

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİFFERİN %0,1 jel

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Adapalen 0,1 g/100 g

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol..... %4 a/a

Metil parahidroksibenzoat (E218) %0,1 a/a

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, pürüzsüz jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DİFFERİN; komedon, papül ve püstüllerin yoğun olarak bulunduğu akne vulgarisin topikal tedavisinde kullanılır. Yüz, göğüs veya sırtta bulunan aknenin tedavisi için uygundur.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

DİFFERİN, akneden etkilenen bölgelere günde bir kez yatmadan önce ve yıkandıktan sonra uygulanmalıdır.

Akne tedavisinde, tedavilerin değişimli olarak uygulanması alışlagelmiş olduğundan, DİFFERİN ile uygulanan 3 aylık tedaviden sonra hastadaki devam eden iyileşmenin değerlendirilmesi önerilir.

Uygulama sıklığının azaltılması veya tedavinin geçici olarak durdurulması gereken hastalarda, hastanın tedaviyi tekrar tolere edebileceğine karar verildikten sonra uygulama sıklığına dönülebilir veya tedaviye devam edilebilir.

Hastalar kozmetik ürün kullanıyorsa, bunların komedojenik ve astrenjan olmaması gerekmektedir.

Uygulama şekli:

Haricen uygulanır.

DİFFERİN, ince bir tabaka halinde, gözlerden ve dudaklardan kaçınılarak uygulanır (Bkz. Bölüm 4.4). Uygulamadan önce etkilenen bölgelerin kuru olduğundan emin olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/Karaciğer yetmezliğinde kullanım ile ilgili bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

DİFFERİN'in güvenliliği ve etkililiği, 12 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyonla ilgili ek bilgi bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Differin içeriğindeki etkin maddeye; adapalen veya formülasyonunda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 6.1).

Gebelikte ve gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonu veya şiddetli tahriş görüldüğü takdirde, ilacın kullanımı bırakılmalıdır.

Lokal iritasyon oluşursa, hastalara ilacı daha seyrek kullanmaları; geçici bir süre için ara vermeleri veya tamamen bırakmaları önerilmelidir.

DİFFERİN gözler, ağız, burun kenarları veya mukoz membranlar ile temas etmemelidir.

DİFFERİN'in göze kaçması durumunda hemen ılık suyla yıkanmalıdır.

DİFFERİN deri bütünlüğü bozulmuş bölgelere (kesikler ve sıyrıklar), güneş yanığı bulunan veya egzamalı cilde uygulanmamalı ve vücudun geniş bölgelerini kapsayacak şekilde şiddetli aknesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

DİFFERİN kullanımı sırasında güneş ışığına maruziyet en aza indirilmelidir.

DİFFERİN propilen glikol ihtiva eder. Propilen glikol, deride iritasyona neden olabilir.

DİFFERİN metil parahidroksibenzoat (E218) ihtiva eder. Metil parahidroksibenzoat (E218), alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deri yoluyla ve DİFFERİN ile eş zamanlı olarak kullanılabilen diğer ilaçlarla bilinen bir etkileşimi yoktur; ancak diğer retinoidler veya benzer bir etki mekanizmasına sahip ilaçlar adapalen ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Adapalen, oksijene ve ışığa karşı stabildir ve kimyasal olarak reaktif değildir. Hayvanlar ve insanlarda yapılan kapsamlı çalışmalar, adapalenin fototoksik ya da fotoalerjik potansiyeli olduğunu göstermemiş olsa da, hayvanlarda veya insanlarda güneş ışığına veya UV ışınlarına tekrarlanan maruziyet sırasında adapalen kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Aşırı güneş ışığına veya UV ışınlarına maruziyetten kaçınılmalıdır.

Adapalenin insan cildinden emilimi düşüktür (Bkz. Bölüm 5.2); bu nedenle sistemik ilaçlarla etkileşimi olası değildir. Kontraseptifler ve antibiyotikler gibi oral ilaçların etkililiğinin, DİFFERİN'in deri yoluyla kullanımından etkilendiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

DİFFERİN, hafif lokal tahriş potansiyeline sahiptir ve bu nedenle soyucu (peeling) özellikli sabun ve temizleyiciler, kuvvetli kurutma ajanları, astrenjanlar veya tahriş edici ürünlerin (parfüm ve alkol içeren maddeler) eş zamanlı kullanımının ilave tahriş edici etkilere yol açması olasıdır.

Bununla birlikte, deri yoluyla uygulanan akne tedavileri (örneğin, %4'e kadar eritromisin veya klindamisin fosfat (baz olarak %1) solüsyonları veya %10'a kadar benzoil peroksit su bazlı jeller); DİFFERİN akşam saatlerinde uygulandığında karşılıklı bozunma ya da kümülatif tahriş oluşmayacağından; sabah saatlerinde uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Adapalenin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde oral yolla yürütülen çalışmalar, yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DİFFERİN gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Gebelikte lokal olarak uygulanan adapalen ile edinilen klinik deneyim sınırlıdır ve DİFFERİN'in gebelikte güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır; ancak mevcut sınırlı veriler gebelik üzerinde veya gebeliğin başlangıcında maruz kalan fetüsün sağlığı üzerinde herhangi bir zararlı etki göstermemektedir. Mevcut veriler sınırlı olduğundan ve adapalenin deriden geçişi çok zayıf da olsa muhtemel olduğundan, DİFFERİN gebelik süresince kullanılmamalıdır. Ürün gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı kullanırken gebe kalırsa, tedavi kesilmelidir.

DİFFERİN reçete edilmeden önce, kadın hastaların gebe olmadığından veya gebe kalmaya çalışmadıklarından emin olunmalıdır.

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anormallikler ile ilişkilendirilmiştir. Kısa ürün bilgisine uygun olarak kullanıldığında, topikal olarak uygulanan retinoidlerin, minimal dermal emilime bağlı olarak genellikle düşük sistemik maruziyet ile sonuçlandığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, sistemik maruziyetin artmasına katkıda bulunan bireysel faktörler (örneğin; hasarlı cilt bariyeri, aşırı kullanım) olabilir.

Laktasyon dönemi

DİFFERİN'in topikal uygulanması sonrasında hayvan veya insan sütüne geçişini araştıran hiçbir çalışma yürütülmemiştir.

DİFFERİN'e sistemik maruziyet önemsiz olduğundan emzirilen bebekte bir etki oluşturması beklenmemektedir.

DİFFERİN emzirme süresince kullanılabilir. Bebeğin temas yoluyla maruziyetini önlemek amacıyla, emzirme süresince kullanılırken, DİFFERİN'in göğüs bölgesine uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

DİFFERİN'in üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DİFFERİN'in araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

DİFFERİN, aşağıdaki istenmeyen etkilere neden olabilir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

İmmun sistem hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon*, anjiyoödem*

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Göz kapaklarında iritasyon*, göz kapaklarında eritem*, göz kapaklarında pruritus*, göz kapaklarında şişlik*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Cilt kuruluğu, cilt iritasyonu, ciltte yanma hissi, eritem
Yaygın olmayan: Kontakt dermatit, ciltte rahatsızlık, güneş yanığı, pruritus, ciltte soyulma, akne
Bilinmiyor: Alerjik dermatit* (alerjik kontakt dermatit), ciltte ağrı*, ciltte şişlik*, uygulama yerinde yanma*. **, ciltte hipopigmentasyon*, ciltte hiperpigmentasyon*

* Pazarlama sonrası gözetim verileri

** “Uygulama yerinde yanma”olgularının çoğu yüzeysel yanıklardır; ancak ikinci derece yanık reaksiyonlarının görüldüğü olgular bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DİFFERİN oral yoldan alınmamalıdır, sadece deri yoluyla kullanım içindir. İlaç çok fazla uygulandığında, daha hızlı ya da daha iyi sonuçlar elde edilmez ve belirgin kızarıklık, soyulma ya da rahatsızlık ortaya çıkabilir.

DİFFERİN’in oral olarak alınması durumunda farelerde akut toksisiteye yol açabilecek miktarı 10g/kg’dan fazladır. Bununla birlikte, kaza ile yutulan miktar daha düşük olsa bile uygun bir mide yıkama yöntemi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Dermatolojik ilaçlar – Akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidler
ATC Kodu: D10AD03

Adapalen, *in vivo* ve *in vitro* inflamasyon modellerinde, antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilen retinoid benzeri bir bileşiktir. Adapalen, oksijene ve ışığa karşı stabildir ve kimyasal olarak reaktif değildir. Etki mekanizması açısından, adapalen, tretinoin gibi, spesifik retinoik asit nükleer reseptörlerine bağlanırken, tretinoinden farklı olarak sitosolik reseptör bağlayıcı proteinlere bağlanmaz.

