

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Differin 1 mg/g geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Adapaleeni 1 mg/g

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 40 mg propyleeniglykolia (E1520).

Metyyliparahydroksibentsoatti (E218).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

*Valmisteen kuvaus:* Pehmeä, valkoinen vesipohjainen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lievä tai keskivaikkea acne vulgaris kasvoissa, rintakehällä ja selässä, missä komedot, papulat ja pustulat ovat vallitsevina.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Differin geeliä levitetään ohut kerros aknealueelle kerran päivässä ennen nukkumaan menoa. Liuoksen joutumista silmiin ja huulille on vältettävä (katso 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Käsiteltävien ihoalueiden tulee olla kuivia ja puhtaita ennen Differinin levittämistä.

Koska aknen hoitoja usein vaihdellaan, suositellaan lääkärin tarkastusta ja arviota hoidon jatkamisesta 3 kuukauden hoidon jälkeen.

Jos potilas käyttää ehostusaineita, tulisi niiden olla sellaisia, etteivät ne aiheuta komedoja eivätkä sisällä ihon huokosia supistavia aineosia.

Differinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Raskautta suunnittelevat naiset
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Differin-hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee yliherkkyysreaktioita tai vaikeaa ärsytystä iholla. Paikallisen ärsytyksen asteesta riippuen, potilaita tulee opastaa käyttämään valmistetta harvemmin, keskeyttämään valmisteen käyttö väliaikaisesti kunnes oireet häviävät tai lopettamaan sen käyttö

kokonaan. Annostelu kerran päivässä voidaan palauttaa ennalleen, jos arvioidaan, että potilas sietää jälleen hoitoa.

Differiniä ei saa joutua silmiin, suuhun, sieraimiin tai limakalvoille. Jos valmistetta joutuu silmiin, on silmät huuhdettava välittömästi lämpimällä vedellä. Differin geeliä ei tule käyttää rikkoutuneelle iholle (haavat ja hiertymät), auringon polttamalle tai ihottumaiselle iholle eikä potilaille, joilla on vaikea akne laajoilla kehon alueilla.

Voimakasta auringonvaloa ja UV-säteilyä mukaan lukien aurinkolamput ja solarium tulee välttää hoidon aikana. Auringonsuoja-aineiden ja suojaavan vaatetuksen käyttöä hoidetuilla alueilla suositellaan, kun auringon valoa ei voida välttää.

Differin geeli sisältää:

- metyyli parahydroksibentsoaattia (E218), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä)
- 40 mg propyleeniglykolia (E1520) per gramma. Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ihmisillä adapaleenin imeytyminen iholta on vähäistä (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka) ja siksi yhteisvaikutukset systeemisesti käytettävien lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Ei ole todisteita siitä, että Differinin paikallinen käyttö vaikuttaisi oraalisten lääkkeiden kuten oraalisten kontraseptiivien tai antibioottien tehokkuuteen.

Yhteisvaikutuksia Differin geelin kanssa samanaikaisesti ja paikallisesti iholle käytettävien lääkkeiden kanssa ei tunneta. Paikallisia aknen hoitovalmisteita, esim. erytromysiiniä (4 % vahvuuteen asti) tai 1 %:sta klindamysiinifosfaattiliuosta tai alle 10 %:sta bentsooyliperoksidigeeliä voidaan käyttää aamuisin kun Differin geeliä levitetään yöksi, jolloin ei tapahdu aineiden keskinäistä hajoamista eikä kumulatiivista ärsytystä. Kuitenkaan muita retinoideja tai lääkkeitä, joilla on samanlainen vaikutustapa, ei tule käyttää samanaikaisesti adapaleenin kanssa.

Adapaleeni on varsin stabiili hapen ja valon suhteen ja se on kemiallisesti reagoimaton. Vaikka laajat tutkimukset eläimillä ja ihmisillä eivät ole osoittaneet valotoksisia eikä valoallergisia vaikutuksia adapaleenille, ei adapaleenin turvallisuutta jouduttaessa toistuvasti alttiiksi auringonvalolle tai UV-säteilylle ole näytetty toteen eläimillä eikä ihmisillä.

