

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Differine krém (adapalenum)

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Differine krém

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Adapalenum.....0,10 g ve 100 g krému

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém.

Bílý lesklý hladký krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

DIFFERINE krém je určen k zevní terapii *acne vulgaris* u mladistvých a dospělých. Zvláště vhodný je při léčbě akné s lokalizací na obličeji, na hrudi a na zádech.

4.2. Dávkování a způsob podání

DIFFERINE krém se aplikuje v tenké vrstvě na řádně osušené postižené plochy, vyjma očí a rtů, (**viz 4.4 Zvláštní upozornění**) 1x denně večer po umytí. Pokud je nutné terapii redukovat nebo přerušit, je možné léčbu obnovit znovu, ve chvíli kdy pacient opět toleruje léčbu. Lze očekávat, že se klinické zlepšení projeví do 4 až 8 týdnů léčby. Další zlepšení lze vyhodnotit po třech měsících léčby přípravkem Differine.

Kožní bezpečnost přípravku Differine byla prokázána pro šestiměsíční období podávání.

Bezpečnost a účinnost přípravku Differin Gel nebyla studována u dětí mladších než 12 let.

Pacienti, používající kosmetiku, by měli používat kosmetiku nekomedogenní (*přípravek neucpává póry mazových žláz*) a nestahující.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost ke kterékoli složce.

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

V případě jakékoli alergické reakce by měla být terapie vysazena. V případě lokálního podráždění může pacient snížit frekvenci nanášení, vysadit terapii dočasně nebo trvale. Differine krém by neměl přijít do kontaktu se sliznicemi, neměl by být aplikován v bezprostřední blízkosti očí, úst, nosních křídel. Při zasažení očí je nutné lék okamžitě vymýt teplou vodou. Krém by neměl být aplikován na porušenou (pořezání, oděrky) nebo ekzematózní kůži, nedoporučuje se u pacientů s těžkou formou akné.

Při používání dalších zevních léčiv k terapii akné by tato měla být používána odděleně

Nežádoucí účinky a efektivita **DIFFERINE krému** nebyla testována na novorozencích a dětech.

Pokud pacient používá kosmetiku, měla by být nekomedogenní a neadstringentní

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

I přesto, že nejsou známy žádné interakce mezi přípravky pro zevní použití, které by mohly být podávány současně s adapalénem, by **DIFFERINE krém** neměl být aplikován zároveň s ostatními retinoidy nebo léky s podobným mechanismem účinku.

Adapalén je chemicky nereaktivní, stabilní při expozici světlu a kyslíku. Při studiích na zvířatech a na člověku byl prokázán spíše fototoxický než fotoalergický účinek adapalenu, používání adapalenu během opakované expozice UV záření není bezpečné, jak bylo prokázáno studiemi u zvířat i u lidí. Proto je zakázáno přílišné opalování přímým i umělým sluncem během terapie adapalénem.

Průnik adapalenu do kůže je malý (**viz 5.2 Farmakokinetické vlastnosti**), a proto je léková interakce s celkově podávanými léčivy nepravděpodobná. **DIFFERINE krém** nijak neovlivňuje účinnost antibiotik.

DIFFERINE krém může způsobit lokální podráždění, které se může být potencováno současným používáním abrazivních, slupovacích, adstringentních a jiných dráždivých prostředků. Při používání dalších zevních léčiv k terapii akné, např. erytromycin (max. 4%), clindamycin fosfát (1% base) nebo benzoyl peroxid krém (max. 10%), by tato měla být používána odděleně, např. ráno některé z uvedených léčiv a večer **DIFFERINE krém** tak, aby nedošlo kumulaci dráždivého efektu.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Studie u zvířat při perorální cestě podání prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz oddíl 5.3).

Klinické zkušenosti s lokálně aplikovaným adapalénem v těhotenství jsou omezené, avšak

několik údajů, které jsou k dispozici, neukazují na škodlivé účinky na těhotenství nebo zdraví plodu exponovaného v časně fázi těhotenství.
Vzhledem k omezeným dostupným údajům a vzhledem k velmi slabému průchodu adapalenu kůží je možné, že by se Differin neměl v těhotenství používat.
V případě neočekávaného těhotenství je třeba léčbu přerušit.

Kojení:

Po kožní aplikaci Differinu nebyly prováděny žádné studie týkající se zvířecího či lidského mléka. Nepředpokládají se žádné účinky na kojence, jelikož systémová expozice kojící ženy Differinu je zanedbatelná.

Differin lze během kojení užívat. Aby se předešlo kontaktní expozici kojence, je třeba se během kojení vyhnout nanášení Differinu v oblasti hrudníku.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řízení vozidel a obsluhy přístrojů není nijak ovlivněna.

4.8. Nežádoucí účinky

Differin může způsobovat následující nepříznivé lékové reakce:

Orgánový systém (MeDRA)	Frekvence	Nepříznivá léková reakce
Poruchy kůže a Podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Suchá kůže, podráždění kůže, pocit pálení kůže, erytém
	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Kontaktní dermatitida , kožní obtíže, spálení od slunce , svědění, olupování kůže, akné
	Neznámé*	Kožní bolest, otok kůže, podráždění očních víček, erytém očních víček, svědění očních víček, otok očních víček

*Údaje z dohledu po uvedení na trh

4.9. Předávkování

DIFFERINE krém je určen pouze pro kožní podání. Nadměrné používání krému nevede k urychlení nebo výraznému zlepšení terapeutického efektu. Při nadměrném používání krému se může vyskytnout podráždění kůže, zarudnutí, olupování.

Perorální dávka potřebná k vyvolání toxického efektu u myší je více než 10g/kg. Přestože množství náhodně požitého krému je malé, je v tomto případě doporučen výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: retinoidy pro lokální aplikaci k terapii akné

ATC kód : D10AD03

Adapalen je retinoidu podobná sloučenina, která má na modelu zánětu *in vivo* a *in vitro* protizánětlivý účinek. Adapalen je chemicky nereaktivní, stabilní při expozici světlu a kyslíku. Adapalen se váže jako tretinoin na specifické jaderné receptory kyseliny retinové, neváže se na cytosolové receptory.

Adapalen aplikován zevně má při studiích na myším modelu (myší nos) komedolytický efekt, ovlivňuje keratinizaci a diferenciaci epidermu, t. j. mechanismy, které se podílejí na patogenezi *acne vulgaris*. Adapalen normalizuje diferenciaci folikulárních epitelálních buněk s následným snížením tvorby mikrokomedonů.

Adapalen má při testování účinku retinoidů *in vivo* a *in vitro* velmi dobrý protizánětlivý efekt. Inhibuje chemotaktickou a chemokinetickou odpověď humánních polymorfonukleárních leukocytů a lipooxidaci arachidonové kyseliny, mediátoru zánětu. Adapalen modifikuje buněčnou protizánětlivou odpověď. Studie na člověku prokázaly významnou redukci kožních zánětlivých projevů akné-papulek a pustulek.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Průnik adapalenu do kůže je malý, ani po dlouhodobé aplikaci krému na velké postižené plochy nebyly zjištěny měřitelné hladiny adapalenu v séru, při měření s analytickou senzitivitou $0,15 \text{ ng.ml}^{-1}$. Po podání adapalenu značeného [^{14}C] potkanům (i.v., i.p., p.o., lokálně), králíkům (i.v., p.o., lokálně), a psům (i.v., p.o.) byla detekována radioaktivita v různých tkáních, nejvyšší hladiny byly nalezeny v játrech, slezině, nadledvinkách a ováriích. U zvířat byla testy prokázána primární exkrece adapalenu žlučí, adapalen byl odbouráván převážně O-demethylací, hydroxylací a konjugací.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Při studiích na zvířatech byla prokázána dobrá tolerance adapalenu při zevní (kutánní) aplikaci-6 měsíců u králíků, 2 roky u myší. Hlavní příznaky toxicity preparátu-syndrom hypervitaminozy A (rozpuštění kostí, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy a nepatrná anemie) se projevíly u všech testovaných zvířat po perorálním

podávání. Velké perorální dávky adapalenu vyvolávají neurologické, kardiovaskulární a respirační obtíže u zvířat. Adapalen není mutagenní. Celoživotně byl podáván adapalen u myší kutánně v dávce 0,6; 2 a 6 mg/kg/den, což vedlo k statisticky významnému zvýšení výskytu benigního feochromocytomu dřeně nadleveníek. Také u potkanních samců, kteří dostávaly perorálně den 0,15; 0,5 a 1,5mg/kg/den, došlo ke statisticky významnému zvýšení výskytu benigního feochromocytomu dřeně nadleveníek Tyto nežádoucí účinky se nevyskytují při zevní (kutánní) aplikaci adapalenu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Karbomer 934P, makrogol - 1000 - methylglukososeskvistearat, glycerol, skvalan , methylparaben, propylparaben, dinatrium-edetát, seskvistearat methylglukosy, fenoxylethanol, cyklometikon, hydroxid sodný, čištěná voda.

6.2. Inkompatibility

Neznámy.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Zaslepená Al tuba s vnitřní ochrannou vrstvou (epoxy-fenolová pryskyřice), PP šroubovací uzávěr, krabička..

Velikost balení 30 g.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jemně vymačknout na prsty ze spodu tuby množství krému postačující k pokrytí postižených ploch. Po použití dobře uzavřít.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza - La Défense 4
20, av.A.Prothin
92927 La Défense Cedex
FRANCIE

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

46/106/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7.3.2001 /

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.12.2010