschrieben.

Bei mittelstarken lokalen Nebenwirkungen kann die Anwendungshäufigkeit von Dipalen 2 Wochen lang auf jeden zweiten Tag reduziert werden. Gegebenenfalls sollte Dipalen bis zum Abklingen der Symptome auch vorübergehend abgesetzt werden.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dipalen ist nur für die Anwendung auf der Haut bestimmt und darf nicht eingenommen werden. Eine mehrmals tägliche Anwendung verbessert nicht den therapeutischen Erfolg, sondern kann eine ausgeprägte Rötung, Schuppung oder Beschwerden der Haut bewirken.

Bei versehentlichem Kontakt der Augen mit Dipalen sollten diese mit lauwarmem Wasser gespült werden.

Die akute orale Toxizität von Dipalen liegt bei Mäusen und Ratten nach oraler Gabe über 10 g/kg Körpergewicht. Jedoch sollte, außer die unabsichtlich eingenommene Menge ist gering, eine Magenentleerung von einem Arzt vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur topischen Anwendung, Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne
ATC-Code: D10AD03

Adapalen ist eine wirksame, chemisch stabile, retinoidähnliche Substanz mit zusätzlichen antientzündlichen Eigenschaften. Wie Tretinoin lagert es sich an spezielle Zellkern-Rezeptoren an, im Unterschied zu jenem jedoch nicht an zelluläre Rezeptorenproteine, die sich außerhalb des Zellkerns befinden.

Adapalen wirkt nach topischer Applikation in einem experimentellen Akne-Tiermodell (Rhino-Mouse) komedolytisch. Die Rhino-Mouse ist durch das zahlreiche Auftreten komedoähnlicher Strukturen in der Haut charakterisiert.

Adapalen beeinflusst ebenfalls eine abnormale epidermale Differenzierung und Keratinisierung; beide spielen in der Pathogenese der Akne eine wesentliche Rolle. Der vermutete Wirkmechanismus von Adapalen ist die Normalisierung der Differenzierung der follikulären Epithelzellen, wodurch die Bildung von Mikrokomedonen verhindert wird.

Adapalen wirkt in Standard-Entzündungsmodellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (Arachidonsäure-induziertes Ohrödem/Maus; Crotonöl-induziertes Ohrödem/Ratte) stärker antientzündlich als Referenzretinoide (Tretinoin, Isotretinoin, Etretinat). Die Wirkungsweise besteht in einer Hemmung der zielgerichteten (chemotaktischen) und der ungezielten (chemokinetischen) Antwort humarer polymorpdkerniger Leukozyten auf entzündliche, chemische Stimuli sowie in der Hemmung des Lipoxygenasemetabolismus der Arachidonsäure mit der Bildung von Entzündungsmediatoren.

Adapalen unterscheidet sich pharmakologisch von den meisten nichtsteroidalen Entzündungshemmern (wie z.B. Naproxen) und auch von Tretinoin, die in den Entzündungsmodellen entweder unwirksam oder nur schwach wirksam sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Applikation einer Creme-Formulierung oder eines anderen ähnlichen wässrigen Gels mit 0,1 % Adapalen ist die systemische Adapalen-Absorption über die Haut beim Menschen gering. In klinischen Studien blieben die Plasmaspiegel nach Mehrfachapplikation unterhalb der Nachweisgrenze von > 0,15 ng/ml. Geringe Mengen (maximal 0,06% der applizierten Menge) fanden sich im Harn bzw. Stuhl.

Die Hauptmetabolisierungsschritte sind vornehmlich O-Demethylierung, Hydroxylierung und Konjugation. Adapalen wird hauptsächlich durch die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hohe orale Dosen von Adapalen führen nicht zu neurologischen, kardiovaskulären oder respiratorischen Beeinträchtigungen.

Adapalen ist nicht mutagen. Studien mit Adapalen wurden über die gesamte Lebenszeit an Mäusen kutan in der Dosierung von 0,4, 1,3 und 4,0 mg/kg/Tag und an Ratten oral in der Dosierung von 0,15, 0,5 und 1,5 mg/kg/Tag durchgeführt. Die einzige signifikante Auffälligkeit war ein statistisch signifikanter Anstieg des benignen Phäochromozytoms des Nebennierenmarks bei männlichen Ratten. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Veränderung bei der kutanen Anwendung von Adapalen von Relevanz ist.

Es wurden keine teratogenen Effekte bei Ratten festgestellt, die Adapalen oral in Dosen von 0,15 bis 5,0 mg/kg/Tag erhielten, welche der bis zu 120-fachen Dosis der maximalen täglichen topischen Dosis am Menschen entsprechen. Kutane Teratogenitätsstu-

dien an Ratten und Kaninchen in Dosen von 0,6, 2,0 und 6,0 mg/kg/Tag, welche der bis zu 150-fache Dosis der maximalen täglichen topischen Dosis am Menschen entsprechen, zeigten keine Fetotoxizität und nur einen minimalen Anstieg an zusätzlichen Rippen bei Ratten.

Ein phototoxisches bzw. photoallergisches Potenzial ließ sich weder im validierten Tierversuch noch in speziellen klinischen Studien für Adapalen nachweisen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980,
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.),
Natriumedetat (Ph. Eur.),
Natriumhydroxid,
Phenoxyethanol (Ph. Eur.),
Poloxamer 182,
Propylenglycol,
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre. Das Gel ist nach erstmaligem Gebrauch 6 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

25 g und 50 g Gel in Aluminiumtuben mit Membran und Kunststoffverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNRUMMER

92469.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.09.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.05.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig