

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Differin 0,1% - Gel
Differin 0,1% - Crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Differin 0,1% Gel

100 g di gel contengono :

Principio attivo:

Adapalene 0,1 g

Eccipienti con effetti noti: metil paraidrossibenzoato, propilen glicole

Differin 0,1% Crema

100 g di crema contengono :

Principio attivo:

Adapalene 0,1 g

Eccipienti con effetti noti: metil paraidrossibenzoato, propil paraidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.
Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

L'adapalene è indicato per il trattamento cutaneo dell'acne vulgaris dove predominano i comedoni, le papule e le pustole. E' adatto al trattamento dell'acne del viso, del torace e della schiena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare Differin 0,1% Gel e Differin 0,1% Crema sulle aree affette da acne una volta al giorno, dopo aver lavato la cute. Assicurarsi che le aree affette siano asciutte prima dell'applicazione. Applicare un sottile film di gel o di crema evitando il contatto con gli occhi, le labbra, le membrane mucose e gli angoli del naso (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

La dose giornaliera massima raccomandata è di circa 2 g di peso totale di prodotto, che corrisponde a 3 finger-tip units, la quantità necessaria per trattare tutte le zone potenzialmente interessate (l'intero viso, le spalle, la parte superiore del torace e la parte superiore della schiena).

Una finger-tip unit è la quantità spremuta dal tubo sulla superficie della prima falange del dito indice.

La terapia deve essere rivalutata dopo 12 settimane di trattamento.

Nel caso in cui sia necessario ridurre la frequenza dell'applicazione o interrompere temporaneamente il trattamento, la frequenza dell'applicazione può essere ripristinata o la terapia ripresa, una volta appurato che il paziente sia in grado di tollerare di nuovo il trattamento.

I cosmetici eventualmente utilizzati dai pazienti non devono essere comedogenici e astringenti.

La sicurezza e l'efficacia di adapalene non sono state valutate in bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Donne che stanno pianificando una gravidanza
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel caso si dovesse verificare una reazione di sensibilizzazione o irritazione severa, interrompere l'uso del medicinale.

I pazienti devono essere consigliati ad utilizzare il medicinale con minor frequenza o ad interrompere temporaneamente l'uso, finchè la reazione di sensibilizzazione o l'irritazione non siano scomparsi o interromperne completamente l'applicazione nel caso in cui il grado di irritazione locale lo giustifichi.

Evitare il contatto con occhi, bocca, angoli del naso o membrane mucose. Se il prodotto dovesse entrare in contatto con gli occhi, sciacquare immediatamente con acqua tiepida. Evitare di applicare il prodotto su cute lesa (tagli o abrasioni) o su pelle scottata o eczematosa e in pazienti con acne severa estesa ad ampie superfici del corpo.

L'esposizione al sole e ai raggi UV artificiali, comprese le lampade abbronzanti, deve essere evitata durante l'uso di adapalene. Quando l'esposizione non si può evitare, è consigliato l'uso di prodotti solari e di indumenti protettivi sulle aree trattate.

Le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e Allattamento).

Differin gel contiene:

- Metil paraidrossibenzoato (E218) che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- Propilen glicole che può causare irritazione cutanea.

Differin crema contiene

- Metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni con altri medicinali utilizzati topicamente e in concomitanza con Differin 0,1% Gel e Differin 0,1% Crema; comunque, non utilizzare in concomitanza con adapalene altri retinoidi o farmaci aventi lo stesso meccanismo di azione.

L'adapalene è essenzialmente stabile all'ossigeno, alla luce e non è chimicamente reattivo. Sebbene ampi studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato l'assenza di potenziale fototossico o fotoallergico per l'adapalene, la sicurezza dell'utilizzo di adapalene durante esposizione ripetuta alla luce solare o alle radiazioni UV non è stata confermata sia negli animali che nell'uomo. L'esposizione eccessiva alla luce solare o alle radiazioni UV deve essere evitata.

L'assorbimento di adapalene attraverso la pelle umana è basso (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche), e perciò l'interazione con medicinali sistemici è improbabile. Non vi è nessuna prova che l'efficacia dei medicinali per uso orale, quali contraccettivi o antibiotici, possa essere influenzata dall'uso topico di adapalene.

Differin 0,1% Gel e Differin 0,1% Crema hanno un potenziale di leggera irritazione locale; è perciò possibile che l'uso contemporaneo di agenti peeling, detergenti abrasivi, forti agenti essiccanti, astringenti o prodotti irritanti (agenti aromatici o alcolici) possa produrre un effetto irritante aggiuntivo. Comunque, trattamenti cutanei antiacne, quali soluzioni di eritromicina (fino al 4%) o clindamicina fosfato (1% come base) o gel acquosi di benzoilperossido fino al 10%, possono essere utilizzati al mattino quando l'adapalene viene applicato la sera in quanto non sussiste degradazione reciproca o irritazione cumulativa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I retinoidi somministrati per via orale sono stati associati ad anomalie congenite. Quando utilizzati in base alla prescrizione, i retinoidi somministrati per via topica si presuppone generalmente che siano a bassa esposizione sistemica dovuta al minimo assorbimento attraverso il derma. Tuttavia, ci possono essere dei fattori individuali (ad esempio la barriera cutanea danneggiata, uso eccessivo) che contribuiscono ad un incremento dell'esposizione sistemica.

Gravidanza

Differin è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza, o nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

Studi condotti sull'animale trattato per via orale, hanno evidenziato - ad elevate esposizioni sistemiche - una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

L'esperienza clinica con adapalene applicato localmente in gravidanza è limitata. tuttavia i pochi dati disponibili non hanno evidenziato effetti pericolosi per la gravidanza o per la salute del feto che sia stato esposto nel periodo iniziale della gravidanza.

Poiché i dati disponibili sono limitati ed è altresì possibile un passaggio molto debole di adapalene per via cutanea, l'uso di Differin è controindicato in gravidanza.

Se il medicinale è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'uso del medicinale, il trattamento deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici per verificare se il medicinale venga escreto nel latte animale o umano in seguito ad applicazione di Differin sulla cute.

Non sono attesi tuttavia effetti sui bambini allattati al seno in quanto l'esposizione sistemica al Differin di donne in allattamento è trascurabile.

Differin può pertanto essere utilizzato in allattamento. Per evitare l'esposizione da contatto del lattante, deve essere evitata l'applicazione di Differin sul petto da parte di donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Differin non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Differin può provocare le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per Sistemi e Organi (MeDRA)	Frequenza	Reazione avversa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Secchezza cutanea, irritazione cutanea, sensazione di bruciore, eritema
	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Dermatite da contatto, fastidio cutaneo, scottatura, prurito, esfoliazione, acne
	Non nota*	Dermatite allergica (dermatite allergica da contatto), dolore cutaneo, gonfiore, ustione in sede di applicazione**, ipopigmentazione cutanea, iperpigmentazione cutanea.
Patologie dell'occhio	Non nota*	Irritazione palpebrale, eritema palpebrale, prurito palpebrale, gonfiore palpebrale
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazione anafilattica, angioedeme

*Dati di farmacovigilanza successivi alla commercializzazione

** La maggior parte dei casi di "ustione in sede di applicazione" erano ustioni superficiali, ma sono stati osservati casi di ustione di secondo grado.

L'irritazione cutanea è reversibile quando il trattamento viene ridotto di frequenza o interrotto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Differin 0,1% Gel e Differin 0,1% Crema non devono essere assunti per via orale e sono solo per uso cutaneo. Nel caso il medicinale venga applicato in quantità eccessiva, non si avranno risultati migliori o più rapidi, mentre potranno verificarsi rossore marcato, desquamazione o fastidio.

La dose acuta orale di Differin 0,1% Gel e Differin 0,1% Crema necessaria per produrre effetti tossici nei topi e nei ratti è maggiore di 10 g/Kg. Comunque, a meno che la quantità ingerita accidentalmente non sia piccola, deve essere preso in considerazione un appropriato lavaggio gastrico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Retinoidi per il trattamento topico dell'acne, codice ATC: D10AD03

Adapalene è un composto simile ai retinoidi che, in modelli di infiammazione in vivo e in vitro, ha dimostrato di possedere proprietà antiinfiammatorie; adapalene è essenzialmente stabile all'ossigeno e alla luce ed è chimicamente non reattivo. Meccanicisticamente, adapalene si lega, come la tretinoina, a specifici recettori nucleari dell'acido retinoico ma, a differenza della tretinoina, non alle proteine di legame del recettore citosolico.

Adapalene, applicato topicamente, è comedolitico nel modello del topo rhino ed ha effetti anche sugli anormali processi di cheratinizzazione epidermica e di differenziazione, entrambi presenti nella patogenesi dell'acne vulgaris. Il meccanismo di azione di adapalene viene proposto in una normalizzazione della differenziazione delle cellule epiteliali follicolari, che risulta in una ridotta formazione del microcomedone.

Adapalene è superiore ai retinoidi di riferimento in test standard antiinfiammatori condotti sia in vivo che in vitro. Meccanicisticamente, esso inibisce la risposta chemiotattica e chemiocinetica dei leucociti polimorfonucleati umani ed anche il metabolismo dell'acido arachidonico diretto ai mediatori proinfiammatori attraverso la lipossidazione. Questo profilo suggerisce che la componente infiammatoria cellulosa-mediata presente nell'acne possa essere modificata dall'adapalene. Studi su pazienti umani forniscono una evidenza clinica del fatto che adapalene per via cutanea è efficace nel ridurre le componenti infiammatorie dell'acne (papule e pustole).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di adapalene attraverso la cute umana è basso; in studi clinici, a seguito dell'applicazione topica cronica di adapalene su ampie aree di pelle acneica, non sono stati trovati livelli plasmatici misurabili con una sensibilità analitica di 0,15 ng/mL. Dopo somministrazione di [¹⁴C]adapalene in ratti (ev, IP, orale e topico), conigli (ev, orale e topico) e cani (ev e orale), la radioattività era distribuita in vari tessuti; i livelli più alti sono stati trovati nel fegato, milza, ghiandole surrenali e ovaie. Il metabolismo negli animali è stato identificato sperimentalmente ed avviene principalmente per O-demetilazione, idrossilazione e coniugazione, e l'escrezione avviene principalmente per via biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi condotti sugli animali, adapalene è stato ben tollerato dopo applicazione topica per periodi fino a 6 mesi su conigli e fino a due anni su topi. I sintomi principali di tossicità trovati in tutte le specie animali dopo somministrazione per via orale sono correlati alla sindrome da ipervitaminosi A, e includono dissoluzione ossea, elevata fosfatasi alcalina e una leggera anemia. Ampie dosi orali di adapalene non hanno prodotto negli animali effetti avversi di carattere neurologico, cardiovascolare o respiratorio. Adapalene non è mutageno. Studi con adapalene sulla durata della vita sono stati completati sui topi alle dosi cutanee di 0,6, 2 e 6 mg/Kg/die e sui ratti alle dosi orali di 0,15, 0,5 e 1,5 mg/Kg/die. Il solo dato significativo è stato un aumento statisticamente significativo dei feocromocitomi benigni della porzione midollare della ghiandola surrenale nei ratti maschi che hanno ricevuto adapalene alla dose di 1,5 mg/kg/die. Tale variazione non viene considerata attinente all'utilizzo cutaneo di adapalene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Differin 0,1% Gel

Carbomer, , poloxamer 182, disodio edetato, metil paraidrossibenzoato, fenossietanolo, sodio idrossido per regolare il pH a 5, acqua purificata per completare la formulazione.

Differin 0,1% Crema

Carbomer 934P, Peg-20 metil glucosio sesquisteurato, glicerolo, squalano naturale, metil paraidrossibenzoato, propil paraidrossibenzoato, disodio edetato, metil glucosio sesquisteurato, fenossietanolo, ciclometicone, sodio idrossido per regolare il pH a $6,5 \pm 0,2$ ed acqua purificata per completare la formulazione.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Differin 0,1% Crema: 3 anni

Differin 0,1% Gel : 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Differin 0,1% Crema: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Differin 0,1% Gel: non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Differin 0,1% Gel è confezionato in tubi di polietilene a bassa densità bianchi da 30 g provvisti di tappo a vite in polipropilene bianco.

Differin 0,1% Crema è confezionato in tubi di alluminio da 30 g rivestiti internamente da una resina epossifenolica e provvisti di tappo a vite in polipropilene bianco.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Galderma Italia S.p.A.

Via dell'Annunciata, 21 - Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Differin 0,1% Gel tubo da 30 g - AIC 029309034

Differin 0,1% Crema tubo da 30 g - AIC 029309046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Differin 0,1% Gel – AGOSTO 1996

Differin 0,1% Crema – GENNAIO 2000

Data del rinnovo più recente: Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO