

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benzopalen 1 mg/g + 25 mg/g Gel

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält:

Adapalen 1 mg (0,1 % w/w)

Wasserhaltiges Benzoylperoxid, entsprechend 25 mg (2,5 % w/w) Benzoylperoxid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Propylenglycol (E 1520) 40 mg/g (4,0 % w/w) und 3 mg/g Polysorbate (0,3 % w/w).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Homogenes, opakes, weißes bis blassgelbes Gel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur topischen Behandlung der Akne vulgaris bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln (siehe Abschnitt 5.1).

Benzopalen ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 9 Jahren indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Gel sollte einmal täglich abends auf die saubere und trockene Haut aller von Akne betroffenen Hautbereiche aufgetragen werden. Das Gel wird mit den Fingerspitzen als dünner Film aufgetragen, wobei ein Kontakt mit Augen und Lippen zu vermeiden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten von Hautreizungen sollte der Patient angewiesen werden, nicht-komedogene feuchtigkeitsspendende Produkte aufzutragen, das Arzneimittel seltener (z. B. alle zwei Tage) anzuwenden, die Anwendung vorübergehend zu unterbrechen oder vollständig zu beenden.

Die Behandlungsdauer wird auf Grundlage des klinischen Gesamtzustands vom Arzt festgelegt. Die ersten Anzeichen einer klinischen Besserung treten in der Regel nach 1 bis 4 Behandlungswochen ein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adapalen/Benzoylperoxid wurden bei Kindern unter 9 Jahren nicht untersucht.

#### Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihre Hände nach dem Auftragen des Arzneimittels zu waschen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen (siehe Abschnitt 4.6)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benzopalen darf nicht auf geschädigte Haut, weder auf verletzte (Schnittverletzungen oder Abschürfungen) noch auf sonnenverbrannte oder ekzematöse Haut, aufgetragen werden.

Benzopalen darf nicht mit Augen, Mund, Nasenlöchern oder Schleimhäuten in Kontakt kommen. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen müssen die Augen unverzüglich mit warmem Wasser ausgespült werden.

Beim Auftreten von Hautreaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Formulierung hindeuten, sollte die Anwendung von diesem Arzneimittel beendet werden.

Eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung sollte vermieden werden.

Benzopalen sollte nicht in Kontakt mit gefärbten Materialien einschließlich gefärbten Haaren und gefärbten Geweben kommen, da es hierdurch zum Ausbleichen und zu Verfärbungen kommen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 40 mg Propylenglycol (E 1520) pro Gramm Gel, entsprechend 4,00 % w/w, was Hautreizungen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbate, die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 2,5 mg Benzoessäure pro g Gel, als Abbauprodukt des Benzoylperoxids. Benzoessäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Auf der Basis der bisherigen Erfahrungen mit Adapalen und Benzoylperoxid sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt, die gleichzeitig mit dem Gel auf der Haut angewendet werden könnten. Dennoch sollten andere Retinoide oder Benzoylperoxid oder Arzneimittel mit ähnlichem Wirkmechanismus nicht gleichzeitig angewendet werden. Bei der Anwendung von Kosmetika mit abrasiven, hautreizenden oder austrocknenden Wirkungen ist Vorsicht geboten, da diese in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu additiven hautreizenden Wirkungen führen können.

Die Resorption von Adapalen über die menschliche Haut ist gering (siehe Abschnitt 5.2). Daher sind Wechselwirkungen mit systemisch wirkenden Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Die perkutane Penetration von Benzoylperoxid ist gering und der Wirkstoff wird in der Haut vollständig in Benzoessäure umgewandelt, die rasch eliminiert wird. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Benzoessäure und systemisch wirkenden Arzneimitteln unwahrscheinlich.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die orale Anwendung von Retinoiden 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

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

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der topischen Anwendung von Adapalen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben nach oraler Gabe eine Reproduktionstoxizität bei hoher systemischer Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die klinischen Erfahrungen mit der lokalen Anwendung von Adapalen und Benzoylperoxid in der Schwangerschaft sind begrenzt.

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

##### Stillzeit

Es wurden keine Studien zum Übergang in die Muttermilch nach kutaner Anwendung von Adapalen/Benzoylperoxid Gel bei Menschen oder Tier durchgeführt.

Auswirkungen auf den gestillten Säugling sind nicht zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber diesem Arzneimittel vernachlässigbar gering ist. Benzopalen kann in der Stillzeit angewendet werden.

Um eine Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, ist eine Applikation von Benzopalen auf die Brust in der Stillzeit zu vermeiden.

##### Fertilität

Mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel wurden keine Fertilitätsstudien am Menschen durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Ratten wurden jedoch keine Auswirkungen von Adapalen oder Benzoylperoxid auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Benzopalen kann an der Anwendungsstelle folgende Nebenwirkungen hervorrufen:

| Systemorganklasse (MedDRA)                                 | Häufigkeit                                                                        | Nebenwirkung                   |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Augenerkrankungen                                          | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* | Augenlidödem                   |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* | Anaphylaktische Reaktion       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* | Engegefühl des Halses, Dyspnoe |

| Systemorganklasse (MedDRA)                     | Häufigkeit                                                                        | Nebenwirkung                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                | Trockene Haut, irritative Kontaktdermatitis, Hautreizung, brennendes Gefühl auf der Haut, Erythem, Exfoliation der Haut (Abschuppung)                                                                                                         |
|                                                | Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ , $\leq 1/100$ )                                   | Pruritus, Sonnenbrand                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* | Allergische Kontaktdermatitis, Schwellung des Gesichts, Hautschmerzen (stechender Schmerz), Bläschen (Vesikel), Hautverfärbung (Hyperpigmentierung und Hypopigmentierung), Urtikaria, verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle** |

\*Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen

\*\*In den meisten Fällen handelte es sich bei „verbrennungsähnlichen Reaktionen an der Anwendungsstelle“ um oberflächliche verbrennungsähnliche Reaktionen; es wurden jedoch auch Fälle ähnlich Verbrennungen 2. Grades und schweren Verbrennungen beschrieben.

Hautreizungen, die nach dem Auftragen von diesem Arzneimittel auftreten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt; Anzeichen lokaler Unverträglichkeit und deren Symptome (Erythem, Trockenheit, Schuppung, Brennen und Schmerzen der Haut (stechender Schmerz)) treten vor allem in der ersten Woche in Erscheinung und bilden sich anschließend spontan zurück.

#### 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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Benzopalen ist ausschließlich zur einmal täglichen Anwendung auf der Haut bestimmt.

Bei versehentlicher Einnahme sind geeignete symptomatische Maßnahmen einzuleiten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur topischen Anwendung, Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne

ATC-Code: D10AD53

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Benzopalen enthält eine Kombination von zwei Wirkstoffen, deren Wirkung auf verschiedenen, einander ergänzenden Wirkmechanismen beruht:

- **Adapalen:** Adapalen ist ein chemisch stabiles Naphthoesäure-Derivat mit retinoidähnlicher Wirkung. Studien zum biochemischen und pharmakologischen Profil haben gezeigt, dass Adapalen in die Pathomechanismen der *Akne vulgaris* eingreift: Es ist ein potenter Modulator der Zelldifferenzierung und der Keratinbildung und besitzt antiinflammatorische Eigenschaften. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Bindung von Adapalen an spezifische nukleäre Retinoid-Rezeptoren. Die derzeit verfügbaren Belege weisen darauf hin, dass topisch angewendetes Adapalen die Differenzierung follikulärer Epithelzellen normalisiert und dadurch zu einer verminderten Ausbildung von Mikrokomedonen führt. In *in-vitro*-Studien hemmt Adapalen die chemotaktischen (gerichteten) und chemokinetischen (ungezielten) Reaktionen humaner polymorphkerniger Leukozyten; außerdem hemmt es die Metabolisierung von Arachidonsäure zu Entzündungsmediatoren. *In-vitro*-Studien haben eine Hemmung der AP-1-Faktoren sowie eine Hemmung der Expression von Toll-like-Rezeptoren-(TLR-)2 gezeigt. Dieses Profil deutet darauf hin, dass die zellvermittelte Entzündungskomponente der Akne durch Adapalen vermindert wird.
- **Benzoylperoxid:** Benzoylperoxid hat sich als antimikrobiell wirksam erwiesen, insbesondere gegen *Cutibacterium acnes*, der sich in den von Akne betroffenen Haarfollikeln und Talgdrüsen abnorm anreichert. Der Wirkmechanismus von Benzoylperoxid wurde durch seine hohe lipophile Aktivität erklärt, die seine Penetration durch die Epidermis in die Zellmembranen von Bakterien und Keratinozyten in den Haarfollikeln und Talgdrüsen ermöglicht. Benzoylperoxid ist bei der Behandlung der Akne vulgaris als ein sehr wirksames antibakterielles Mittel mit breitem Wirkspektrum anerkannt. Es wurde nachgewiesen, dass es seine bakterizide Wirkung durch Bildung freier Radikale entfaltet, die Proteine und andere essenzielle zelluläre Komponenten in der Bakterienwand oxidieren. Die minimale Hemmkonzentration von Benzoylperoxid wirkt bakterizid und wirkt nachgewiesenermaßen auf antibiotikaempfindliche und antibiotikaresistente Stämme von *C. acnes*. Zusätzlich hat Benzoylperoxid exfoliative und keratolytische Wirkungen gezeigt.

#### Klinische Wirksamkeit von Adapalen/Benzoylperoxid bei Patienten ab 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit der einmal täglichen Anwendung von Adapalen/Benzoylperoxid Gel zur Behandlung der Akne vulgaris wurden in zwei 12-wöchigen, kontrollierten klinischen Multicenter-Studien mit ähnlichem Studiendesign untersucht, in denen Adapalen/Benzoylperoxid Gel bei Akne-Patienten mit seinen beiden Einzelwirkstoffen, Adapalen und Benzoylperoxid, sowie mit der

Gelgrundlage verglichen wurde. Insgesamt wurden 2 185 Patienten in Studie 1 und Studie 2 eingeschlossen. In beiden Studien waren ca. 49 % der Patienten Männer und 51 % Frauen ab 12 Jahren (Altersdurchschnitt: 18,3 Jahre; Spannweite 12 - 50), die bei der Ausgangsuntersuchung (Baseline) 20 bis 50 entzündliche und 30 bis 100 nicht-entzündliche Läsionen aufwiesen. Die Patienten behandelten das Gesicht und die übrigen von der Akne betroffenen Hautbereiche nach Bedarf einmal täglich am Abend.

Die Kriterien zur Wirksamkeit waren:

- Erfolgsrate, prozentualer Anteil der gemäß globaler Einschätzung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) nach 12 Wochen als „vollständig abgeheilt“ oder „annähernd vollständig abgeheilt“ eingestuften Patienten;
- Änderung und prozentuale Änderung in Woche 12 gegenüber der Ausgangsuntersuchung bezüglich Anzahl entzündlicher Läsionen; Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen; Gesamtzahl der Läsionen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden für jede Studie gesondert in Tabelle 1 abgebildet; Tabelle 2 enthält die kombinierten Ergebnisse. Adapalen/Benzoylperoxid Gel erwies sich in beiden Studien im Vergleich zu seinen beiden Einzelwirkstoffen sowie gegenüber der Gelgrundlage als überlegen. Insgesamt war der mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel erzielte Nettoeffekt (Wirksubstanz minus Grundlage) größer als die Summe der mit den Einzelwirkstoffen erzielten Nettoeffekte, was auf eine Potenzierung der therapeutischen Effekte beider Einzelwirkstoffe bei ihrer Anwendung in einer Fixkombination hinweist. Ein früh eintretender Behandlungseffekt von Adapalen/Benzoylperoxid Gel auf entzündliche Läsionen wurde übereinstimmend in Studie 1 und in Studie 2 nach der ersten Behandlungswoche beobachtet. Nicht-entzündliche Läsionen (offene und geschlossene Komedonen) sprachen zwischen der ersten und der vierten Behandlungswoche merklich auf die Therapie an. Der therapeutische Nutzen bei Akneknoten wurde nicht nachgewiesen.

**Tabelle 1: Klinische Wirksamkeit in zwei Vergleichsstudien**

| Studie 1                                                    |                                           |                          |                                 |                          |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Studie 1<br>Woche 12 LOCF; ITT                              | Adapalen+ Benzoylperoxid (BPO)<br>N = 149 | Adapalen<br>N = 148      | Benzoylperoxid (BPO)<br>N = 149 | Gelgrundlage<br>N = 71   |
| Erfolgsrate (vollständige/annähernd vollständige Abheilung) | 41 (27,5 %)                               | 23 (15,5 %)<br>p = 0,008 | 23 (15,4 %)<br>p = 0,003        | 7 (9,9 %)<br>p = 0,002   |
| Mediane Reduktion (% Reduktion) der                         |                                           |                          |                                 |                          |
| Anzahl entzündlicher Läsionen                               | 17 (62,8 %)                               | 13 (45,7 %)<br>p < 0,001 | 13 (43,6 %)<br>p < 0,001        | 11 (37,8 %)<br>p < 0,001 |
| Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen                         | 22 (51,2 %)                               | 17 (33,3 %)<br>p < 0,001 | 16 (36,4 %)<br>p < 0,001        | 14 (37,5 %)<br>p < 0,001 |
| Anzahl aller Läsionen                                       | 40 (51,0 %)                               | 29 (35,4 %)<br>p < 0,001 | 27 (35,6 %)<br>p < 0,001        | 26 (31,0 %)<br>p < 0,001 |
| Studie 2                                                    |                                           |                          |                                 |                          |
| Studie 2<br>Woche 12 LOCF; ITT                              | Adapalen+BPO<br>N = 415                   | Adapalen<br>N = 420      | BPO<br>N = 415                  | Gelgrundlage<br>N = 418  |
| Erfolgsrate (vollständige/annähernd vollständige Abheilung) | 125 (30,1 %)                              | 83 (19,8 %)<br>p < 0,001 | 92 (22,2 %)<br>p = 0,006        | 47 (11,3 %)<br>p < 0,001 |
| Mediane Reduktion (% Reduktion) der                         |                                           |                          |                                 |                          |
| Anzahl entzündlicher Läsionen                               | 16 (62,1 %)                               | 14 (50,0 %)<br>p < 0,001 | 16 (55,6 %)<br>p = 0,068        | 10 (34,3 %)<br>p < 0,001 |
| Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen                         | 24 (53,8 %)                               | 22 (49,1 %)<br>p = 0,048 | 20 (44,1 %)<br>p < 0,001        | 14 (29,5 %)<br>p < 0,001 |
| Anzahl aller Läsionen                                       | 45 (56,3 %)                               | 39 (46,9 %)<br>p = 0,002 | 38 (48,1 %)<br>p < 0,001        | 24 (28,0 %)<br>p < 0,001 |

**Tabelle 2: Klinische Wirksamkeit kombiniert in beiden Vergleichsstudien**

|                                                             | Adapalen+BPO<br>N = 564 | Adapalen<br>N = 568 | BPO<br>N = 564 | Gelgrundlage<br>N = 489 |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|
| Erfolgsrate (vollständige/annähernd vollständige Abheilung) | 166 (29,4 %)            | 106 (18,7 %)        | 115 (20,4 %)   | 54 (11,1 %)             |
| Mediane Reduktion (% Reduktion) der                         |                         |                     |                |                         |
| Anzahl entzündlicher Läsionen                               | 16,0 (62,1)             | 14,0 (50,0)         | 15,0 (54,0)    | 10,0 (35,0)             |
| Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen                         | 23,5 (52,8)             | 21,0 (45,0)         | 19,0 (42,5)    | 14,0 (30,7)             |
| Anzahl aller Läsionen                                       | 41,0 (54,8)             | 34,0 (44,0)         | 33,0 (44,9)    | 23,0 (29,1)             |

#### Klinische Wirksamkeit von Adapalen/Benzoylperoxid Gel bei Patienten im Alter von 9 bis 11 Jahren

In einer pädiatrischen klinischen Studie wurden 285 Kinder mit Akne vulgaris einmal täglich über 12 Wochen mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel behandelt. Die Kinder waren im Alter von 9 - 11 Jahren (53 % der Patienten waren 11 Jahre, 33 % waren 10 Jahre und 14 % waren 9 Jahre alt) mit einem Wert von 3 (moderat) auf der IGA-Skala und hatten bei der Ausgangsuntersuchung (Baseline) ein Minimum von 20, aber nicht mehr als 100 Läsionen insgesamt (nicht-entzündliche und/oder entzündliche) im Gesicht (einschließlich der Nase).

Die Studie ergab, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Adapalen/Benzoylperoxid Gel bei der Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht in dieser spezifischen jüngeren Altersgruppe konsistent sind zu den Ergebnissen aus anderen Pivotalstudien mit 12 Jahre alten und älteren Patienten mit Akne vulgaris, die signifikante Wirksamkeit mit akzeptabler Verträglichkeit zeigen. Ein anhaltender, früher Behandlungseffekt mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel im Vergleich zu dem mit Gelgrundlage, wurde konsistent für alle Läsionen beobachtet (entzündlich, nicht-entzündlich und alle gesamt) in Woche 1 und kontinuierlich bis Woche 12.

| Studie 3                                                    |                         |                         |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Woche 12<br>LOCF; ITT                                       | Adapalen+BPO<br>N = 142 | Gelgrundlage<br>N = 143 |
| Erfolgsrate (vollständige/annähernd vollständige Abheilung) | 67 (47,2 %)             | 22 (15,4 %)             |
| Mediane Reduktion (% Reduktion) der                         |                         |                         |
| Anzahl entzündlicher Läsionen                               | 6 (62,5 %)              | 1 (11,5 %)              |
| Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen                         | 19 (67,6 %)             | 5 (13,2 %)              |
| Anzahl aller Läsionen                                       | 26 (66,9 %)             | 8 (18,4 %)              |

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Adapalen/Benzoylperoxid Gel ähneln dem PK-Profil von Adapalen 0,1 % Gel als Monopräparat.

In einer 30-tägigen klinischen PK-Studie wurden Akne-Patienten untersucht, die entweder das Gel mit der Fixkombination oder eine entsprechend konzentrierte (0,1 %) Adapalen-Formulierung jeweils in maximaler Dosierung (Applikation von 2 g Gel pro Tag) erhielten; Adapalen war in der Mehrzahl der Plasmaproben quantitativ nicht nachweisbar (bei einer quantitativen Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml). Niedrige Adapalen-Spiegel ( $C_{max}$  zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml) wurden in zwei Blutproben von mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel behandelten Probanden und in drei Proben von mit Adapalen 0,1 % Gel behandelten Probanden gemessen. In der Gruppe mit der Fixkombination betrug die höchste gemessene  $AUC_{0-24h}$  für Adapalen 1,99 ng\*h/ml.

Diese Ergebnisse sind mit denen früherer PK-Studien zu verschiedenen 0,1 %-igen Adapalen-Formulierungen vergleichbar, in denen sich die systemische Exposition gegenüber Adapalen durchweg als gering erwies.

Die perkutane Penetration von Benzoylperoxid ist gering und nach Applikation auf die Haut wird es vollständig zu Benzoesäure metabolisiert, die rasch eliminiert wird.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Phototoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Adapalen wurden an Ratten und Kaninchen sowohl mit oraler als auch mit dermalen Applikation durchgeführt. Bei sehr hohen systemischen Expositionen (orale Dosen von 25 mg/kg/Tag) wurde eine teratogene Wirkung nachgewiesen. Bei niedrigeren Expositionen (dermale Dosis von 6 mg/kg/Tag) wurden Änderungen in der Anzahl der Rippen oder Wirbel gesehen.

Mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel durchgeführte tierexperimentelle Studien umfassen bis zu 13-wöchige Studien zur lokalen Verträglichkeit und zur Toxizität bei wiederholter dermalen Anwendung bei Ratten, Hunden und/oder Minischweinen. Wie bei einer Benzoylperoxid-haltigen Kombination zu erwarten, zeigten sich in diesen Studien lokale Reizungen und ein Sensibilisierungspotenzial. Die systemische Exposition mit Adapalen ist nach wiederholter dermalen Applikation der fixen Kombination bei Tieren nur sehr gering, was mit klinischen pharmakokinetischen Daten übereinstimmt. Benzoylperoxid wird in der Haut rasch und vollständig zu Benzoesäure umgewandelt und nach der Resorption mit dem Urin ausgeschieden, wobei die systemische Exposition begrenzt ist.

Die Reproduktionstoxizität von Adapalen in Hinblick auf die Fertilität wurde peroral an Ratten getestet.

Es gab keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit und Fertilität, auf das Überleben des F1-Wurfs, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Absetzen, sowie auf die nachfolgende Reproduktionsfähigkeit nach der oralen Behandlung mit Adapalen in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag.

Eine an Ratten durchgeführte Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, bei denen Gruppen Benzoylperoxid in oralen Dosen von bis zu 1 000 mg/kg/Tag (5 ml/kg) ausgesetzt waren, zeigte, dass Benzoylperoxid in Dosen bis 500 mg/kg/Tag keine Teratogenität oder Wirkungen auf die Reproduktionsfunktion hervorrief.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E 1520)  
Glycerol  
Sepineo P600  
Poloxamer 124  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Docusat-Natrium  
Gereinigtes Wasser

Sepineo P600 ist ein mitverarbeiteter Hilfsstoff, bestehend aus:

Poly[prop-2-enamid-*co*-natrium-2-methyl-2-(prop-2-enamido)propan-1-sulfonat], Heptamethylnonan, Polysorbat 80 [pflanzlich], Sorbitanoleat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre  
Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE/LLDPE-Kunststofftuben mit weißem HDPE-Kopf, die mit einem Aluminium-Abziehsiegel versehen und mit einem weißen Polypropylen-Schraubverschluss verschlossen sind.

Packungsgrößen:

Eine Tube mit 30 g  
Eine Tube mit 45 g  
Eine Tube mit 60 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires Baileul S.A.  
14-16 Avenue Pasteur  
2310 Luxembourg  
Luxemburg

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7022041.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25 Juni 2026.

## 10. STAND DER INFORMATION

06/2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig