

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Differine 1 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje adapalenum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: methylparaben (E218), propylparaben (E216)

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 dospívajících 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 bod 4.4) 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. Celková léčba trvá 3 - 5 měsíců.

Kožní bezpečnost přípravku Differine byla prokázána pro šestiměsíční období podávání.

Bezpečnost a účinnost přípravku Differine krém nebyla studována u dětí mladších 12 let.

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

4.3. Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6)

- Ženy plánující těhotenství

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a 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. Pokud je vyhodnoceno, že bude pacient léčbu snášet, lze se opět navrátit k aplikaci jednou denně.

Differine krém by neměl přijít do kontaktu se sliznicemi, neměl by být aplikován do bezprostřední blízkosti očí, úst, nosních křídel. Při zasažení očí je nutné přípravek okamžitě vymýt teplou vodou.

Krém nemá být aplikován na porušenou (pořezání, oděrky) nebo ekzematózní kůži, nedoporučuje se u pacientů s těžkou formou akné postihující velké plochy na těle.

Během používání adapalenu je třeba minimalizovat expozici slunečnímu záření nebo umělému UV záření, včetně tzv. horského slunce. Pokud není možné se expozici vyhnout, doporučuje se na léčená místa používat přípravky s ochranným faktorem a chránit se oblečením.

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

Nežádoucí účinky a účinnost Differine krému nebyla testována na novorozencích a dětech.

Pokud pacient používá kosmetiku, měla by být nekomedogenní a neadstringentní.

Differine krém obsahuje:

methylyparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou způsobit alergické reakce (tyto reakce se mohou objevit i po ukončení léčby).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průnik adapalenu do kůže je malý (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti), a proto jsou lékové interakce s celkově podávanými léčivými přípravky nepravděpodobné. Differine krém nijak neovlivňuje účinnost antibiotik.

Nejsou známy žádné interakce mezi přípravky pro zevní použití, které by mohly být podávány současně s adapalenum. Při používání dalších zevních léčivých přípravků k terapii akné, např. erytromycinu (max. 4%), roztoků klindamycin fosfátu (1% jako báze) nebo gelů obsahujících benzoylperoxid (max. 10%) na vodní bázi, by tato léčiva měla být používána ráno, a Differine krém večer tak, aby nedošlo kumulaci dráždivého účinku. Differine krém nemá být aplikován zároveň s ostatními retinoidy nebo léky s podobným mechanismem účinku.

Differine krém může způsobit mírné lokální podráždění, které může být potencionováno současným používáním abrazivních, slupovacích, silně vysušujících, adstringentních a jiných dráždivých prostředků (obsahujících aromatické nebo alkoholické látky).

Adapalen 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 adapalenum.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

Těhotenství:

Přípravek Differine je kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství. Studie u zvířat při perorálním podání prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

Klinické zkušenosti s lokálně aplikovaným adapalenum 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 není vhodné Differine v těhotenství používat. Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je nutné léčbu ukončit.

Kojení:

Nebyly prováděny žádné studie týkající se přechodu přípravku Differine do zvířecího či lidského mléka po kožní aplikaci.

Nepředpokládají se žádné účinky na kojence, jelikož systémová expozice kojící ženy přípravku je zanedbatelná.

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Differine nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Differine krém může způsobovat následující nežádoucí účinky:

Orgánový systém (MeDRA)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáně	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
	Není známo*	Dermatitida alergická (alergická kontaktní dermatitida), kožní bolest, otok kůže, popálení v místě aplikace**, hypopigmentace, hyperpigmentace
Poruchy oka	Není známo*	Podráždění očních víček, erytém očních víček, svědění očních víček, otok očních víček
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Anafylaktická reakce, angioedem

*Údaje ze sledování po uvedení na trh

** Většinu případů „popálení v místě aplikace“ představovaly povrchové popáleniny, ale hlášeny byly i případy reakcí s popáleninou druhého stupně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Differine krém je určen pouze pro kožní podání, nesmí být podáván perorálně. Nadměrné používání krému nevede k urychlení nebo výraznému zlepšení terapeutického účinku. Při nadměrném používání krému se může vyskytnout podráždění kůže, zarudnutí, olupování.

Perorální dávka potřebná k vyvolání toxického účinku u myši a potkanů je více než 10 g/kg. Přesto, pokud množství náhodně požitého krému není malé, doporučuje se 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, tj. 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 účinek. 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 ng.ml⁻¹. Po podání adapalenu značeného [¹⁴C] 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, nadledvinách a ovariích. 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

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 projeví 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 nadledvin. Také u potkaních samců, kteří dostávali perorálně 0,15; 0,5 a 1,5mg/kg/den, došlo ke statisticky významnému zvýšení výskytu benigního feochromocytomu dřeně nadledvin. 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, fenoxxyethanol, cyklometikon, hydroxid sodný, čištěná voda.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a obsah 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 vymáčknout 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 / 20.11.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2021