

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Differin-Gel 1 mg/g
Differine Gel 1 mg/g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1,0 mg Adapalen.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Weißes, homogenes, glattes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur äußerlichen Anwendung bei Akne vulgaris im Gesicht, wenn Komedonen, Papeln, Pusteln vorhanden sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

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 sollte in Abhängigkeit vom Krankheitsbild festgelegt werden.

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 vorhergenannten Maßnahmen entfallen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Differin/Differine-Gel bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Differin/Differine-Gel ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt.

Vor dem Auftragen von Differin/Differine-Gel die Haut reinigen und gründlich abtrocknen.

Das Gel mit dem Finger dünn auf die betroffenen Hautpartien auftragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Rissige, abgeschürfte Haut, bei akuter Dermatitis und bei Ekzemen.
- Schwere Verlaufsformen der Akne vulgaris und sekundäre Akneformen, wie z. B. Chlorakne, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit hierbei nicht untersucht wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differin/Differine-Gel sollte nicht mit Augen, Mund, Nasenwinkeln, Schleimhäuten oder offenen Wunden in Kontakt gebracht werden. Bei versehentlichem Kontakt der Augen mit Differin/Differine-Gel sollten diese mit lauwarmem Wasser gespült werden. Differin/Differine-Gel sollte weder auf geschädigte Haut (z. B. Schnitte und Abschürfungen), noch auf einen Sonnenbrand oder ekzematöse Haut aufgetragen werden.

Umfangreiche Studien bei Tier und Mensch haben gezeigt, dass Adapalen weder über phototoxische noch photoallergische Eigenschaften verfügt. Adapalen ist praktisch stabil gegenüber Sauerstoff und Luft und chemisch nicht reaktiv. Erfahrungen mit Adapalen nach längerem Sonnenbad oder Bestrahlung mit UV-Licht liegen jedoch nicht vor; daher sollte Sonnenbaden und UV-Bestrahlung während der Anwendung von Differin/Differine-Gel unterbleiben.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Beim Auftreten von Reaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile hindeuten, oder bei schweren Irritationen, sollte die Anwendung von Differin/Differine-Gel abgebrochen werden. Sollte der Grad der lokalen Irritation dies rechtfertigen, sollte der Patient angewiesen werden das Arzneimittel seltener anzuwenden, die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome zu unterbrechen oder die Anwendung von Differin/Differine-Gel vollständig zu beenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Differin/Differine-Gel lokale Reizungen hervorrufen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von abrasiven Reinigern, stark austrocknenden Substanzen oder reizend wirkenden Produkten eine Verstärkung der Hautreizung möglich.

Die kombinierte Anwendung von Differin/Differine-Gel und Benzoylperoxid Gel (10 %), Clindamycin (1 %) – bzw. Erythromycin (4 %)-Lösung wurde in klinisch-experimentellen Studien überprüft. Bezüglich des kumulativen Reizindexes wurden diese drei Kombinationen als nicht irritierend klassifiziert.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Differin/Differine-Gel ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der topischen Anwendung von Adapalen bei Schwangeren vor. Die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus in der Frühschwangerschaft hin.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adapalen in die Muttermilch übergeht. Es wird aber angenommen, dass Adapalen keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Adapalen vernachlässigbar ist.

Differin/Differine-Gel kann während der Stillzeit angewendet werden. Um eine Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, sollte Differin/Differine-Gel nicht auf die Brust aufgetragen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Differin/Differine-Gel kann die folgenden Nebenwirkungen verursachen:

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Trockene Haut (Xerodermie), Hautreizung, brennendes Gefühl auf der Haut, Erythem (Hautrötung)
	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Kontaktdermatitis, Hautbeschwerden, Sonnenbrand, Pruritus, Exfoliation der Haut, Akne
	nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Dermatitis allergisch (allergische Kontaktdermatitis), Hautschmerzen, Hautschwellung, Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle**, Hypopigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut
Augenerkrankungen	nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Augenlidirritation, Erythem am Augenlid, Pruritus am Augenlid, Schwellung des Augenlids
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	anaphylaktische Reaktion, Angioödem

* Daten aus der Überwachung des Arzneimittels im Anschluss an das Inverkehrbringen

** 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 Differin/Differine-Gel 2 Wochen lang auf jeden zweiten Tag reduziert werden. Gegebenenfalls sollte Differin/Differine-Gel 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Differin/Differine-Gel ist nur für die äußerliche Anwendung bestimmt. Eine mehrmals tägliche Anwendung verbessert den therapeutischen Erfolg nicht, dagegen können eine ausgeprägte Rötung und Schuppung der Haut auftreten. Die Symptome sind reversibel.

