

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nadixa® 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält: 10 mg Nadifloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 g Creme enthält 40 mg Cetylalkohol, 40 mg Stearylalkohol und 0,4 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis gebrochen weiß hydrophile Creme ohne charakteristischen Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur äußerlichen Anwendung bei leichten bis mittelschweren Ausprägungen entzündlicher Formen der Akne vulgaris (Akne papulopustulosa Grad I-II).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungKinder und Jugendliche

Nadixa wird für die Anwendung bei Kindern unter 14 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vorliegen. (Siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Nadixa, Creme, sollte zweimal täglich nach der Reinigung der Haut jeweils morgens und abends, vor dem Zubettgehen, dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden. Eine kleine Menge Salbe (etwa so groß wie eine Erbse) sollte mit einem Wattestäbchen aufgetragen werden, um Infektionen vorzubeugen. Dabei sollte die Haut vorher gründlich abgetrocknet werden. Die Creme sollte nicht mit Augen und Lippen in Kontakt gebracht werden (siehe unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Nadixa, Creme, sollte nicht unter Okklusivbedingungen angewendet werden.

Die Behandlungsdauer beträgt bis zu 8 Wochen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Nadixa, Creme, bei Kindern unter 14 Jahren vor. Deshalb sollte Nadixa, Creme, nicht in dieser Altersgruppe eingesetzt werden.

Nicht mit Augen oder Schleimhäuten in Berührung bringen!

Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten sollten diese sofort mit lauwarmem Wasser gespült werden.

Nach der Anwendung sollten die Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife gewaschen werden, um einen unbeabsichtigten Kontakt von Nadixa, Creme, mit anderen Hautpartien zu vermeiden.

Unter der Therapie mit Chinolonen können nach systemischer Applikation Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Studien bei Tier und Mensch zeigten bisher weder phototoxische noch photoallergische Reaktionen auf den Wirkstoff Nadifloxacin. Jedoch kann die Cremegrundlage eine erhöhte Lichtempfindlichkeit bewirken. Außerdem liegen keine Erfahrungen mit Nadixa, Creme, nach längerem Sonnenbad oder Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht vor. Daher sollte Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht (UV-Lampen, Sonnenbank, Solarien) unter der Behandlung mit Nadixa, Creme, grundsätzlich unterbleiben und die Exposition gegenüber Sonnenlicht weitgehend vermieden werden.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen (in Form von Juckreiz, Erythembildung, Papeln, Bläschen) oder einer schweren Hautreizung sollte Nadixa, Creme, abgesetzt werden.

Nadixa, Creme, sollte nicht auf verletzter, rissiger oder abgeschürfter Haut angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Cetylalkohol und Stearylalkohol. Cetylalkohol und Stearylalkohol können örtlich begrenzte Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Benzalkoniumchlorid in 1 g Creme. Benzalkoniumchlorid kann Hautreizungen hervorrufen. Da Benzalkoniumchlorid nur minimal über die Haut aufgenommen wird, sind bei Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit keine schädlichen Auswirkungen auf die Mutter zu erwarten. Nicht zur Anwendung auf der Schleimhaut. In der Stillzeit darf dieses Arzneimittel nicht auf die Brust aufgetragen werden, da es das Baby mit der Milch aufnehmen könnte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Nadifloxacin nach Anwendung von Nadixa, Creme, auf der Haut ist sehr gering (siehe 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig systemisch verabreichten Arzneimitteln unwahrscheinlich. Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit dieser Arzneimittel durch die topische Anwendung von Nadixa, Creme.

Unter der Therapie mit Nadixa, Creme, kann es zu Hautreizungen kommen; daher ist es möglich, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Schälmitteln, Adstringenzen oder Produkten mit hautreizenden Inhaltsstoffen, wie Alkohol oder aromatischen Stoffen, der hautreizende Effekt verstärkt werden kann.

Zwei Studien – eine bei gesunden Probanden und eine bei Patienten mit Akne (Grad I-II) durchgeführt – zeigten, dass die begleitende Applikation von Nadixa mit anderen topisch angewandten Aknemitteln weder das kumulative Potenzial für Hautirritation erhöhte noch die Sicherheit des Produktes veränderte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Nadifloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene, foetotoxische bzw. embryotoxische Effekte oder negative Auswirkungen auf die Entwicklung der Nachkommenschaft. Nadixa, Creme, sollte jedoch während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung für die Mutter und das sich entwickelnde Kind durch den Arzt vorgenommen wurde.

Stillzeit

Da Nadifloxacin in die Muttermilch übertritt, sollte Nadixa, Creme, nicht während der Stillzeit angewendet werden. Keinesfalls darf Nadixa, Creme, von stillenden Frauen im Brustbereich angewendet werden.

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

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils von Nadifloxacin und der klinischen Erfahrung sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der klinischen Prüfung am häufigsten berichtete Nebenwirkung (Pruritus $\geq 1,8\%$) und die weiteren häufiger berichteten Nebenwirkungen werden im Folgenden aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Nach Markteinführung festgestellte Funktionsstörungen der Haut

Einzelberichte: verminderte Pigmentierung der Haut

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

Nadixa, Creme, ist nur zur äußerlichen Anwendung und nicht zur Einnahme bestimmt. Eine übertriebene mehrmals tägliche Anwendung beschleunigt oder verbessert nicht den therapeutischen Erfolg, vielmehr

System-Organklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Gefäßerkrankungen		Flushing (anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Papeln, trockene Haut, Kontaktdermatitis, Hautreizung, Wärmegefühl, Erythem, Hautausschlag	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brennen an der Anwendungsstelle	

können eine ausgeprägte Rötung oder ein unangenehmes Gefühl auf der Haut auftreten. Bei Ratten und Mäusen zeigte oral aufgenommenes Nadifloxacin eine sehr geringe akute Toxizität; die minimale letale Dosis lag über 5000 mg/kg KG. Dennoch sollte nach versehentlicher oraler Einnahme von Nadixa, Creme, eine Magenentleerung in Betracht gezogen werden, es sei denn, die eingenommene Menge ist gering.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur Behandlung der Akne
ATC-Code: D10 AF

Nadifloxacin ist ein synthetisches Chinolon mit bakterizider Wirkung und einem breiten antibakteriellen Spektrum gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Aerobiern sowie Anaerobiern, einschließlich der Bakterienstämme *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis*.

Nadifloxacin zeigte eine ebenso starke antibakterielle Wirkung gegenüber Methicillin-resistenten Stämmen des *Staphylococcus aureus* (MRSA) wie gegenüber Methicillinsensitiven Stämmen des *Staphylococcus aureus* (MSSA). Nadifloxacin ist auch wirksam gegenüber neuen Chinolon-resistenten MRSA. Nadifloxacin zeigte bisher keine Kreuzresistenz mit anderen neuen Chinolonen.

Weil dieses Antibiotikum für die topische Anwendung entwickelt wurde, sind weder in EUCAST noch in den CLSI Richtlinien standardisierte Grenzwerte für die Empfindlichkeit von Nadifloxacin ausgewiesen.

In verschiedenen Veröffentlichungen gibt es als Grenzwerte: > 8 mg/L oder > 12 mg/L. Die Resistenzrate war für alle untersuchten Mikroorganismen nach diesen Publikationen zu vernachlässigen. Von *in vitro*-Studien, die zu Isolaten aus Deutschland durchgeführt wurden, wurde als Grenzwert für die Resistenz gegenüber Nadifloxacin ein Wert von ≥ 4 mg/L beschrieben. Für diesen Grenzwert war die Resistenzrate gegenüber *P. acnes*, MSSA, MRSA und *Staphylococcus aureus* sehr niedrig im Vergleich zu Erythromycin, Ciprofloxacin und Clindamycin.

Die bakterizide Wirkung von Nadifloxacin erfolgt durch Hemmung der Bakterienenzyme DNA-Gyrase (Topoisomerase II) und Topoisomerase IV. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle in der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNA.

In einer klinischen Studie an Akne-Patienten wurde nach der Anwendung von Nadixa,

Creme, bzw. Basiscreme (Placebo) eine Analyse der Talgdrüsenfollikel vorgenommen. Es zeigte sich, dass Nadixa, Creme, die Anzahl an *Propionibacterium acnes* und anderen Keimen in den Follikeln im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur mit Basiscreme behandelt wurde, signifikant verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das genaue Ausmaß der Resorption von Nadifloxacin nach topischer Applikation von Nadixa, Creme, auf an Akne erkrankte Haut ist nicht bekannt; es steht aber fest, dass sie unvollständig ist. Eine Einzeldosis von 10 g einer 1%-Nadifloxacin-Creme, die auf die Rücken gesunder Probanden appliziert wurde, ergab eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 0,54 ng/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Nadifloxacin betrug 12,7 Stunden. Nach wiederholter Applikation von zweimal täglich 5 g einer 1%-Nadifloxacin-Creme an gesunden Probanden über einen Zeitraum von 7 Tagen wurde die steady-state-Plasmakonzentration am 5. Tag erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von 1,34 ng/ml wurde 8 Stunden nach der letzten Applikation erreicht. Über einen Zeitraum von 192 Stunden wurden durchschnittlich 0,013 % der applizierten Dosis von Nadifloxacin im Urin wiedergefunden.

Nach erfolgter Absorption wurden sowohl unverändertes Nadifloxacin als auch Metaboliten in Urin und Faeces gefunden. Der Grad der Absorption ist abhängig vom Zustand des Stratum corneum.

Die Metabolisierung von Nadifloxacin erfolgt über Konjugations- und Oxidationsprozesse.

Die Verteilung nach systemischer Absorption erfolgt gleichmäßig und rasch. Die Gewebekonzentrationen von Nadifloxacin fallen jedoch sehr rasch wieder ab, so dass eine Akkumulation unwahrscheinlich ist.

Bei Akne-Patienten wurde eine höhere perkutane Resorption von Nadifloxacin im Vergleich zu Personen mit gesunder Haut nachgewiesen. Die gemessenen Plasmakonzentrationen lagen durchschnittlich im Bereich von 1–3 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Kanzerogenität und photokanzerogenem Potential, und zur Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Dermale Toxizitätsstudien zeigten einen schwachen hautreizenden Effekt, jedoch keine Hinweise auf verzögerte Hypersensi-

bilisierungsreaktionen, phototoxische oder photoallergische Reaktionen.

An Kaninchen zeigte Nadixa, Creme, leicht reizende Eigenschaften am Auge. Spülen mit lauwarmem Wasser nach der Applikation verminderte die lokale Reizung am Auge.

Während bekannt ist, dass systemisch verabreichte Chinolone bei jungen Tieren Knorpelschäden verursachen können, zeigten hohe Dosen von oral verabreichtem Nadifloxacin bei jungen Hunden, einer Tierart, die besonders sensibel anspricht, keine arthrotischen Wirkungen.

Nadifloxacin wirkt, wie andere Fluorochinolone auch, *in vitro* genotoxisch. Der genotoxischen Wirkung liegt wahrscheinlich ein Mechanismus mit Schwellenwert zugrunde (Inhibition von Topoisomerasen in Säugerzellen). Konzentrationen mit genotoxischen Effekten werden therapeutisch nicht erreicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Cetylalkohol (Ph.Eur.), Glycerol 85 %, alpha-Hexadecyl-omega-hydroxypoly(oxyethylen)-5, Cetomacrogol 1000, 2,2'-Azandiyl-diethanol, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Dünnschmelz Paraffin, Stearylalkohol (Ph.Eur.), Weißes Vaseline, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zusammendrückbare Aluminiumtube mit einem Epoxy-Phenol-Innenschutzlack und einer Schraubkappe aus Polypropylen.

Tube mit 25 g und 50 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRER INTERNACIONAL S.A.
Gran Via Carlos III, 94, ES-08028 Barcelona.
In Lizenz von Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Mitvertrieb

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 604329
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

44621.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

06.07.2000/22.09.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt