

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFFERIN® 0,1% Crème

DIFFERIN® 0,1% Gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g bevat 1 mg adapalene.

Hulpstoffen met bekend effect:

Gel: methylparahydroxybenzoaat (E218) en één gram gel bevat 40mg propyleenglycol (E1520)

Crème: methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Gel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Differin is aangewezen voor de lokale behandeling van acne vulgaris, waarbij comedonen, papels en pustels overheersen. De behandeling is geschikt voor acne ter hoogte van het aangezicht, de borstkas en de rug.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Differin moet éénmaal per dag aangebracht worden vóór het slapengaan en na het wassen, op de plaatsen die door acne zijn aangetast. Een dunne film van de crème of de gel wordt aangebracht waarbij contact met ogen, lippen, slijmvliezen en neusvleugels moet vermeden worden (zie ook sectie 4.4). Zorg ervoor dat de aangetaste plaatsen droog zijn vooraleer Differin aangebracht wordt.

Naargelang de gevoeligheid van de huid dient de farmaceutische vorm aangepast te worden. Voor patiënten met een droge, broze, gevoelige huid is Differin Crème aangeraden omwille van de verzachtende eigenschappen.

Samenvatting van de productkenmerken

Voor patiënten met iets vette huid kan de gel gebruikt worden. In het gelaat worden zowel Differin Gel als Crème aangeraden.

Aangezien het bij de behandeling van acne de gewoonte is therapieën te alterneren, wordt de patiënt aangeraden de arts opnieuw te consulteren na 3 maanden behandeling met Differin. De arts kan dan de klinische verbetering evalueren.

Patiënten die de behandelingsfrequentie moeten beperken of die de behandeling tijdelijk moeten stopzetten, mogen de frequentie opnieuw opdrijven of de behandeling hervatten zodra de arts beslist heeft dat de patiënt de behandeling opnieuw kan verdragen.

Als de patiënt cosmetica gebruikt, moeten deze niet-comedogeen en niet-adstringerend zijn.

Pediatrische populatie

De veiligheid en efficiëntie van Differin werd niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.3. Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van een mogelijke overgevoeligheidsreactie of bij ernstige irritatie moet de medicatie gestaakt worden. Naargelang de ernst van lokale irritatie, wordt de patiënt de raad gegeven het geneesmiddel minder vaak te gebruiken, het gebruik tijdelijk stop te zetten totdat de symptomen verminderen of de behandeling volledig te staken. Een éénmaal daagse applicatie kan worden hervat wanneer men van oordeel is dat de patiënt de therapie kan verdragen.

Differin mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusvleugels of slijmvliezen. Als het product toch in het oog terechtkomt, spoel dan onmiddellijk met warm water. Het product mag niet aangebracht worden op een beschadigde (snij- of schaafwonden) of eczematieuze huid, bij zonnebrand, noch bij patiënten met ernstige acne die zich over grote lichaamsoppervlakten manifesteert.

Blootstelling aan zonlicht en kunstmatige UV straling, inclusief zonnebank, moet beperkt worden tijdens het gebruik van adapalene. Wanneer blootstelling niet kan vermeden worden, dient een zonnefilter gebruikt te worden en wordt aangeraden om beschermende kledij te dragen over de behandelde zone.

Samenvatting van de productkenmerken

Adapalene is stabiel ten opzichte van zuurstof en licht en brengt geen chemische reactie op gang. Uitgebreide studies bij dieren en mensen hebben geen fototoxische noch foto-allergische reacties aangetoond voor adapalene.

Differin Gel bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) dat allergische reacties kan veroorzaken (kan voorkomen nadat de behandeling is voltooid) en 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram, overeenkomend met 4% m/m, dat huidirritatie kan veroorzaken.

Differin Crème bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216) dat allergische reacties kan veroorzaken (kan voorkomen nadat de behandeling is voltooid).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er is geen interactie bekend met andere topische geneesmiddelen. Nochtans moet gelijktijdig gebruik van retinoïden of andere geneesmiddelen met een gelijkaardige werking tesamen met adapalene vermeden worden.
- Aangezien gebruik van Differin plaatselijk een irritatie kan veroorzaken, wordt gelijktijdig gebruik van keratolytische producten, agressieve reinigingsmiddelen, sterk uitdrogende preparaten en adstringerende of irriterende producten (aromatische en alcoholische topica) afgeraden omwille van het extra irriterend effect.
- Lokale anti-acnebehandelingen zoals producten op basis van erythromycine (tot 4%) of clindamycinefosfaat (1% als basis) of waterige gels op basis van benzoylperoxide (tot 10%), mogen evenwel 's morgens gebruikt worden indien Differin 's avonds wordt aangebracht, aangezien dit geen wederzijdse degradatie of cumulatieve irritatie veroorzaakt.
- Gezien de lage absorptiegraad van adapalene doorheen de huid (zie ook 5.2. Farmacokinetische eigenschappen), is kans op interactie met systemische medicatie onwaarschijnlijk. Er bestaan geen bewijzen dat de werking van systemische geneesmiddelen zoals contraceptiva en antibiotica, beïnvloed wordt door het uitwendig gebruik van Differin.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topische retinoïden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er kunnen individuele factoren zijn (zoals een beschadigde huid, overmatig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Differin is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden (zie rubriek 4.3).

Samenvatting van de productkenmerken

Dierproeven bij toediening via orale weg wijzen op reproductieve toxiciteit bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek '5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

De klinische ervaring na lokale toepassing van adapalene tijdens de zwangerschap is beperkt, maar de enkele beschikbare gegevens wijzen niet op schadelijke effecten bij patiënten blootgesteld tijdens de vroege zwangerschap.

Door de beperkte, beschikbare gegevens en omdat een zeer kleine cutane passage van adapalene mogelijk is, dient Differin niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Als dit middel is gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Overdracht naar dierlijke of menselijke melk na toepassing op de huid van Differin werd niet bestudeerd.

Er worden geen effecten op zogende kinderen verwacht, aangezien systemische blootstelling aan Differin bij moeders die borstvoeding geven te verwaarlozen is. Differin kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Om contact met de baby te vermijden, dient behandeling op de borst vermeden te worden gedurende de borstvoeding.

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

Differin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Differin kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Stelsel/orgaanclassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Droge huid, huidirritatie, branderig gevoel van de huid, erytheem.
	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Contactdermatitis, huidongemak, zonnebrand, pruritus, huidafschilfering, acne.
	Onbekend*	Allergische dermatitis (allergische contact dermatitis), pijnlijke huid, gezwollen huid, brandwond op de toedieningsplaats**,

Samenvatting van de productkenmerken

		hypopigmentatie van de huid, hyperpigmentatie van de huid
Oogaandoeningen	Onbekend*	Irritatie van het ooglid, erytheem aan het ooglid, pruritus aan het ooglid, gezwollen ooglid.
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend*	Anafylactische reactie, angio- oedeem

*Post marketing surveillance data

**De meeste gevallen met "brandwond op de toedieningsplaats" waren oppervlakkige brandwonden, maar er zijn ook gevallen van tweedegraads brandwonden gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileëlaan 5/03 1210 BRUSSEL

T + 32 2 528 40 00

Website: : www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicines/notifications-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Overdosering

Differin mag niet oraal worden ingenomen en is uitsluitend bedoeld voor uitwendig gebruik. Overmatig gebruik van het product zorgt niet voor snellere of betere resultaten en kan leiden tot roodheid, desquamatie of ongewenste reacties.

De acute orale dosis van Differin die vereist is om toxische effecten teweeg te brengen bij muizen en ratten is meer dan 10g/kg. Desondanks, tenzij de per ongeluk ingenomen hoeveelheid beperkt is, moet er gedacht worden aan een aangepaste methode om de maag te ledigen.

Samenvatting van de productkenmerken

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: D10A anti-acnegeneesmiddel voor topisch gebruik.
ATC-code: D10A D03

Adapalene is een retinoïdeachtig bestanddeel dat, zoals aangetoond werd in in vivo en in vitro modellen voor ontsteking, over anti-inflammatoire eigenschappen beschikt. Adapalene is stabiel ten opzichte van zuurstof en licht en brengt geen chemische reactie op gang. Adapalene gaat, zoals tretinoïne, een binding aan met specifieke nucleaire receptoren voor retinoïnezuur.

In tegenstelling tot tretinoïne, gaat adapalene geen binding aan met cytosolische receptorproteïnen.

Adapalene aangebracht op de huid is comedolytisch in het "rhino-mouse"-model en oefent bovendien een invloed uit op de abnormale, epidermale keratinisatie en differentiatie, die beide aanwezig zijn bij de pathogenese van acne vulgaris. De werkingwijze van adapalene zou bestaan in de normalisatie van de differentiatie van folliculaire epitheliale cellen met als resultaat een vermindering van de vorming van microcomedonen.

Adapalene is beter dan referentie-retinoïden bij standaard ontstekingsproeven, zowel in vivo als in vitro. Qua werking verhindert het product de chemotactische en chemokinetische reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten evenals het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators door lipo-oxydatie. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne gewijzigd kan worden door adapalene. Studies bij mensen leveren klinische bewijzen dat adapalene bij lokale toediening de inflammatoire component bij acne (papels en pustels) vermindert.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van adapalene doorheen de huid is laag; bij klinische proeven werden geen meetbare adapalene-concentraties in het plasma gevonden na chronische applicatie op de acnehuid, en dit met een analytische gevoeligheidsgraad van 0,15 ng/ml.

Na toediening van [¹⁴C]-adapalene bij ratten (IV, IP, oraal en lokaal), konijnen (IV, oraal en lokaal) en honden (IV en oraal), werd radioactiviteit vastgesteld in verscheidene weefsels. De hoogste niveaus werden gevonden in de lever, de milt, de bijnieren en de eierstokken. Het metabolisme bij dieren schijnt vooral door O-demethylatie, hydroxylatie en conjugatie te gaan. De uitscheiding gebeurt vooral via de gal.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Samenvatting van de productkenmerken

In dierproeven werd adapalene goed verdragen bij cutane toepassing voor periodes tot zes maanden bij konijnen en twee jaar bij muizen. De belangrijkste toxiciteitverschijnselen na orale toediening konden bij alle diersoorten worden toegeschreven aan het hypervitaminose-A-syndroom en omvatten osteolyse, een verhoogde alkalische fosfatase en lichte anemie. Bij orale toediening gaven hoge doseringen adapalene bij dieren geen aanleiding tot ongewenste neurologische, cardiovasculaire of respiratoire effecten. Adapalene is niet mutageen.

Onderzoek naar het langdurig gebruik van adapalene werd uitgevoerd bij muizen bij cutane toepassing en doseringen van 0,6 , 2, en 6 mg/kg/dag en bij ratten met orale doseringen van 0,15 , 0,5 en 1,5 mg/kg/dag. De enige significante bevinding was een statistisch significante toename in het voorkomen van een goedaardige tumor van het bijniermerg bij mannelijke ratten die 1,5 mg/kg/dag adapalene toegediend kregen. Het is onwaarschijnlijk dat deze veranderingen relevant zijn bij cutaan gebruik van adapalene.

Toxicologische studies over de effecten van adapalene op het voortplantingsstelsel werden uitgevoerd bij ratten en konijnen, bij orale en dermale toediening. Bij hoge systemische blootstelling werd een teratogeen effect vastgesteld (orale dosissen van 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werd een afwijkend aantal ribben of wervels waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Differin Crème bevat: cyclomethicone, perhydrosqualeen, methyl glucose sesquisteeraat, PEG-20 methyl glucose sesquisteeraat, glycerine, phenoxyethanol, carbomer, methyl parahydroxybenzoaat (E218), dinatriumedetaat, propylparahydroxybenzoaat, natriumhydroxide, gezuiverd water.

Differin Gel bevat: carbomer, propyleenglycol (E1520), poloxameer 182, dinatriumedetaat, methyl parahydroxybenzoaat (E218), phenoxyethanol, natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

De vervaldatum staat vermeld op de verpakking na de letters EXP (maand/jaar).

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Samenvatting van de productkenmerken

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Differin Crème: tube van 30 g en 60 g.

Differin Gel: tube van 30 g en 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

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

DIFFERIN Crème: BE191256

DIFFERIN Gel: BE177082

9. Datum VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: Differin Crème 16/03/1998

Differin Gel : 06/08/1996

Datum van laatste hernieuwing: Differin Crème en Gel: 19/11/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2021