Differin geeli saattaa aiheuttaa lievää paikallista ärsytystä iholla ja siksi on mahdollista, että kuorinta-aineiden, kuorivien puhdistusaineiden, voimakkaasti kuivattavien aineiden, supistavien tai ärsyttävien (aromaattiset ja alkoholia sisältävät aineet) valmisteiden samanaikainen käyttö voi pahentaa ärsytystä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Suun kautta otettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun paikallisesti käytettäviä retinoideja käytetään valmistetietojen mukaisesti, niiden systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksittäiset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteiden liikkakäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

##### Raskaus

Differin on vasta-aiheinen raskauden aikana ja raskautta suunniteltaessa (ks. kohta 4.3).

Eläinkokeet, joissa adapaleenia on annettu suun kautta, osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla (ks. kohta 5.3).

Kliininen kokemus iholle levitettävästä adapaleenista on rajallista, mutta muutamat saatavilla olevat tiedot eivät viittaa haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön terveyteen, kun altistus on tapahtunut raskauden alkuvaiheessa.

Koska saatavilla olevat tiedot ovat rajalliset ja koska adapaleenin imeytyminen ihon läpi hyvin

vähäisessä määrin on mahdollista, Differiniä ei tule käyttää raskauden aikana. Jos potilas käyttää valmistetta raskauden aikana tai tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava.

### Imetys

Tutkimuksia adapaleenin kulkeutumisesta eläimen tai ihmisen maitoon ei ole tehty Differinin iholle annon jälkeen. Vaikutuksia imeväiseen ei ole odotettavissa, koska imettävän naisen systeeminen altistus Differinille on mitättömän vähäinen.

Differiniä voidaan käyttää imetyksen aikana. Jotta imeväinen ei altistuisi lääkkeelle ihokosketuksessa, Differinin levittämistä rintakehän iholle tulee välttää käytettäessä sitä imetyksen aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Differin voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Ihon kuivuus, ihoärsytys, polttava tunne iholla, punoitus
	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Kosketusihottuma, epämiellyttävä tunne iholla, auringon polttama, kutina, ihon hilseily, aknen paheneminen
	Tuntematon*	Allerginen ihottuma (allerginen kosketusihottuma), ihokipu, ihon turvotus, silmäluomen ärsytys, silmäluomen punoitus, silmäluomen kutina, silmäluomen turvotus, antokohdan palovamma**, ihon hypopigmentaatio, ihon hyperpigmentaatio
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	Anafylaktinen reaktio, angioedeema

\* Markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saadut tiedot

\*\* Useimmat “antokohdan palovammat” olivat pinnallisia palovammoja, mutta on ilmoitettu tapauksia, joissa on ollut reaktiona toisen asteen palovamma.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Differin geeli on tarkoitettu vain ulkoiseen käyttöön iholle. Jos lääkettä käytetään liikaa, nopeampaa tai parempaa tulosta ei saavuteta, mutta huomattavaa ihon punoitusta, kuoriutumista ja epämiellyttävää tunnetta saattaa esiintyä.

Akuutti oraalinen annos Differin geeliä, mikä tarvitaan aiheuttamaan toksisia vaikutuksia hiirelle on suurempi kuin 10 g/kg. Mikäli vahingossa niellyn geelin määrä on suuri, tulee harkita tarkoituksenmukaista tapaa vatsan tyhjentämiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: D10AD03*

Adapaleeni on retinoidien kaltainen aine, jonka on osoitettu omaavan anti-inflammatorisia ominaisuuksia *in vivo* ja *in vitro* kokeissa. Adapaleeni on varsin stabiili hapen ja valon suhteen ja se on kemiallisesti reagoimaton. Adapaleeni sitoutuu kuten tretinoiini spesifisiin retinoiinihappotumareseptoreihin, mutta toisin kuin tretinoiini, adapaleeni ei sitoudu sytoplasman reseptorisitojaproteiineihin.

Adapaleeni vähentää komedoja ulkoisesti iholla rhinohiiri-mallissa. Adapaleenilla on myös vaikutusta epänormaaleihin ihon keratinisaatio- ja erilaistumisprosesseihin, jotka molemmat ovat osallisena acne vulgariksen patogeneesissä. Adapaleenin vaikutustavan arvellaan perustuvan follikkeliepiteelisolujen erilaistumisen normalisoitumiseen, mikä vähentää mikrokomedojen muodostumista.

Adapaleeni on teholtaan parempi verrattuna referenssi-retinoideihin standardi anti-inflammatorisissa kokeissa sekä *in vivo* että *in vitro*. Se estää ihmisen liuskatumaisten leukosyyttien kemokineettisia ja kemotaktisia vasteita ja myös arakidonihapon lipo-oksigenaation kautta tapahtuvan metabolian tulehdusta välittäviksi aineiksi.

Tämä vaikutustapa viittaa siihen, että adapaleeni saattaa muuttaa aknen soluvälitteistä tulehduksellista komponenttia. Kliiniset kokeet ihmisillä osoittavat, että iholla paikallisesti käytettynä adapaleeni tehoaa aknen tulehduksellisiin osiin (papulat ja pustulat).

### 5.2 Farmakokinetiikka

Adapaleenin imeytyminen ihon läpi on vähäistä. Kliinisissä kokeissa, seurattaessa pitkäaikaista adapaleenin käyttöä iholla ei useimmiten ole löydetty mitattavissa olevia adapaleenin plasmapitoisuuksia analyttisen herkkyuden ollessa 0,15 ng/ml. 14C-adapaleeni annostelun jälkeen rotilla (i.v., i.p., p.o. ja iholle), kaniineilla (i.v., p.o. ja iholle) ja koirilla (i.v. ja p.o.), oli radioaktiivisuutta jakautunut useisiin kudoksiin. Korkeimmat pitoisuudet löydettiin maksasta, pernasta, lisämunuaisista ja munasarjoista. Metaboliat eläimissä ovat O-demetylaatio, hydroksylaatio ja konjugaatio. Erittyminen tapahtui ensisijaisesti sapen mukana ulosteeseen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimuksissa adapaleeni on osoittautunut ärsyttäväksi kaniineilla puoleen vuoteen asti ja hiirillä kahteen vuoteen asti ulkoisesti iholle käytettynä.

Tärkeimmät toksisuusoireet oraalisen annostelun jälkeen, jotka havaittiin kaikissa eläinlajeissa liittyivät A-hypervitaminoosiin, mukaanlukien pitkien luiden spontaanit murtumat, kohonneen alkaalisen fosfotaasin ja lievän anemian.

Suuret oraaliset annokset adapaleenia eivät aiheuttaneet haitallisia hermostollisia, sydän- ja verisuonitai hengitysoireita eläimissä. Adapaleeni ei ole mutageeninen.

Eliniän kestäviä adapaleenitutkimuksia on tehty hiirillä paikallisilla annoksilla 0,6 mg, 2 mg ja 6 mg/kg/päivä iholle ja rotilla oraalilla annoksilla 0,15 mg, 0,5 mg ja 1,5 mg/kg/päivä. Ainoa tilastollisesti merkittävä löydös oli lisääntynyt hyvänlaatuisen lisämunuaisytimen feokromosytooman esiintyminen urosrotilla, jotka saivat adapaleenia 1,5 mg/kg/päivä. Näillä muutoksilla ei ole katsottu olevan merkitystä adapaleenia iholle paikallisesti käytettäessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Karbomeeri, propyleeniglykoli (E1520), poloksameeri 182, dinatriumedetaatti, metyyli-parahydroksibentsoaatti (E218), fenoksietanoli, natriumhydroksidi (q.s. ad pH 5) ja puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

30 ja 60 g, valkoinen LDPE-tuubi polypropyleenikierrekorkilla pahvipakkauksessa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Varottava geelin joutumista silmiin, huulille tai limakalvoille.

Geeliputkiloa puristetaan varovasti, että saadaan riittävä määrä geeliä sormenpäähän levitettäväksi hoidettavalle ihoalueelle. Putkilo on suljettava hyvin käytön jälkeen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Galderma Nordic AB  
Seminarieatan 21  
752 28 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12339

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.9.1997/28.8.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.06.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Differin 1 mg/g gel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Adapalen 1 mg/g

### Hjälpämnen med känd effekt

Ett gram gel innehåller 40 mg propylenglykol (E1520).

Metylparahydroxibensoat (E218).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

*Beskrivning av läkemedlet:* Mjuk, vit vattenbaserad.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lindrig eller måttlig acne vulgaris i ansiktet, på bröstet och ryggen då komedoner, papler och pustler dominerar.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ett tunt lager Differin gel påstrykes 1 gång dagligen på akneområdet före sänggåendet.

Lösningen får inte komma i kontakt med ögon och läppar (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

De behandlade områdena ska vara torra och rena innan Differin appliceras.

Eftersom behandlingarna mot akne ofta byts ut rekommenderas undersökning och bedömning av läkare om fortsatt behandling efter 3 månaders behandling.

Om patienten använder makeup bör den vara sådan att den inte orsakar komedoner och inte innehåller porsammandragande ämnen.

Säkerheten och effekten av Differin har inte undersökts hos barn under 12 år.