Die akute Toxizität einer Adapalen-Lösung gleicher Konzentration wie Differin/Differine-Gel bei der Maus nach oraler Gabe liegt über 10 ml/kg Körpergewicht. Auch wenn versehentlich nur eine kleine Menge des Arzneimittels verschluckt wurde, sollte dennoch eine geeignete Methode zur Magenentleerung vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur topischen Anwendung, 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 diesem jedoch nicht an zelluläre Rezeptorproteine, 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 komedo-ähnlicher Strukturen in der Haut charakterisiert.

Adapalen beeinflusst ebenfalls eine abnormale epidermale Differenzierung und Keratinisierung; beide spielen in der Pathogenese der Akne eine wesentliche Rolle. Adapalen normalisiert die Kohäsion der follikulären Epithelzellen und vermindert dadurch die Bildung von Mikrokomedonen.

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 ungerichteten (chemokinetischen) Bewegung humaner polymorphkerniger 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

Resorption

Nach Applikation einer Gel-Formulierung mit 0,1 % Adapalen ist die systemische Adapalen-Resorption 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.

Biotransformation

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Große Mengen Adapalen rufen nach oraler Verabreichung keine unerwünschten neurologischen, kardiovaskulären oder respiratorischen Effekte hervor.

Die orale Gabe von Adapalen bei Ratten und Kaninchen in relativ hoher Dosierung (25 mg/kg KG/d oder höher, entsprechend der 625-fachen maximal zu erwartenden täglichen Dosis für eine Frau von 50 kg) induzierte bei beiden Tierarten ein geringes Auftreten fötaler Missbildungen. Nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG/d (entsprechend der 125-fachen maximal zu erwartenden klinischen Dosis) wurden keine Missbildungen des Fötus festgestellt.

Auch nach topischer Applikation wurden an Ratten und Kaninchen embryotoxische Untersuchungen durchgeführt. Sie ergaben eine mindestens 35- bis 120-fach höhere Adapalen-Konzentration im Plasma im Vergleich zum klinischen Gebrauch.

Bei diesen Plasmaspiegeln wurde beim Tier eine geringe Zunahme von Föten mit zusätzlichen Rippen- oder Wirbelzahlen beobachtet, schwerwiegende Missbildungen traten aber nicht auf. Es wurde gezeigt, dass das Vorhandensein einer erhöhten Rippenzahl bei Ratten keinerlei Auswirkungen auf die nachfolgende Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen hatte.

Es sollte betont werden, dass die systemische Aufnahme von Adapalen nach ähnlicher oraler oder kutaner Dosierung vergleichbar ist.

Für oral angewendete Retinoide (Etretinat, Isotretinoin) ist bekannt, dass die minimale teratogene Dosis für den Menschen deutlich niedriger liegen kann als für die hier verwendeten Tierspezies.

Auch wurden starke individuelle Schwankungen bei Plasmaspiegeln für trächtige Tiere beschrieben.

Die Gefährdung des menschlichen Embryos durch die topische Anwendung von Differin/Differine-Gel bei Frauen im gebärfähigen Alter ist, auch im Hinblick auf die geringe systemische Absorption, als gering einzustufen.

In Tierstudien an Kaninchen (bis 6 Monate) und an Mäusen (bis 2 Jahre) wurde Adapalen nach topischer Applikation gut vertragen. Die wesentlichen toxikologischen Störungen nach oraler Applikation beim Tier lassen sich mit einer Vitamin-A-Hypervitaminose erklären; es handelt sich um Störungen im Knochenstoffwechsel, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und leichte Anämien. Adapalen erwies sich als nicht mutagen.

In Langzeitstudien mit Mäusen und Ratten kam es nicht zu einer Erhöhung der Tumorraten, die für den Menschen eine Relevanz besitzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat
Phenoxyethanol
Propylenglycol
Natriumedetat
Carbomer
Poloxamer
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:
Differin-Gel ist in Tuben mit 30 g, 50 g, 60 g und 100 g Gel erhältlich.
Differine Gel ist in Tuben mit 25 g, 30 g, 50 g, 60 g, 100 g und 120 g Gel erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Differin-Gel:
93407.00.00
Differine Gel:
57329.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
Differin-Gel:
18.05.2015

Differin-Gel
Differine Gel

kohlpharma

Differine Gel:
11.11.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

Differine Gel:
21.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig