FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benzopalen forte 3 mg/g + 25 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält:
Adapalen 3 mg (0,3 % 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, zahlreichen Papeln und Pusteln (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Benzopalen forte ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 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 Bereiche von Gesicht und Rumpf aufgetragen werden.

Die Behandlungsdauer wird auf Grundlage des klinischen Gesamtzustands und des therapeutischen Ansprechens vom Arzt festgelegt. Die ersten Anzeichen einer klinischen Besserung treten in der Regel nach 1 bis 4 Behandlungswochen ein. Wird nach 4 bis 8 Behandlungswochen keine Besserung beobachtet, sollte der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden.

Von Benzopalen forte ist eine niedrigere Wirkstärke erhältlich (Benzopalen 1 mg/g + 25 mg/g Gel (Adapalen/Benzoylperoxid 0,1 %/2,5 %)), die bei Patienten mit mittelschwerer Akne vulgaris in Betracht gezogen werden sollte (siehe Abschnitt 5.1).

Bei den mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel (0,3 % / 2,5 %) behandelten Patienten, bei denen das ganze Gesicht von zahlreichen Papeln und Pusteln befallen war, wurde im Vergleich zur Referenztherapie mit Adapalen/Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel eine erhöhte klinische Wirksamkeit beobachtet. Ärzte können zwischen den beiden Wirkstärken auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und des Schweregrads der Akne wählen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurden bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung
Nur zur Anwendung auf der Haut.

Das Gel ist einmal täglich in einer dünnen Schicht nach dem Waschen auf die betroffenen Bereiche von Gesicht und/oder Rumpf aufzutragen. Es wird empfohlen eine erbsengroße Menge für jeden Bereich des Gesichts (z. B. Stirn, Kinn, jede Wange) zu verwenden, wobei der Kontakt mit Augen und Lippen zu vermeiden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kosmetika können nach dem Trocknen des Arzneimittels aufgetragen werden.

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

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adapalen/Benzoylperoxid Gel wurden bei Patienten mit schwerer nodulärer oder tiefer nodulozystischer Akne nicht untersucht. Da bei Patienten mit schwerer nodulärer/nodulozystischer Akne ein erhöhtes Risiko für dauerhafte Narbenbildung als Folge von Akneläsionen besteht, wird bei diesen Patienten die Anwendung von Benzopalen forte aufgrund des Risikos eines unzureichenden therapeutischen Ansprechens nicht empfohlen.

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 Benzoesäure pro g Gel, als Abbauprodukt des Benzoylperoxids. Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Auf 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 zu Benzoesäure metabolisiert, die 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 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. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten aus Ratten haben eine Ausscheidung von Adapalen in die Muttermilch nach oraler oder intravenöser Gabe von Adapalen gezeigt.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, entweder das Stillen zu unterbrechen oder auf die Behandlung mit diesem Arzneimittel zu verzichten/die Behandlung mit diesem Arzneimittel zu unterbrechen. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Um eine Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, ist eine Applikation von Benzopalen forte 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

Benzopalen forte hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei etwa 10 % der Patienten kann es zu unerwünschten Hautreaktionen kommen. Die typischerweise mit der Anwendung von Adapalen/Benzoylperoxid Gel verbundenen therapiebedingten Nebenwirkungen sind leichte bis mittelschwere Reaktionen am Verabreichungsort, wie beispielsweise Hautreizungen, die hauptsächlich durch Schuppung, Trockenheit, Erythem und Brennen/stechende Schmerzen gekennzeichnet sind. In diesen Fällen wird empfohlen, feuchtigkeitsspendende Produkte anzuwenden, vorübergehend die Häufigkeit der Anwendung auf alle zwei Tage zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend zu unterbrechen, bis die einmal tägliche Anwendung wieder aufgenommen werden kann.

Diese Reaktionen treten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung auf und lassen tendenziell im Laufe der Zeit allmählich nach.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sie wurden während der Behandlung mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel in einer Vehikel-kontrollierten klinischen Phase-3-Studie berichtet (siehe Tabelle 1).

Tabelle1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Erythem des Augenlids
	Nicht bekannt*	Augenlidödem
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Parästhesie (Kribbeln am Verabreichungsort)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt*	Engegefühl des Halses, Dyspnoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Atopische Dermatitis, Ekzem, brennendes Gefühl auf der Haut, Hautreizung, Erythem, Exfoliation der Haut (Abschuppung)
	Gelegentlich	Trockene Haut, Pruritus, Ausschlag
	Nicht bekannt*	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, die seit der weltweiten Einführung von Adapalen/Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel (0,1 %/2,5 %) von einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden
** 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.

Nebenwirkungen, die die Haut betreffen traten unter Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel häufiger auf als unter Adapalen/Benzoylperoxid Gel einer geringeren Konzentration (Adapalen 0,1 %/Benzoylperoxid 2,5 %) und einem Vehikel-Gel. In der Zulassungsstudie (siehe Abschnitt 5.1) hatten 9,2 % der in der Gesamtpopulation mit Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (0,3 %/2,5 %) behandelten Patienten die Haut betreffende Nebenwirkungen und 3,7 % der Patienten in der mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel (0,1 %/2,5 %) behandelten Gruppe im Vergleich zu 2,9 % in der Vehikel-Gruppe.

Zusätzlich zu einigen der oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien weitere Nebenwirkungen zu der bereits zugelassenen fixen Kombination von Adapalen und Benzoylperoxid Gel (Adapalen 0,1 %/Benzoylperoxid 2,5 %) berichtet:

- Weitere unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die in klinischen Studien mit Adapalen und Benzoylperoxid Gel berichtet wurden, sind irritative Kontaktdermatitis (häufig) und Sonnenbrand (gelegentlich).

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

Benzopalen forte ist ausschließlich zur einmal täglichen Anwendung auf der Haut bestimmt. Eine übermäßige Applikation des Gels kann zu schweren Reizungen führen. In diesem Fall muss die Anwendung unterbrochen und bis zur Abheilung der Haut gewartet werden.

Bei versehentlicher Einnahme sind geeignete symptomatische Maßnahmen zu treffen.

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 forte enthält eine Kombination aus zwei Wirkstoffen, deren Wirkung auf verschiedenen, aber sich 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 und Sicherheit
Die Sicherheit und Wirksamkeit der einmal täglichen Anwendung von Adapalen/Benzoylperoxid Gel zur Behandlung der Akne vulgaris wurden in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie untersucht, in der Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel bei 503 Aknepatienten mit dem Vehikel-Gel verglichen wurde. In dieser Studie wurden 217 Patienten mit Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel, 217 Patienten mit Adapalen/Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel und 69 Patienten mit dem Vehikel-Gel behandelt.

Die Kriterien zur Wirksamkeit waren:
- Erfolgsrate, definiert als der Prozentsatz der Patienten, die gemäß globaler Einschätzung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) in Woche 12 als „vollständig abgeheilt" oder „annähernd vollständig abgeheilt" mit einer Besserung um mindestens zwei Grade eingestuft wurden. Ein IGA-Score von „vollständig abgeheilt " entsprach einer abgeheilten Haut ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen. Ein IGA-Score von „annähernd vollständig abgeheilt" entsprach einer Haut mit einigen vereinzelten Komedonen und einigen kleinen Papeln.
- Mittlere absolute Änderung der Anzahl entzündlicher Läsionen und nicht entzündlicher Läsionen ab Therapiebeginn bis Woche 12.

Vor Therapiebeginn wurde bei 50 % der an der Studie teilnehmenden Patienten der Akne-Schweregrad als „mittelschwer" (IGA = 3) und bei 50 % der Patienten als „schwer" (IGA = 4) eingestuft. In der gesamten Studienpopulation waren bis zu zwei Akneknoten erlaubt. Die Patienten hatten durchschnittlich 98 Läsionen insgesamt (Spanne: 51 - 226), von denen im Durchschnitt 38 (Spanne: 20 - 99) entzündliche Läsionen und 60 (Spanne: 30 - 149) nicht entzündliche Läsionen waren. Das Alter der Patienten lag zwischen 12 und 57 Jahren (Durchschnittsalter: 19,6 Jahre). 273

(54,3 %) Patienten waren im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die Anzahl der teilnehmenden Männer (47,7 %) und Frauen (52,3 %) war vergleichbar.

In dieser Zulassungsstudie hatten 55,2 % der Patienten mit schwerer Akne eine Stammakne. Die Patienten behandelten je nach Bedarf das Gesicht und von Akne betroffene Bereiche des Rumpfs einmal täglich abends.

Statistische Analysen zum Vergleich und zur Interpretation der Studienergebnisse wurden schrittweise durchgeführt:

- Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel versus Vehikel-Gel in der Gesamtpopulation der Patienten mit mittelschwerer und schwerer Akne (IGA = 3 und IGA = 4).
- Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel versus Vehikel-Gel in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Akne (IGA = 4).

Die Wirksamkeitsergebnisse für die Gesamtpopulation mit mittelschwerer und schwerer Akne sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Klinische Wirksamkeit in der Gesamtpopulation: Patienten mit mittelschwerer und schwerer Akne vulgaris in Woche 12 (IGA = 3 und 4 kombiniert, MI, ITT-Population)

Wirksamkeitsparameter	**Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel (N = 217)**	**Adapalen/Benzoylperoxid 0,1 %/2,5 % Gel (N = 217)[a]**	**Vehikel-Gel (N = 69)**
Erfolgsrate (Minimum Besserung um 2 Grade und ein IGA von „vollständig abgeheilt“ oder „annähernd vollständig abgeheilt“)	33,7 %[b]	27,3 %	11,0 %
Änderung der entzündlichen Läsionen, mittlere absolute (%) Reduktion	27,8[b] (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Änderung der nicht entzündlichen Läsionen, mittlere absolute (%) Reduktion	40,5[b] (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

MI = Multiple Imputation; ITT = Intention-to-Treat

a) Diese Studie wurde nicht entwickelt und hatte nicht die statistische Power, um die Wirksamkeit von Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel mit der geringeren Wirkstärke Adapalen/Benzoylperoxid 0,1 %/2,5 % Gel oder die geringere Wirkstärke Adapalen 0,1 %/Benzoylperoxid 2,5 % Gel mit dem Vehikel-Gel formal zu vergleichen.

b) $p < 0,001$ vs. Vehikel

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalysen in der Population mit schwerer Akne.

Tabelle 3: Klinische Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Akne vulgaris (IGA = 4, MI, ITT-Population)

Wirksamkeitsparameter	Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel (N = 106)	Adapalen/Benzoylperoxid 0,1 %/2,5 % Gel (N = 112)	Vehikel-Gel (N = 34)
Erfolgsrate (Minimum Besserung um 2 Grade und ein IGA von „vollständig abgeheilt“ oder „annähernd vollständig abgeheilt“)	31,9 %[a]	20,5 %	11,8 %
Änderung der entzündlichen Läsionen, mittlere absolute (%) Reduktion	37,3[b] (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Änderung der nicht entzündlichen Läsionen, mittlere absolute (%) Reduktion	46,3[b] (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

MI = Multiple Imputation; ITT = Intention-to-Treat
a) p = 0,029 vs. Vehikel
b) p < 0,001 vs. Vehikel

Adapalen/Benzoylperoxid 1 mg/g + 25 mg/g Gel (0,1 %/2,5 %) diente in dieser Studie als Referenztherapie. Bei Patienten, deren Akne als „mittelschwer“ (IGA = 3) eingestuft wurde, zeigte Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (0,3 %/2,5 %) keinen Wirksamkeitsvorteil im Vergleich zur Referenztherapie. In der Analyse der Patienten, deren Akne als „schwer“ (IGA = 4) eingestuft wurde, erzielte Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (0,3 %/2,5 %) eine höhere Wirksamkeit als das Vehikel-Gel mit einem Behandlungsunterschied von 20,1 % (31,9 % vs. 11,8 %; 95%-KI: 6,0 %, 34,2 %; p = 0,029), die Referenztherapie jedoch nicht (Behandlungsunterschied vs. Vehikel-Gel von 8,8 %).

Die Wirkung von Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel auf die Narbenbildung bei Akne wurde in der OSCAR Studie untersucht. Dies war eine multizentrische, randomisierte, für den Prüfarzt verblindete, placebokontrollierte Studie, mit intraindividuellem Vergleich (rechte Gesichtshälfte versus linke Gesichtshälfte) bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 16 bis 35 Jahren (n = 67) mit mittelschwerer bis schwerer Akne vulgaris mit einer durchschnittlichen mittleren Anzahl an 40 Akne-Läsionen (18 entzündliche Läsionen, 22 nicht-entzündliche Läsionen) auf jeder Seite. Die große Mehrheit der Patienten hatte einen moderaten Akne-Schweregrad (93 %). Die Akne-Läsionen auf beiden Gesichtshälften waren gut ausgewogen, der Schweregrad der Akne-Narben betrug 12 Narben auf jeder Seite. Die Mehrheit dieser Narben hatte einen Durchmesser von 2 - 4 mm. Die Mehrheit der Patienten hatte einen milden (63 %, Scar Global Assessment (SGA) 2) und etwa 30 % hatten einen moderaten Narben-Schweregrad (SGA 3).

In die Studie waren männliche und weibliche Patienten im Alter von 16 bis einschließlich 35 Jahren mit einem Hauttyp von Fitzpatrick I bis IV eingeschlossen.

Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Frauen (65,7 %) und die meisten Patienten wurden als größtenteils weiß (86,6 %) und der Rest als asiatisch (13,4 %) klassifiziert, ethnische Zugehörigkeit wurde nicht erfasst. Die häufigsten Hauttypen waren II (47,8 %), III (34,3 %) und der Rest IV (13,4 %) sowie I (4,5 %).

Alle geeigneten Patienten wurden randomisiert und erhielten Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel auf einer Hälfte des Gesichtes und Vehikel auf der anderen Gesichtshälfte, einmal täglich abends, über 24 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der atrophischen Akne-Narben pro Gesichtshälfte zu Woche 24.

Die Analyse des primären Endpunkts zeigte, dass die Arzneimitteltherapie die Gesamtzahl der Akne-Narben reduzierte (siehe Tabelle 4).

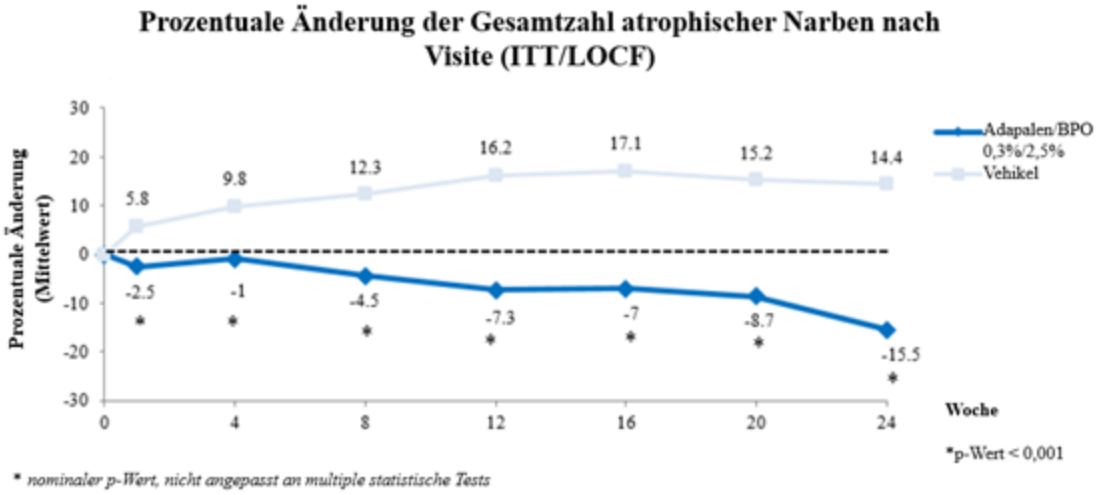
Tabelle 4: Gesamtanzahl Akne-Narben (ITT/LOCF)

Gesamtanzahl Akne-Narben (ITT/LOCF)	**Adapalen/Benzoylperoxid 0,3 %/2,5 % Gel**	**Vehikel-Gel**	**Differenz**	**Signifikanz-niveau**
Mittelwert ± SD Median (Q1; Q3) (Min, Max)	9,5 ± 5,5 8,0 (6,0; 12,0) (0, 27)	13,3 ± 7,4 13,0 (8,0; 19,0) (0, 36)	-3,7 ± 4,4 -3,0 (-7,0; 0,0) (-16, 3)	P < 0,0001

Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (0,3 %/2,5 %) reduzierte vorwiegend Akne-Narben von 2 - 4 mm Größe (Mittelwert Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel) 9,0 ± 5,4; Mittelwert Vehikel-Gel 12,1 ± 7,0; gemittelter Behandlungsunterschied vs. Vehikel-Gel -3,1 ± 4,1), während die Reduktion von Narben größer als 4 mm geringer war (Mittelwert Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel 0,6 ± 0,8; Mittelwert Vehikel-Gel 1,2 ± 1,9; gemittelter Behandlungsunterschied vs. Vehikel-Gel -0,6 ± 1,5).

Abbildung 1 zeigt die prozentuale Änderung der Gesamtzahl atrophischer Narben für die mit Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (Adapalen + BPO 0,3 %/2,5 %) beziehungsweise Vehikel behandelte Gesichtshälfte nach Visite.

Abbildung 1



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mit Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel wurde bei 26 Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis 33 Jahren) mit schwerer Akne vulgaris eine pharmakokinetische Studie durchgeführt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen auf allen potenziell betroffenen Bereichen mit einmal täglichen Applikationen von durchschnittlich 2,3 g/Tag (Spanne: 1,6 - 3,1 g/Tag) Adapalen/Benzoylperoxid 3 mg/g + 25 mg/g Gel (0,3 %/2,5 %) behandelt, das als dünne Schicht auf Gesicht, Schultern sowie oberen Brust- und Rückenbereich aufgetragen wurde. Nach 4-wöchiger Behandlung hatten 16 Patienten (62 %) quantifizierbare Adapalen-Plasmakonzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze (LOQ von 0,1 ng/ml) mit einer mittleren C_{max} von 0,16 ± 0,08 ng/ml und einer mittleren AUC_{0-24h} von 2,49 ± 1,21 ng*h/ml. Patienten mit der

höchsten Exposition hatten C_{max}- bzw. AUC_{0-24h}-Werte von Adapalen von 0,35 ng/ml bzw. 6,41 ng*h/ml.
In pharmakokinetischen Studien, die sowohl mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel (1 mg/g + 25 mg/g) als auch mit Adapalen/Benzoylperoxid Gel (3 mg/g + 25 mg/g) durchgeführt wurden, wurde nachgewiesen, dass die transdermale Resorption von Adapalen nicht durch Benzoylperoxid beeinflusst wird.

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 Potenzial 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 dermaler 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 dermaler 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 dermaler 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.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Adapalen das Potenzial hat, sehr persistent und umwelttoxisch zu sein (siehe Abschnitt 6.6).

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Adapalen ein Risiko für das Gewässer darstellen kann.

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

Weiße 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 15 g
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 Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
2310 Luxembourg
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

7022042.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25 Juni 2026.

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

11. STAND DER INFORMATION

Verschreibungspflichtig