

Adapaben 1 mg/g + 25 mg/g Gel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adapaben 1 mg/g + 25 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1 mg Adapalen und 25 mg Benzoylperoxid (als wasserhaltiges Benzoylperoxid (enthält 70,0 bis 77,0 % Benzoylperoxid)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 g Gel enthält 40 mg Propylenglycol und bis zu 2 mg Benzoesäure (als Abbauprodukt von Benzoylperoxid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Weißes bis sehr blassgelbes, opakes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der *Acne vulgaris* bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln (siehe Abschnitt 5.1).

Adapaben ist angezeigt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 9 Jahren und darüber.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Adapaben ist zur Anwendung auf der Haut bestimmt und sollte einmal täglich abends auf alle von Akne betroffenen Hautareale aufgetragen werden; die Haut sollte zuvor gereinigt und abgetrocknet 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 entsprechend dem klinischen Status vom Arzt festgelegt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adapaben bei Kindern unter 9 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mehrdosen-Behältnisse mit Pumpsystem: Die Kappe wird entfernt, das Behältnis in aufrechter Position gehalten und die Pumpe betätigt.

Vor der ersten Anwendung des Arzneimittels muss die Pumpe mehrmals betätigt werden (ca. 10–15 mal), bis das Gel durch die Öffnung austritt.

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

Das Gel sollte nicht auf geschädigte Haut (Schnittverletzungen oder Abschürfungen), Ekzeme oder Sonnenbrand aufgetragen werden.

Adapaben sollte nicht mit den Augen, Mund, Nasenlöchern oder Schleimhäuten in Kontakt kommen. Bei versehentlichem Augenkontakt 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 Adapaben beendet werden.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Benzoesäure als Abbauprodukt von Benzoylperoxid. Benzoesäure 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 Adapaben 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 Adapaben im Hinblick auf die hautreizenden Wirkungen zu einem additiven Effekt führen können.

Adapalen wird nur in geringem Ausmaß über die menschliche Haut resorbiert (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 Benzoesäure umgewandelt, die ihrerseits rasch eliminiert wird. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Benzoesäure und systemisch wirkenden Arzneimitteln unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die orale Anwendung von Retinoiden verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei be-

stimmungsgemäßer 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

Adapaben 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 1 mg/g + 25 mg/g Gel bei Mensch und Tier durchgeführt.

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

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

Fertilität

Mit Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g 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

Adapaben kann an der Applikationsstelle folgende Nebenwirkungen hervorrufen:

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

Adapalen 1 mg/g + 25 mg/g Gel

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Hautreizungen, die nach dem Auftragen von Adapalen 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Bei versehentlicher oraler Ingestion 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

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Effekte:

Adapalen enthält eine Kombination von zwei Wirkstoffen, deren Wirkung auf verschiede-

nen, einander ergänzenden Wirkmechanismen beruht.

• Adapalen:

Adapalen ist ein chemisch stabiles Naphthoesäure-Derivat mit einer retinoidartigen Aktivität. Studien zum biochemischen und pharmakologischen Profil haben ergeben, dass Adapalen die Pathomechanismen der Acne vulgaris beeinflusst: 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 verabreichtes Adapalen die Differenzierung follikulärer Epithelzellen normalisiert und dadurch zu einer verminderten Ausbildung von Mikrokomedonen führt. In *in-vitro*-Studien hemmt Adapalen die chemotaktisch (gerichtet) und chemokinetisch (ungerichtet) induzierte Wanderung humaner polymorphkerniger Leukozyten; außerdem hemmt es die chemische Umwandlung von Arachidonsäure in Entzündungsmediatoren. *In-vitro*-Studien haben eine Inhibition von 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, und zwar insbesondere gegen *P. acnes*, der sich in den von Akne betroffenen Follikeln abnorm anreichert. Zusätzlich zeigt Benzoylperoxid exfoliative und keratolytische Aktivität. Benzoylperoxid wirkt außerdem sebostatisch und hemmt dadurch die mit Akne einhergehende exzessive Talgproduktion.

Klinische Wirksamkeit von Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der einmal täglichen Applikation eines Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gels zur Behandlung der Akne vulgaris wurden in zwei 12-wöchigen, kontrollierten klinischen Multi-

center-Studien mit ähnlichem Studiendesign untersucht, in denen ein Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel bei Akne-Patienten mit seinen beiden Einzelwirkstoffen, Adapalen und Benzoylperoxid, sowie mit der Gelgrundlage verglichen wurde.

Insgesamt wurden 2185 Patienten in Studie 1 und Studie 2 eingeschlossen. In beiden Studien waren ca. 49 % der Patienten Männer und 51 % Frauen im Alter von 12 Jahren oder darüber (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:

- (1) 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;
- (2) 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 1 mg/g + 25 mg/g Gel erwies sich in beiden Studien im Vergleich zu seinen beiden Einzelwirkstoffen sowie gegenüber der Gelgrundlage als überlegen. Insgesamt war der mit Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g 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 1 mg/g + 25 mg/g Gel auf entzündliche Läsionen

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen
Augenerkrankungen			Ödem des Augenlids
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Enge im Rachen, Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	trockene Haut, irritative Kontaktdermatitis, Hautreizung, Brennen, Erythem, Abschuppung der Haut	Juckreiz, Sonnenbrand	allergische Kontaktdermatitis, Schwellungen des Gesichts, Schmerzen der Haut (stechender Schmerz), Bläschen (Vesikel), Hautverfärbung (Hyperpigmentierung oder 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.

Adapalen 1 mg/g + 25 mg/g Gel

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.

Siehe Tabellen 1 und 2

Klinische Wirksamkeit von Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g 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 einem Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g 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 des Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gels 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 dem Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel im Vergleich zu dem mit Gel-Vehikel wurde konsistent für alle Läsionen beobachtet (entzündlich, nicht-entzündlich und alle gesamt) in Woche 1 und kontinuierlich bis Woche 12.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel ähneln dem PK-Profil von Adapalen 1 mg/g 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 Proben von mit Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel behandelten Probanden und in drei Proben von mit Adapalen 1 mg/g Gel behandelten Probanden gemessen. In der Gruppe mit der Fixkombination betrug die höchste gemessene $AUC_{0-24 h}$ für Adapalen 1,99 ng*h/ml.

Diese Ergebnisse sind mit denen früherer PK-Studien zu verschiedenen Adapalen 1 mg/g-Formulierungen vergleichbar, in denen sich die systemische Exposition gegenüber Adapalen durchwegs als gering erwies.

Die perkutane Penetration von Benzoylperoxid ist gering; nach Applikation auf die Haut wird es vollständig in Benzoesäure umgewandelt, die rasch eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei

Tabelle 1: Klinische Wirksamkeit in zwei Vergleichsstudien

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

Tabelle 2: Klinische Wirksamkeit kombiniert in beiden Vergleichsstudien

	Adapalen + BPO N = 564	Adapalen N = 568	BPO N = 564	Grundlage 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 %)

Adapaben 1 mg/g + 25 mg/g Gel

Tabelle 3

Studie 3		
Woche 12 LOCF; ITT	Adapalen + BPO N = 142	Grundlage 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 %)

wiederholter Gabe, Genotoxizität, Photo-toxizität 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 bei oraler als auch bei dermalen Applikation durchgeführt. Ein teratogener Effekt wurde bei sehr hoher systemischer Exposition (orale Dosen von 25 mg/kg/Tag) nachgewiesen. Bei niedrigeren Expositionen (dermale Dosis von 6 mg/kg/Tag) wurden Änderungen in der Anzahl der Rippen oder Wirbel gesehen.

Mit Adapalen / Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel durchgeführte Tierstudien umfassen Studien zur lokalen Verträglichkeit sowie Toxizitätsstudien bei wiederholter dermalen Anwendung bei Ratten, Hunden und Minischweinen über Zeiträume bis zu 13 Wochen. Wie bei einem Benzoylperoxid-haltigen Kombinationspräparat zu erwarten, zeigten sich hierbei lokale Reizungen sowie mögliche Sensibilisierungseffekte. Die systemische Exposition gegenüber Adapalen ist nach wiederholter dermalen Applikation der fixen Kombination im Tierversuch nur sehr gering, was mit den klinischen pharmakokinetischen Daten in Einklang steht. Benzoylperoxid wird in der Haut rasch und vollständig in Benzoessäure umgewandelt und nach der Resorption mit dem Urin ausgeschieden, wobei es nur in begrenztem Umfang zu einer systemischen Exposition kommt.

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 1000 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

Natriumedetat (Ph. Eur.)
 Docusat-Natrium
 Glycerol
 Poloxamer 124
 Propylenglycol
 Poly[prop-2-enamid-co-natrium-2-methyl-2-(prop-2-enamido)propan-1-sulfonat]
 Wasser
 Heptamethylnonan
 Polysorbat 80 [pflanzlich]
 Sorbitanoleat
 gereinigtes Wasser

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.

Nach Anbruch:

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Adapaben ist in zwei verschiedenen Behältnissen verfügbar:

- Weiße Tuben aus einem Verbundstoff aus Aluminium und Polyethylen (PE) mit hoher und niedriger Dichte und einer Verschlusskappe aus Polypropylen (PP) in Packungsgrößen zu 15 g und 30 g Gel.
- Weiße Mehrdosenbehältnisse mit gasfreiem Pumpsystem aus Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE) mit hoher und niedriger Dichte und einer Schutzkappe aus Polypropylen (PP) in Packungsgrößen zu 30 g, 45 g und 60 g Gel.

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

Klinge Pharma GmbH
 Bergfeldstr. 9
 83607 Holzkirchen
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006358.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt