Vaniqa 11,5%-Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Gramm Vaniqa 11,5% Creme enthält 115 mg Eflornithin (als Hydrochlorid-Monohydrat).

Sonstige Bestandteile:

Ein Gramm Creme enthält 47,2 mg Cetostearylalkohol, 14,2 mg Stearylakohol, 0,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,32 mg Propyl-4-hydroxybenzoat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme.

Weiße bis cremefarbene Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Hirsutismus im Gesicht bei Frauen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Vaniqa Creme sollte zweimal täglich in einem Abstand von mindestens acht Stunden auf die betroffene Hautfläche aufgetragen werden. Die Wirksamkeit wurde nur für befallene Bereiche im Gesicht und unterhalb des Kinns nachgewiesen. Die Anwendung sollte auf diese Bereiche beschränkt sein. Die Maximalmengen, die in klinischen Studien sicher angewendet wurden, betrugen bis zu 30 Gramm pro Monat.

Eine Besserung des Zustands kann innerhalb von acht Wochen nach Therapiebeginn festgestellt werden.

Eine Dauerbehandlung kann zu einer weiteren Besserung führen und ist für einen dauerhaften Therapieerfolg notwendig. Innerhalb von 8 Wochen nach Absetzen der Therapie kann sich der gleiche Zustand wie vor Behandlungsbeginn wieder einstellen.

Falls innerhalb von vier Monaten nach Therapiebeginn kein Therapieerfolg festzustellen ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Es kann notwendig sein, dass die Patientinnen in Verbindung mit Vaniqa weiterhin eine Methode zur Haarentfernung (z.B. Rasieren oder Auszupfen) anwenden. In diesem Fall sollte die Creme frühestens fünf Minuten nach der Rasur oder der Anwendung einer anderen Methode zur Haarentfernung aufgetragen werden, da es ansonsten zu vermehrtem Stechen oder Brennen kommen kann.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vaniqa bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor, um eine Verwendung in dieser Altersgruppe zu begründen.

Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vaniqa bei Frauen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind nicht nachgewiesen. Da die Sicherheit von Vaniqa bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht wurde, ist bei der Verschreibung von Vaniqa bei diesen Patientinnen Vorsicht geboten. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Auf die betroffenen gereinigten und trockenen Hautflächen eine dünne Schicht der Creme auftragen. Die Creme gründlich einmassieren. Die Creme so auftragen, dass nach dem Einreiben keine sichtbaren Reste auf den behandelten Stellen verbleiben. Nach dem Auftragen dieses Medikaments die Hände waschen. Um die größtmögliche Wirksamkeit zu erzielen, sollte die behandelte Hautfläche nach dem Auftragen der Creme vier Stunden lang nicht gereinigt werden. Kosmetika (einschließlich Sonnenschutzmittel) können auf die behandelten Hautflächen aufgetragen werden, jedoch frühestens fünf Minuten nach Anwendung der Creme.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Eflornithin oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übermäßiger Haarwuchs kann durch eine schwerwiegende Grunderkrankung verursacht sein (z.B. polyzystisches Ovarialsyndrom, Androgene produzierendes Neoplasma) oder durch bestimmte Wirkstoffe (z.B. Ciclosporin, Glucocorticoide, Minoxidil, Phenobarbital, Phenytoin, kombinierte Östrogen-Androgen-Hormonersatztherapie). Diese Faktoren sollten generell bei der medizinischen Behandlung von Patientinnen, die für eine Verschreibung von Vaniqa infrage kommen, berücksichtigt werden.

Vaniqa ist ausschließlich zur Anwendung auf der Haut bestimmt. Ein Kontakt mit Augen oder Schleimhäuten (z.B. Nase oder Mund) ist zu vermeiden. Bei Auftragen der Creme auf wunde oder rissige Haut kann es zu vorübergehendem Stechen oder Brennen kommen.

Bei Auftreten einer Hautreizung oder Unverträglichkeitsreaktion sollte die Anwendung vorübergehend auf einmal täglich reduziert werden. Falls die Hautreizung andauert, sollte die Behandlung abgesetzt und der Arzt zu Rate gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Cetostearylalkohol und Stearylalkohol, die lokale Hautreaktionen verursachen können (z.B. Kontaktdermatitis), sowie Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat, die (möglicherweise verzögert) allergische Reaktionen auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus klinischen Studien zu einer begrenzten Zahl von exponierten Schwangerschaften (22) deuten darauf hin, dass es keine klinischen Anhaltspunkte für Nebenwirkungen von Vaniqa auf die Mutter oder den Fetus gibt. Von den 22 Schwangerschaften, die während der Studien beobachtet wurden, traten nur 19 während der Anwendung von Vaniqa durch die Patientin auf. Aus diesen 19 Schwangerschaften gingen 9 gesunde Kinder hervor, 5 Schwangerschaften wurden abgebrochen, in 4 Fällen kam es zu einer Fehlgeburt und in 1 Fall trat eine angeborene Behinderung auf (Down-Syndrom beim Kind einer 35-Jährigen). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollten Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, eine andere Methode zur Entfernung von Gesichtshaar anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eflornithin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Frauen sollten Vaniqa während der Stillzeit nicht anwenden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Vaniqa hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen, die in der Regel die Haut betrafen, waren zumeist von geringer Intensität und verschwanden ohne Absetzen von Vaniqa oder Einleitung einer medizinischen Behandlung. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war eine im Allgemeinen leichte Akne. In kontrollierten Studien mit der Cremegrundlage als Kontrolle (n= 596) wurde bei 41%der Patientinnen vor Beginn der Behandlung eine Akne beobachtet. Bei 7% der Patientinnen, die mit Vaniqa behandelt wurden, und bei 8% der Patientinnen, die mit der Cremegrundlage behandelt wurden, kam es zu einer Verschlechterung ihres Zustands. Von den Patientinnen, bei denen vor Beginn der Behandlung keine Akne vorlag, berichtete ein ähnlich hoher Prozentsatz (14%) nach der Behandlung mit Vaniqa oder der Cremegrundlage eine Akne.

In der folgenden Liste ist die Häufigkeit unerwünschter Hautreaktionen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, gemäß MedDRA-Konvention angegeben. Bei diesen Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Es ist zu beachten, dass in diesen Studien über 1350 Patientinnen über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu einem Jahr mit Vaniqa behandelt wurden, während nur etwas mehr als 200 Patientinnen 6 Monate lang mit der Cremegrundlage behandelt wurden. Die meisten Nebenwirkungen wurden ähnlich häufig unter Vaniqa wie unter der Cremegrundlage berichtet. Die mit Sternchen (*) gekennzeichneten Hautreaktionen Brennen, Stechen, Kribbeln, Hautausschlag und Erythem wurden häufiger bei den mit Vaniqa behandelten Patientinnen berichtet als bei jenen, die mit der Cremegrundlage behandelt wurden.

Häufigkeit der in klinischen Studien mit Vaniqa beobachteten Nebenwirkungen (gemäß MedDRA-Konvention).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig (≥1/10)	Akne
Häufig (≥1/100 bis <1/10):	Pseudofolliculitis barbae, Alopezie, Stechen*, Brennen*, trockene Haut, Pruritus, Erythem*, Kribbeln*, Hautreizungen, Hautausschlag*, Follikulitis
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100):	Eingewachsene Haare, Gesichtsödeme, Dermatitis, Ödeme am Mund, papulöser Ausschlag, Hautblutungen, Herpes simplex, Ekzeme, Cheilitis, Furunkulose, Kontaktdermatitis, Haarschaftanomalie, ungewöhnliches Haarwachstum, Hypopigmentierung, Hautrötung, Taubheitsgefühl in den Lippen, Empfindlichkeit der Haut
Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Rosacea, seborrhoische Dermatitis, Hautneoplasien, makulopapulöser Ausschlag, Hautzysten, vesikulobullöser Ausschlag, Hautstörungen, Hirsutismus, Spannen der Haut

Jugendliche

Die bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen sind jenen ähnlich, die bei Erwachsenen beobachtet

werden.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der minimalen kutanen Penetration von Eflornithin (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Dennoch sollte bei sehr hoch dosierter kutaner Anwendung oder versehentlicher oraler Einnahme auf ein Auftreten von Wirkungen geachtet werden, wie sie unter therapeutischen Dosen von intravenös verabreichtem Eflornithin (400 mg/kg/Tag oder ca. 24 g/Tag) bei der Behandlung einer Infektion mit Trypanosoma brucei gambiense (afrikanische Schlafkrankheit) beobachtet werden: Haarverlust, Schwellung im Gesicht, Krampfanfälle, Hörschäden, gastrointestinale Störungen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche, Schwindel, Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Bei Auftreten von Symptomen einer Überdosierung ist die Anwendung des Arzneimittels zu beenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Dermatika

ATC-Code: D11AX16.

Eflornithin hemmt irreversibel die Ornithin-Decarboxylase, ein Enzym, das an der Bildung des Haarschaftes durch den Haarfollikel beteiligt ist. Vaniqa verlangsamt erwiesenermaßen das Haarwachstum.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaniqa wurden in zwei doppelblinden, randomisierten klinischen Studien mit der Cremegrundlage als Kontrolle an 596 Frauen der Hauttypen I-VI (395 wurden mit Vaniqa, 201 mit der Cremegrundlage behandelt) geprüft, wobei die Behandlungsdauer bis zu 24 Wochen betrug. 48 Stunden nachdem die Frauen die behandelten befallenen Hautbereiche im Gesicht und unterhalb des Kinns rasiert hatten, wurde von den Prüfärzten die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert auf einer 4-Punkte-Skala bewertet. Hierfür wurden Parameter wie Haarlänge und -dichte und dunkles Erscheinungsbild der Haut, bedingt durch das Vorhandensein von Terminalhaaren, berücksichtigt. Eine Besserung wurde bereits 8 Wochen nach Therapiebeginn festgestellt.

Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden nachfolgend zusammengefasst dargestellt:

Resultat*	Vaniqa 11,5% Creme	Cremegrundlage
rein / fast rein	6%	0%
deutliche Besserung	29%	9%
Besserung	35%	33%
keine Besserung/ Verschlechterung	30%	58%

* Bei Therapieende (Woche 24). Bei Patientinnen, die die Behandlung während der Studie abgebrochen hatten, wurden die zuletzt beobachteten Ergebnisse auf Woche 24 übertragen.

In jeder dieser Studien wurde bei Frauen mit dem Ergebnis "deutliche Besserung" und "rein/fast rein" eine statistisch signifikante Besserung ($p \leq 0{,}001$) für Vaniqa im Vergleich zur Cremegrundlage beobachtet. Diese Besserung führte zu einer entsprechenden Verringerung des dunklen Erscheinungsbildes der Gesichtshaut, bedingt durch das Vorhandensein von Terminalhaaren. Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen Unterschied im Behandlungserfolg, wobei 27% der nicht weißen Frauen und 39% der weißen Frauen eine deutliche bis mehr als deutliche Verbesserung zeigten. Eine Subgruppen-Analyse zeigte außerdem eine deutliche oder mehr als deutliche Verbesserung bei 29% der übergewichtigen Frauen (BMI ≥30) und 43% der normalgewichtigen Frauen (BMI <30). Ca. 12% der Frauen in den klinischen Studien waren postmenopausal. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Besserung ($p < 0{,}001$) im Vergleich zur Cremegrundlage beobachtet.

Eine Eigenbewertung durch die Patientinnen zeigte eine deutliche Verringerung der psychischen Beeinträchtigung durch ihren Zustand. Dies wurde durch die Antworten auf 6 Fragen auf einer visuellen Analogskala gemessen. Vaniqa verringerte signifikant den Schweregrad der Beeinträchtigung, die Patientinnen durch den Haarwuchs im Gesicht und durch den Zeitaufwand für die Entfernung, die Behandlung oder das Überdecken des Haarwuchses empfanden. Außerdem fühlten sich die Patientinnen in verschiedenen gesellschaftlichen und beruflichen Situationen wohler. Die Eigenbewertungen der Patientinnen korrelierten mit den Beobachtungen der Ärzte hinsichtlich der Wirksamkeit. Diese für die Patientinnen sichtbaren Unterschiede wurden 8 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet.

Innerhalb von 8 Wochen nach einem Therapieabbruch stellte sich der gleiche Zustand wie vor Behandlungsbeginn wieder ein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Frauen, die sich rasierten, betrug die kutane Penetration von Eflornithin in Vaniqa im Steady state 0,8%.

Die Plasma-Halbwertszeit von Eflornithin im Steady state betrug ca. 8 Stunden. Der Steady state wurde innerhalb von vier Tagen erreicht. Die höchste bzw. niedrigste Plasmakonzentration von Eflornithin im Steady

state betrug etwa 10 ng/ml bzw. 5 ng/ml. Die AUC über 12 Stunden im Steady state betrug 92,5 ng·h/ml. Elflornithin wird, soweit bekannt, nicht metabolisiert und wird primär mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, einschließlich einer Studie zur Photokanzerogenität an Mäusen, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
In einer dermalen Fertilitätsstudie an Ratten wurden in Dosen von bis zum 180-Fachen der humantherapeutischen Dosis keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. In dermalen Teratogenitätsstudien wurden bei Ratten und Kaninchen in Dosen von bis zum 180-Fachen bzw. 36-Fachen der humantherapeutischen Dosis keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Höhere Dosierungen führten zu maternaler und fetaler Toxizität ohne Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cetostearylalkohol
Macrogolcetylstearylether
Dimeticon
Glycerolstearat
Polyethylenglykolstearat
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)
Paraffinöl
Phenoxyethanol
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)
gereinigtes Wasser
Stearylalkohol
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tube mit Polypropylen-Schraubverschluss, mit 15 g, 30 g oder 60 g Creme.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanien

8. Zulassungsnummer

EU/1/01/173/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. März 2001 / 7. März 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.