

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Differin Gel 1 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Differin Gel 1 mg/g bevat 1 mg adapaleen per gram.

Hulpstoffen: propyleenglycol, methylparahydroxybenzooat (E218).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Uiterlijk: gladde witte gel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Differin Gel 1 mg/g is bedoeld voor cutane behandeling van acne vulgaris, waarbij comedonen, papels en pustels overheersen. Acne in het gezicht, op de borst en op de rug kunnen met Differin Gel 1 mg/g worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Differin Gel 1 mg/g moet eenmaal daags – voor het slapen gaan en na het wassen – worden aangebracht op de plaatsen die door acne zijn aangetast. Er moet een dunne film van de gel worden aangebracht waarbij contact met de lippen en ogen moet worden vermeden (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Er moet voor worden gezorgd dat de huid droog is voordat de gel wordt aangebracht.

Omdat het gebruikelijk is dat bij de behandeling van acne wisselende therapieën worden toegepast, wordt aanbevolen dat de arts na drie maanden behandeling met Differin Gel 1 mg/g beoordeelt of de verbetering van de patiënt aanhoudt.

Patiënten die de behandelingsfrequentie moeten verminderen of die de behandeling tijdelijk moeten stopzetten, mogen de frequentie weer verhogen of de behandeling hervatten zodra de arts van oordeel is dat de patiënt de behandeling weer kan verdragen.

Indien patiënten cosmetica gebruiken dienen deze niet-comedogeen en niet-adstringerend te zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Differin Gel 1 mg/g is niet onderzocht in kinderen jonger dan 12 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de ingrediënten van Differin Gel 1 mg/g.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van aanwijzingen voor overgevoeligheid of ernstige irritatie moet de behandeling worden gestopt. Afhankelijk van de mate van lokale irritatie moet de patiënt worden aangeraden om het geneesmiddel minder vaak te gebruiken, het gebruik tijdelijk te stoppen, of de behandeling volledig te staken.

Differin Gel 1 mg/g mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvliezen. Als het product in het oog terecht komt moet het oog onmiddellijk met lauw water worden gespoeld.

Differin Gel 1 mg/g mag niet worden aangebracht op een beschadigde (snij- of schaafwonden) of eczematuze huid. Evenmin mag het worden gebruikt door patiënten met ernstige acne waar grote delen van de huid zijn aangedaan.

Voor gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding: zie rubriek 4.6.

De hulpstof propyleenglycol (E1520) kan huidirritatie veroorzaken, en de hulpstof methylparahydroxybenzoesaat (E218) kan – mogelijk vertraagde- allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties bekend met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd met Differin Gel 1 mg/g zouden kunnen worden gebruikt. Desondanks dienen andere retinoiden of geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme niet tegelijk met adapaleen gebruikt te worden.

Adapaleen is stabiel onder invloed van zuurstof en licht, en chemisch niet reactief. Hoewel uitgebreide studies bij dieren en mensen hebben aangetoond dat adapaleen geen fototoxische of foto-allergische potentie heeft, is de veiligheid van het gebruik van adapaleen tijdens herhaalde blootstelling aan zonlicht of UV-straling noch bij dieren noch bij de mens vastgesteld. Daarom moet blootstelling aan overmatig zonlicht of UV-straling worden vermeden.

Adapaleen wordt slechts in geringe mate door de huid geabsorbeerd (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen) en derhalve is de kans op interacties met systemisch werkende geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Er zijn geen aanwijzingen dat de werking van orale geneesmiddelen zoals anticonceptiva en antibiotica wordt beïnvloed door het cutaan gebruik van Differin Gel 1 mg/g.

Gebruik van Differin Gel 1 mg/g kan plaatselijk lichte irritatie veroorzaken. Daarom kan gelijktijdig gebruik van keratolytische, schurend reinigende, sterk uitdrogende, adstringerende of irriterende producten (zoals aromatische of alcoholische producten) een additief irriterend effect hebben.

Andere cutane behandelingen van acne, zoals erythromycine (max. 4%) of oplossingen van clindamycinefosfaat (1% als base) of benzoylperoxide hydrogelen (max. 10%) kunnen echter 's ochtends worden gebruikt indien Differin Gel 1 mg/g 's avonds wordt toegepast, omdat dit geen wederzijdse ontleding of cumulatieve irritatie veroorzaakt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Uit experimenteel onderzoek met orale toediening bij dieren is bij hoge systemische blootstelling reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Klinische ervaring met lokale toediening van adapaleen tijdens de zwangerschap is beperkt, en veilig gebruik van Differin tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. De beperkte beschikbare gegevens wijzen echter niet op schadelijke effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus bij blootstelling tijdens de vroege zwangerschap. Vanwege de beperkte beschikbare gegevens en omdat een zeer geringe passage van adapaleen door de huid mogelijk is dient Differin niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap of door vrouwen die zwanger willen worden. Alvorens Differin voor te schrijven dienen artsen zich ervan te vergewissen dat vrouwelijke patiënten niet zwanger zijn of willen worden. In geval van een onverwachte zwangerschap dient de behandeling te worden gestaakt.

Borstvoeding:

Er is geen onderzoek verricht naar uitscheiding in de melk van dieren of de mens na het aanbrengen van Differin op de huid. Er worden geen effecten verwacht op de zuigeling aangezien de systemische blootstelling van de zogende moeder aan Differin verwaarloosbaar is. Differin kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Om contactblootstelling van het kind te vermijden dient het aanbrengen van Differin op de borst tijdens het geven van borstvoeding te worden vermeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gebaseerd op het farmacodynamisch profiel en de klinische ervaring is geen negatieve beïnvloeding te verwachten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Differin Gel kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerkingen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Droge huid, huidirritatie, branderig gevoel in de huid, erytheem
	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Contactdermatitis, huidongemakken, zonnebrand, pruritus, schilfering, verergering van acne

	Onbekend	pijnlijke huid, zwelling van de huid, ooglidirritatie, oogliderytheem, ooglidpruritus, ooglidzwellling
--	----------	--

4.9 Overdosering

Differin Gel 1 mg/g moet niet oraal worden ingenomen en is uitsluitend bedoeld voor uitwendig gebruik. Overmatig gebruik ervan zorgt niet voor snellere of betere resultaten en kan leiden tot opvallende roodheid, vervelling of irritatie.

Een geschikte methode om de maag te ledigen moet worden overwogen, tenzij slechts een kleine hoeveelheid per ongeluk is ingenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Adapaleen is een retinoïde-achtige verbinding, waarvan in *in vivo* en *in vitro* modellen voor ontsteking werd aangetoond dat deze over anti-inflammatoire eigenschappen beschikt. Adapaleen is stabiel onder invloed van zuurstof en licht, en chemisch niet reactief. Adapaleen gaat, zoals tretinoïne, een binding aan met specifieke nucleaire receptoren voor retinoïnezuur. In tegenstelling tot tretinoïne gaat adapaleen geen binding aan met cytosolische receptorproteïnen.

Op de huid aangebrachte adapaleen is comedolytisch in het 'rhino mouse'-model en heeft ook invloed op de abnormale epidermale keratinisatie en differentiatie, die beide aanwezig zijn bij de pathogenese van acne vulgaris. Het werkingsmechanisme van adapaleen zou bestaan uit de normalisatie van de differentiatie van folliculaire epitheliale cellen met als resultaat een vermindering van de vorming van micro-comedonen.

Adapaleen is zowel *in vivo* als *in vitro* in standaard anti-inflammatoire proeven beter dan referentie-retinoïden. Adapaleen remt de chemotactische en chemokinetische reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten, evenals het metabolisme door lipo-oxidatie van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne gewijzigd wordt door adapaleen. Studies bij mensen leveren klinisch bewijs dat adapaleen bij cutane toediening effectief is in het verminderen van de inflammatoire componenten bij acne (papels en pustels).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van adapaleen door de huid is laag; in klinische studies werden, met een analytische gevoeligheid van 0,15 ng/ml, na chronische cutane toediening op grote oppervlakte acne-huid geen meetbare adapaleen-concentraties in het plasma gevonden.

Na toediening van [¹⁴C]-adapaleen aan ratten (IV, IP, oraal en cutaan), konijnen (IV, oraal en cutaan) en honden (IV en oraal) werd de radioactiviteit verdeeld over verschillende weefsels. De hoogste niveaus werden gevonden in de lever, de milt, de bijnieren en de eierstokken.

Experimenteel is vastgesteld dat het metabolisme bij dieren vooral via O-demethylatie, hydroxylatie en conjugatie gaat. De uitscheiding gebeurt vooral via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven werd adapaleen goed verdragen na cutane applicatie gedurende periodes tot zes maanden bij konijnen en tot twee jaar bij muizen. De voornaamste symptomen van toxiciteit, gezien bij alle diersoorten bij orale toediening, hadden te maken met een hypervitaminose A syndroom, waaronder verzwakking van de beenderen, verhoging van alkalische fosfatase en een lichte vorm van anemie. Hoge orale doses adapaleen veroorzaakten geen neurologische, cardiovasculaire of respiratoire bijwerkingen bij dieren. Adapaleen is niet mutageen.

Zoals te verwachten is van een retinoïde-achtige stof veroorzaakt oraal toegediend adapaleen teratogene effecten in ratten en konijnen. Bij cutane doses tot 200 maal de therapeutische dosis, waardoor adapaleen plasmaspiegels ontstonden van 35 tot 120 maal de plasmaspiegels die ontstaan bij therapeutisch gebruik, verhoogde adapaleen de incidentie van additionele ribben in ratten en konijnen, zonder dat de incidentie van ernstige misvormingen toenam.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer 940, propyleenglycol (E1520), poloxamer 182, dinatriumedetaat, methylpara-hydroxybenzoesaat (E218), phenoxyethanol, natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte LDPE tube met witte polypropyleen schroefdop. Differin Gel 1 mg/g wordt geleverd in tubes met een inhoud van 30, 45, 50 en 60 gram. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen in de handel zijn.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

nv Galderma Belgilux sa
Rijksweg 14
2870 Puurs
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Differin Gel 1 mg/g is in het register ingeschreven onder RVG 32496

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

29 augustus 2005/ april 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.6 23 september 2009