Deri yoluyla uygulanan adapalen, rino fare modelinde komedolitiktir ve ayrıca her ikisi de akne vulgaris patogenezinin bir parçası olan anormal epidermal keratinizasyon ve farklılaşma süreçleri üzerinde etkiler göstermektedir. Adapalenin etki mekanizmasının, mikrokomedon

oluşumunda azalmaya yol açacak şekilde folikül epitel hücrelerdeki farklılaşmanın normalleşmesi olduğu görülmektedir.

Adapalen, hem *in vivo* hem de *in vitro* standart antiinflamatuvar testlerde referans retinoidlere göre üstündür. Etki mekanizması açısından, insan polinükleer lökositlerinin kemotaktik ve kemokinetik yanıtlarını ve ayrıca araşidonik asidin lipo-oksidasyon yoluyla pro-inflamatuvar araçılara yıkımını inhibe etmektedir. Profil, aknenin hücre aracılı inflamatuvar bileşeninin adapalen ile modifiye edilebileceğini ortaya koymaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deri yoluyla uygulanan adapalenin, aknenin inflamatuvar bileşenlerini (papüller ve püstüller) azaltmada etkili olduğuna dair klinik kanıt sağlamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Adapalenin insan derisinden emilimi düşüktür. Klinik çalışmalarda, 0,15 ng/mL analitik hassasiyetle akneli geniş cilt bölgelerine deri yoluyla kronik uygulama sonrasında plazmada ölçülebilir adapalen seviyelerine rastlanmamıştır.

Dağılım:

Sıçanlara (intravenöz, intraperitoneal, oral ve kutanöz), tavşanlara (intravenöz, oral ve kutanöz) ve köpeklere (intravenöz ve oral) [¹⁴C] adapalen uygulandıktan sonra, en yüksek seviyelere karaciğer, dalak, böbrek üstü bezleri ve yumurtalıklarda rastlanmak üzere çeşitli dokulara radyoaktivite dağılmıştır.

Biyotransformasyon:

Hayvanlardaki yıkım, geçici olarak, çoğunlukla O-demetilasyon, hidroksilasyon ve konjugasyon olarak tanımlanmıştır.

Eliminasyon:

Ağırlıklı olarak safra yolu ile atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, adapalen tavşanlarda altı aya kadar, farelerde ise iki yıla kadar deri yoluyla uygulamada iyi tolere edilmiştir. Oral yolla uygulama yapılan tüm hayvan türlerinde tespit edilen başlıca toksisite semptomları hipervitaminoz A sendromu ile ilişkilidir ve bunlar arasında kemik erimesi, alkalin fosfataz yüksekliği ve hafif anemi yer almıştır. Yüksek oral adapalen dozları hayvanlarda nörolojik, kardiyovasküler veya respiratuvar advers etkilere yol açmamıştır. Adapalen mutajenik değildir. Retinoid benzeri maddelerden beklendiği gibi, adapalen, sıçanlarda ve tavşanlarda oral yolla uygulandığında

teratojenik etkilere yol açmaktadır. Adapalen ile farelerde 0.6, 2 ve 6 mg/kg/gün kutanöz dozlarda ve sıçanlarda 0.15, 0.5 ve 1.5 mg/kg/gün oral dozlarda yaşam boyu yapılan çalışmalar tamamlanmıştır. Tek anlamlı bulgu, 1.5 mg/kg/gün adapalen alan erkek sıçanlar arasında adrenal medullanın iyi huylu feokromositomalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmasıdır. Bu değişikliklerin adapalen'in kutanöz kullanımıyla ilgili olması olası değildir. Adapalen sıçanlarda ve tavşanlarda oral yolla teratojenik etkiler üretmektedir. Dolaşımdaki plazma adapalen seviyelerinin, terapötik kullanımda gösterilen plazma seviyelerinden en az 35 ila 120 kat daha yüksek olmasına yol açan ve terapötik dozun 200 katına kadar olan kutanöz dozlarda, adapalen, sıçanlarda ve tavşanlarda, majör malformasyon insidansını arttırmadan, ekstra kaburga insidansını arttırmıştır.

Adapalen'in insan sütüne ya da hayvan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki seviyeleri klinik çalışmalarda gösterilenin en az 300 katı adapalen seviyesine sahip anneleri tarafından emzirilen infant sıçanlar normal olarak gelişmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer 940
Propilen glikol
Poloksamer 182
Disodyum edetat,
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Fenoksietanol
Sodyum hidroksit
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polipropilen vidalı kapaklı LDPE tüpte (30g ve 60 g tüp) sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Galderma International S.A.S. lisansı ile
EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 350 80 00
Faks: 0212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

2015/542

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06.07.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