

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Differin, 1 mg/g, kräm

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Adapalen 1 mg/g

Hjälpämnen med känd effekt: metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kräm

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acne vulgaris på bröst, rygg och i ansiktet, då komedoner, papler och pustler dominerar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ett tunt lager påstrykes 1 gång dagligen på de acneangripna områdena före sänggåendet. De angripna områdena skall vara torra och rena innan applicering.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Differin kräm har inte studerats hos barn under 12 år.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Om en reaktion som tyder på känslighet eller om en svår irritation uppstår ska behandlingen med Differin kräm avbrytas. Beroende på graden av den lokala reaktionen, bör patienten rekommenderas att använda läkemedlet mindre frekvent, tillfälligt upphöra med behandlingen tills reaktionen avklingat eller att helt avbryta den. Behandling med en applikation dagligen kan återupptas om så bedöms möjligt.

Differin kräm får inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om läkemedlet kommer i ögat, skölj omedelbart med varmt vatten. Läkemedlet bör inte användas på skadad (sår och skrubbsår), solbränd eller eksematös hud. Det bör heller inte användas av

patienter med allvarlig acne på stora delar av kroppen, perioral dermatit och, tills ytterligare data föreligger, ej heller på acne rosacea.

Exponering i kraftigt solljus eller ultraviolett strålning, vilket även gäller solarium, bör minimeras vid användning av adapalen. Det rekommenderas att använda solskyddsprodukter och täckande kläder över behandlade områden när exponering i solljus inte kan undvikas.

Differin kräm innehåller metylparahydroxibensoat (konserveringsmedel E218) och propylparahydroxibensoat (konserveringsmedel E216) vilka kan orsaka allergiska reaktioner (kan uppstå efter avslutad behandling).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorption av adapalen genom human hud är låg (se avsnitt 5.2), och interaktion med systemisk medicinering är därför osannolik. Det finns inga bevis för att effekten av perorala preparat, till exempel preventivmedel och antibiotika, påverkas av kutan användning av Differin kräm.

Det finns inga kända interaktioner mellan annan samtidig användning av läkemedel som används kutant och Differin kräm.

Utvärtes medel mot acne som t ex lösningar med erytromycin (upp till 4%) eller klindamycinfosfat (1% som bas), eller vattenbaserade geler med upp till 10% benzoylperoxid kan användas på morgonen, då Differin kräm används på natten eftersom det inte förekommer någon ömsesidig nedbrytning eller kumulativ irritation. Andra retinoider eller produkter med liknade verkningsmekanism ska emellertid inte användas samtidigt med adapalen.

Differin kräm kan orsaka mild lokalirritation och det är därför möjligt att samtidig användning av peelingprodukter, rengöringsvätskor, starkt uttorkande produkter, adstringerande eller irriterande produkter (aromatiska och alkoholbaserade produkter) kan orsaka en additiv irriterande verkning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Differin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering med orala doser (se avsnitt 5.3).

Klinisk erfarenhet från lokalt applicerad adapalen under graviditet är begränsad men de få data som finns tillgängliga av exponering tidigt under graviditeten indikerar inga skadliga effekter på graviditeten eller fostrets hälsa. På grund av de begränsade data som är tillgängliga, och eftersom en mycket liten passage av adapalen är möjlig genom huden, ska Differin kräm inte användas under graviditet.

Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Inga studier på passage till mjölk efter kutan applicering av Differin kräm har utförts på vare sig djur eller människa. Inga effekter på det diande barnet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för Differin kräm av den ammande mamman är försumbar. Differin kräm kan användas under amning.

För att undvika exponering av det nyfödda barnet ska applicering av Differin kräm på bröstet undvikas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Differin kräm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Differin kräm kan orsaka följande biverkningar:

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Torr hud, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Kontaktdermatit, obehag i huden, solsveda, pruritus, hudexfoliation, acne
	Ingen känd frekvens*	Allergisk dermatit (allergisk kontaktdermatit), hudsmärta, svullnad av hud, ögonlocksirritation, ögonlockserytem, ögonlockspruritus, ögonlockssvullnad, brännskada på applikationsstället**, hypopigmentering av huden, hyperpigmentering av huden
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion, angioödem

* Kan inte beräknas från tillgängliga data

** De flesta fall av ”brännskada på applikationsstället” var ytliga brännskador men fall med reaktioner i form av andra gradens brännskada har rapporterats.

Erytem, fjällning, torrhet, klåda, brännande känsla, hudirritation och uppflammande av acne uppträder vanligtvis under den första behandlingsmånaden och minskar sedan i frekvens och allvarlighetsgrad. Dessa biverkningar är reversibla.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Differin skall uteslutande användas på huden och inte intas peroralt.

Om Differin kräm appliceras i överskott uppnås varken snabbare eller bättre resultat och uttalad rodnad, avflagnings eller obehag kan förekomma.

Den perorala akutdosen av Differin kräm som krävs för att orsaka toxiska effekter i möss och råttor är större än 10g/kg. Om krämen av misstag intas peroralt bör en lämplig ventrikeltömningsmetod övervägas om inte mängden är liten.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot acne för utvärtes bruk.

ATC-kod: D10AD03

Adapalen är en retinoidliknande substans med antiinflammatoriska effekter som i *in vivo* och *in vitro* inflammationsmodeller visats ha antiinflammatoriska egenskaper. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoidsyrareceptorer.

Adapalens verkningsmekanism antas vara en normalisering av differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i en nedsatt mikrokomedon bildning.

Mekanistiskt hämmar adapalen i inflammationsmodeller polymorfonukleära leukocyters kemotaktiska och kemokinetiska respons och även metabolismen av arakidonsyra genom lipooxidation till proinflammatoriska mediatorer. Undersökningar hos patienter talar för att lokalt (kutant) applicerat adapalen kan reducera de inflammatoriska acnekomponenterna (papler och pustler).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorptionen av adapalen genom human hud är låg; i kliniska provningar kunde knappt mätbara nivåer av adapalen i plasma uppmätas med en analytisk känslighet på 0,15 ng/ml efter kronisk applicering.

Efter administrering av ¹⁴C-adapalen i råttor (i.v., i.p., p.o. och kutant), kaniner (i.v., p.o. och kutant) och hundar (i.v. och p.o.) var radioaktiviteten distribuerad över flera vävnader. De högsta nivåerna återfanns i lever, mjälte, binjurar och ovarier. Metabolismen hos djur är tentativt identifierad att ske huvudsakligen genom O-demetylering, hydroxylering och konjugering. Utsöndring föregår primärt biliärt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har adapalen visat sig tolereras väl vid kutan applikation i perioder på upp till 6 månader hos kaniner och 2 år hos möss. Huvudsymtomen på förgiftning var hos alla djurarter vid peroral dosering relaterade till ett hypervitamin A syndrom och omfattade benupplösning, förhöjda alkaliska fosfataser och lätt anemi. Höga perorala doser av adapalen orsakade inga neurologiska, kardiovaskulära eller respiratoriska effekter hos djur. Adapalen är inte mutagen. Livslånga undersökningar med adapalen har utförts på mus med topikala doser på 0,6, 2 och 6 mg/kg/dag och på råttor med perorala doser på 0,15, 0,5 och 1,5 mg/kg/dag. Det enda statistiskt signifikanta resultatet var en ökning av godartat feokromocytom i adrenala

medulla hos vuxna hanrättor som fick adapalen 1,5 mg/kg/dag. Dessa förändringar förmodas inte att ha någon klinisk relevans för dermal användning av adapalen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cyklometikon, skvalan, metylglukosseskvistearat, PEG-20 metylglukosseskvistearat, glycerol, fenoxietanol (konserveringsmedel), karbomer, metylparahydroxibensoat (konserveringsmedel E 218), dinatriumedetat, propylparahydroxibensoat (konserveringsmedel E 216), natriumhydroxid och renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 g och 60 g aluminiumtub täckt på insidan med en epoxifenol resin och försedd med vitt skruvlock av polypropylen. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige
Tel: 018-444 0330, Fax: 018-444 0335
E-post: nordic@galderma.com

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14397

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juli 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 20 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-20