### 4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar graviditet
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen med Differin ska avbrytas om överkänslighetsreaktioner eller svår irritation uppstår.

Beroende på graden av den lokala reaktionen ska patienten instrueras att använda preparatet mindre

frekvent, tillfälligt upphöra med behandlingen tills symtomen har försvunnit eller att helt avsluta behandlingen. Behandling med en applikation dagligen kan återupptas om bedömningen är att patienten tolererar behandlingen igen.

Differin får inte komma i kontakt med ögon, mun, näsborrar eller slemhinnor. Om preparatet kommer i ögonen ska de sköljas omedelbart med varmt vatten. Differin gel ska inte användas på skadad hud (sår och skrubbsår), solbränd eller eksematös hud och inte heller av patienter med svår akne på stora delar av kroppen.

Starkt solljus och UV-strålning inklusive sollampor och solarium ska undvikas under behandlingen. Solskyddsmedel och skyddande klädsel på behandlade områden rekommenderas när solljus inte kan undvikas.

Differin gel innehåller:

- metylparahydroxibensoat (E218) som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd)
- 40 mg propylenglykol (E1520) per gram. Propylenglykol kan ge hudirritation.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Hos människan är absorption av adapalen genom huden låg (se avsnitt 5.2 Farmakokinetik) och därför är interaktioner med systemiskt använda läkemedel osannolika. Det finns inga bevis för att lokal användning av Differin skulle påverka effekten av perorala preparat, till exempel orala kontraceptiva eller antibiotika.

Det finns inga kända interaktioner med andra läkemedel som kan användas kutant och samtidigt med Differin. Preparat för lokal behandling av akne, t.ex. erytromycin (högst 4 %) eller 1 % klindamycinfosfatlösning eller benzoylperoxidgel under 10 %, kan användas på morgonen när Differin gel appliceras till natten eftersom det inte förekommer någon ömsesidig nedbrytning eller kumulativ irritation. Andra retinoider eller läkemedel med liknande verkningsätt ska dock inte användas samtidigt med adapalen.

Adapalen är relativt stabilt mot syre och ljus och är kemiskt oreaktiv. Även om omfattande djurstudier och prövningar på människor inte har visat några fototoxiska eller fotoallergiska reaktioner på adapalen, har säkerheten för adapalen vid upprepad exponering för solljus eller UV-strålning inte fastställts hos djur eller människor.

Differin gel kan orsaka mild lokalirritation och det är därför möjligt att samtidig användning av peelande produkter, exfolierande rengöringsprodukter, starkt uttorkande ämnen, sammandragande eller irriterande preparat (aromatiska och alkoholbaserade ämnen) kan förvärra irritationen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt produktinformationen förväntas lokalt administrerade retinoider medföra låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Individuella faktorer (t.ex. skadad hud eller överdriven användning av preparatet) kan dock öka den systemiska exponeringen.

##### Graviditet

Differin är kontraindicerat vid graviditet eller hos kvinnor som planerar graviditet (se avsnitt 4.3). Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering med orala doser av adapalen (se avsnitt 5.3).

Klinisk erfarenhet av kutant applicerat adapalen är begränsad men de få data som finns tillgängliga av exponering tidigt under graviditeten indikerar inga skadliga effekter på graviditeten eller fostrets hälsa. Eftersom tillgängliga data är begränsade och eftersom en mycket liten passage av adapalen är möjlig genom huden ska Differin gel inte användas under graviditet.

Om patienten använder preparatet under graviditet eller blir gravid under behandlingen ska

behandlingen avbrytas.

#### Amning

Inga studier på passage till mjölk efter kutan applicering av Differin gel har utförts på vare sig djur eller människa. Inga effekter på det diande barnet förväntas eftersom den ammande kvinnans systemiska exponering för Differin gel är försumbar.

Differin kan användas under amning. För att undvika exponering av det diande barnet ska applicering av Differin på bröstkorgen undvikas under amning.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

Differin kan orsaka följande biverkningar:

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Torr hud, hudirritation, brännande känsla i huden, rodnad
	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Kontaktdermatit, obehag i huden, solsveda, pruritus, hudexfoliation, förvärrad akne
	Ingen känd frekvens*	Allergisk dermatit (allergisk kontaktdermatit), hudsmärta, svullnad av hud, ögonlocksirritation, ögonlockserytem, ögonlockspruritus, ögonlockssvullnad, brännskada på applikationsstället**, hypopigmentering av huden, hyperpigmentering av huden
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion, angioödem

\* Data från uppföljning efter marknadsintroduktion

\*\* De flesta fall av "brännskada på applikationsstället" var ytliga brännskador men fall med reaktioner i form av andra gradens brännskada har rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Differin gel är endast avsett för utvärtes bruk på huden. Om läkemedlet används för mycket uppnås varken snabbare eller bättre resultat men avsevärd rodnad, avflagning eller obehag kan förekomma.

Den perorala akutdosen av Differin gel som krävs för att orsaka toxiska effekter hos möss är större än



10 g/kg. Om en stor mängd gel av misstag sväljs ska en lämplig ventrikeltömningsmetod övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: D10AD03*

Adapalen är en retinoidliknande substans som i undersökningar *in vivo* och *in vitro* har uppvisat antiinflammatoriska egenskaper. Adapalen är relativt stabilt mot syre och ljus och är kemiskt oreaktivt. Liksom tretinoin binder adapalen till specifika nukleära retinoidsyrareceptorer men till skillnad från tretinoin binder inte adapalen till cytoplasmiska receptorbindande proteiner.

Adapalen reducerar komedoner utvändigt på huden i en rhinomusmodell. Adapalen påverkar även onormala keratiniserings- och differentieringsprocesser i huden som båda är delaktiga i patogenesen för acne vulgaris. Adapalens verkningsätt antas bygga på normalisering av follikulär epitelcelldifferentiering, vilket minskar bildningen av mikrokomedoner.

Adapalen är mer potent jämfört med referensretinoider i standard-antiinflammatoriska analyser både *in vivo* och *in vitro*. Det hämmar humana segmentkärniga leukocyters kemokinetiska och kemotaktiska respons och även metabolismen av arakidonsyra via lipooxidation till proinflammatoriska mediatorer. Detta verkningsätt antyder att adapalen kan förändra den cellmedierade inflammatoriska aknekomponenten. Kliniska prövningar på människor visar att lokalt (kutant) applicerat adapalen är effektivt mot de inflammatoriska aknekomponenterna (papler och pustler).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av adapalen genom hud är låg. I kliniska prövningar kunde oftast inga mätbara nivåer av adapalen i plasma hittas med en analytisk känslighet på 0,15 ng/ml efter kronisk kutan applicering. Efter administrering av <sup>14</sup>C-adapalen hos råttor (i.v., i.p., p.o. och kutant), kaniner (i.v., p.o. och kutant) och hundar (i.v. och p.o.) var radioaktiviteten distribuerad över flera vävnader. De högsta nivåerna återfanns i lever, mjälte, binjurar och ovarier. Metabolismen hos djur är O-demetylering, hydroxylering och konjugering. Utsöndring sker primärt med gallan till avföringen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har adapalen visat sig vara irriterande upp till sex månader hos kaniner och två år hos möss vid kutan applikation.

Huvudsymtomen på förgiftning var hos alla djurarter vid peroral dosering relaterade till hypervitaminos A och omfattade spontana frakturer på långa ben, förhöjd alkalisk fosfatas och lindrig anemi.

Höga perorala doser av adapalen orsakade inga skadliga neurologiska, kardiovaskulära eller respiratoriska symtom hos djur. Adapalen är inte mutagent.

Livslånga undersökningar med adapalen har utförts på möss med topikala doser på 0,6 mg, 2 mg och 6 mg/kg/dag och på råttor med perorala doser på 0,15 mg, 0,5 mg och 1,5 mg/kg/dag. Det enda statistiskt signifikanta resultatet var en ökning av godartat feokromocytom i binjuremargen hos hanråttor som fick adapalen 1,5 mg/kg/dag. Dessa förändringar har inte ansetts ha någon klinisk relevans för lokalbehandling på huden med adapalen.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer, propylenglykol (E1520), poloxamer 182, dinatriumedetat, metylparahydroxibensoat

(E218), fenoxietanol, natriumhydroxid (q.s. ad pH 5) och vatten, renat.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30 g och 60 g, vit LDPE-tub med skruvlock i polypropylen i kartong.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Får inte komma i kontakt med ögon, läppar eller slemhinnor.

Geltuben kläms försiktigt ihop tills en tillräcklig mängd gel fås på en fingertopp för applicering på det behandlade hudområdet. Tuben ska förslutas väl efter användning.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Galderma Nordic AB  
Seminariegatan 21  
752 28 Uppsala  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12339

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

8.9.1997/28.8.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.06.2021