

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Differin-Gel 0,1 %

Adapalen

**2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels****3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Aknetherapeutikum zur lokalen Anwendung

**3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile**1 g Gel enthält:  
Adapalen 1 mg**3.3 Sonstige Bestandteile**

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Phenoxyethanol (Ph. Eur.), Propylenglycol, Natriumedetat (Ph. Eur.), Carbomer 940, Poloxamer 182, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid.

**4. Anwendungsgebiete**

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

**5. Gegenanzeigen**

Differin-Gel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Adapalen, Methyl-4-hydroxybenzoat (Paraben) sowie bei Überempfindlichkeit gegen einen der anderen Hilfsstoffe.

Differin-Gel sollte nicht angewendet werden auf risiger, abgeschürfter Haut, bei Hautentzündung und bei Ekzemen.

Differin-Gel sollte nicht mit Augen, Mund, Nasenwinkeln, Schleimhäuten oder offenen Wunden in Kontakt gebracht werden.

Differin-Gel 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.

Es gibt keine Information über die Wirkung von Adapalen bei schwangeren Frauen. Anzeichen fruchtschädigender Eigenschaften beim trächtigen Tier wurden bei einem gegenüber der klinischen Anwendung mindestens 35- bis 120fach höheren Adapalenspiegel beobachtet.

Differin-Gel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt oder vermutet, ist die Behandlung umgehend zu beenden.

Es ist nicht bekannt, ob Adapalen in die tierische oder menschliche Muttermilch übergeht. Deshalb sollte Differin-Gel in der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden. Das Präparat sollte jedoch auf keinen Fall im Brustbereich aufgetragen werden.

**6. Nebenwirkungen**

Bei der Behandlung mit Differin-Gel können Reizungen der Haut wie Rötung, Wärmegefühl, Brennen, Schuppung, Austrocknung und gelegentlich stärkerer Juckreiz auftreten. Bei mittelstarken lokalen Nebenwirkungen kann die Anwendungshäufigkeit des Differin Gels 2 Wochen lang auf jeden zweiten Tag reduziert werden. Gegebenfalls sollte Differin-Gel bis zum Abklingen der Symptome auch vorübergehend abgesetzt werden.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

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. Umfangreiche Erfahrungen mit Adapalen nach längerem Sonnenbad oder Bestrahlung mit UV-Licht liegen jedoch nicht vor; daher sollte längeres Sonnenbaden und UV-Bestrahlung zusammen mit der Anwendung von Differin-Gel unterbleiben. Vorsicht ist besonders im Hochgebirge und an der See geboten.

Da Differin-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 Gabe von Differin-Gel und Benzoylperoxid Gel (10 %), Clindamycin (1 %) bzw. Erythromycin (4 %)-Lösung wurde in klinisch-experimentellen Studien überprüft. Bezüglich des kumulativen Reizindex wurden diese drei Kombinationen als nicht irritierend klassifiziert.

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

**8. Warnhinweise**

Aufgrund des Gehaltes an Methyl(4-hydroxybenzoat) kann bei Anwendung dieses Arzneimittels Urtikaria (Nesselsucht) auftreten. Möglich sind auch Spätreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus (Bronchialkrampf).

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

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

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Vor dem Auftragen von Differin-Gel die Haut reinigen und gründlich abtrocknen. Das Gel mit dem Finger dünn auf die betroffenen Hautpartien auftragen.

Differin-Gel 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 vorhergenannten Maßnahmen entfallen.

Differin-Gel sollte nicht mit Augen, Mund, Nasenwinkeln, Schleimhäuten oder offenen Wunden in Kontakt gebracht werden. Bei versehentlichem Kontakt der Augen mit Differin-Gel sollten diese mit lauwarmem Wasser gespült werden.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Differin-Gel ist nur für die äußerliche Anwendung bestimmt. Eine mehrmals tägliche Anwendung ver-

bessert nicht den therapeutischen Erfolg, dagegen können eine ausgeprägte Rötung und Schuppung der Haut auftreten. Die Symptome sind reversibel.

Die akute Toxizität einer Adapalen-Lösung gleicher Konzentration wie Differin-Gel bei der Maus nach oraler Gabe liegt über 10 ml/kg Körpergewicht. Sollten größere Mengen des Gels versehentlich verschluckt werden, so sollte eine Magenentleerung vom Arzt vorgenommen werden.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind****13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

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 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.

Es 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 (Arachidonsäure-induziertes Ohrödeme/Maus; Crotonöl-induziertes Ohrödeme/Ratte) sowohl in vitro als auch in vivo stärker antientzündlich als Referenzretinoide (Tretinoin, Isotretinoin, Etretinate).

Die Wirkungsweise besteht in einer Hemmung der zielgerichteten (chemotaktischen) und der ungezielten (chemokinetischen) Bewegung humaner polymorphkerniger Leukozyten auf entzündliche, chemische Stimuli sowie in der Hemmung des Lipoxigenasemetabolismus 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.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

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

Die orale Gabe von Adapalen bei Ratte und Kaninchen in relativ hoher Dosierung (25 mg/kg KG/d oder höher, entsprechend der 625fachen 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 125fachen 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 einen mindestens 35- bis 120fach höheren Adapalenspiegel im Vergleich zum klinischen Gebrauch.

Bei diesen Plasmaspiegeln wurde beim Tier eine geringe Zunahme von Föten mit zusätzlichen Rip-

pen- 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-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.

### 13.3 Pharmakokinetik

Nach Applikation 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 % des Applizierten) fanden sich im Harn bzw. Stuhl.

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

### 14. Sonstige Hinweise

Keine

### 15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht unter 4 °C und nicht über 25 °C lagern!

### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Tube mit 30 g Gel/Tube mit 60 g Gel

### 18. Stand der Information

Juni 2006

### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

### 20. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig