

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Differine 1 mg/g gel
Differine 1 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel o crema contiene 1 mg de adapaleno.

Excipientes con efecto conocido:

Un gramo de crema contiene 0,20 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) y 0,10 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Un gramo de gel contiene 1 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) y 40 mg de propilenglicol (E1520).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel. Gel acuoso, de color blanco, cremoso, suave y homogéneo.
Crema. Crema blanca y brillante.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento cutáneo del acné vulgar, en el que predominan los comedones, pápulas y pústulas. Differine es apropiado para el tratamiento del acné de la cara, pecho y espalda.

4.2. Posología y forma de administración

Differine debe aplicarse sobre las áreas afectadas de acné una vez al día antes de acostarse y después del lavado. Se aplica una fina película de gel, o de crema, evitando los ojos, los labios y las membranas mucosas y las alas de la nariz (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Asegurarse que las áreas a tratar están secas antes de la aplicación.

Se espera que la mejoría clínica sea evidente en cuatro u ocho semanas de tratamiento. Dado que en el tratamiento del acné se acostumbra a alternar terapias, se recomienda evaluar la mejoría continuada del paciente después de tres meses del tratamiento con Differine. La seguridad cutánea de Differine ha sido demostrada durante un periodo de seis meses.

Si el paciente utiliza cosméticos éstos no deberán ser comedogénicos ni astringentes.

La seguridad y eficacia de Differine no ha sido estudiada en niños por debajo de 12 años de edad.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres que planean quedarse embarazadas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si se produce cualquier reacción que sugiera sensibilidad o irritación grave, se deberá interrumpir la medicación. Si el grado de irritación local lo justifica, el paciente puede directamente disminuir la frecuencia de aplicación, interrumpir la medicación temporalmente hasta que los síntomas disminuyan o permanentemente. Puede reanudarse la aplicación una vez al día si se estima que el paciente puede tolerar el tratamiento.

Ni el gel, ni la crema deben entrar en contacto con los ojos, boca, alas de la nariz o membranas mucosas. Si entraran en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada. No deben aplicarse sobre piel dañada (cortes o abrasiones), quemaduras solares o sobre piel eczematosa, ni deben utilizarse en pacientes con acné grave que afecta a extensas superficies corporales.

Debe evitarse la exposición a la luz solar excesiva o a radiación UV, incluidas lámparas de rayos UV, durante el tratamiento con Differine. Se recomienda el uso de protectores solares y ropa protectora sobre las áreas a tratar cuando la exposición no pueda ser evitada (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias sobre excipientes

Differine crema puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216).

Differine gel puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218). Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol (E1520).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan ser administrados tópicamente o de forma concomitante con Differine; sin embargo, otros retinoides o medicamentos con un modo de acción similar, no deben usarse conjuntamente con adapaleno.

Adapaleno es estable al oxígeno y a la luz y es químicamente no reactivo. A pesar de que diversos estudios en animales y en el hombre han demostrado que el adapaleno carece de potencial fototóxico y fotoalérgico, no ha sido establecida la seguridad de empleo de adapaleno durante la exposición repetida a la luz solar o la radiación U.V., ni en animales ni en el hombre. Por tanto, debe evitarse la exposición a luz solar excesiva o a radiación U.V. durante el tratamiento con Differine.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja, por lo que la interacción con medicaciones sistémicas es poco probable. No existe evidencia de que la eficacia de medicamentos orales, como anticonceptivos y antibióticos, se vea influenciada por el uso cutáneo de Differine.

Differine puede producir irritación local leve, y es probable que el uso conjunto con agentes exfoliantes, astringentes o productos irritantes, pueda ocasionar efectos irritativos adicionales. Sin embargo, tratamientos tópicos del acné como soluciones de eritromicina (hasta el 4%) o soluciones de clindamicina fosfato (al 1% como base) o geles en base acuosa de peróxido de benzoilo hasta el 10%, pueden utilizarse por la mañana cuando Differine se utiliza por la noche, no existiendo degradación mutua o irritación acumulativa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas.

Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la

información contenida en la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo

Differine está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas.

Si el producto se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de Differine.

No se anticipan efectos en el lactante puesto que la exposición sistémica de las mujeres en el periodo de lactancia a Differine es insignificante. Differine puede utilizarse durante la lactancia.

Para evitar la exposición del bebé, se debe evitar la aplicación de Differine sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en el perfil farmacodinámico y en la experiencia clínica, la capacidad para conducir y usar maquinaria no debe verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

Differine puede causar las siguientes reacciones adversas:

| Clasificación de órganos del sistema (MeDRA) | Frecuencia | Reacción adversa al fármaco |
|--|---------------------------------------|--|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuentes: (≥1/100 a < 1/10) | Sequedad de la piel, irritación de la piel, sensación de quemazón, eritema |
| | Poco frecuentes: (≥ 1/1000 a < 1/100) | Dermatitis de contacto, malestar en la piel, quemadura solar, picor, exfoliación cutánea, rebrote de acné |
| | Frecuencia no conocida* | Dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de origen desconocido en la piel, hinchazón cutánea, quemadura en el lugar de aplicación**, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel |
| Trastornos oculares | Frecuencia no conocida* | Irritación palpebral, eritema palpebral, picor palpebral, hinchazón palpebral |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuencia no conocida* | Reacción anafiláctica, angioedema |

*No puede estimarse a partir de los datos disponibles. Datos de la Farmacovigilancia post-Comercialización

** La mayoría de los casos de “quemaduras en el lugar de aplicación” fueron quemaduras superficiales, pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Differine no debe tomarse por vía oral y es solamente para uso tópico. Si se aplica la medicación de forma excesiva no se obtendrán resultados mejores ni más rápidos y se producirá un marcado enrojecimiento, exfoliación y malestar.

La dosis oral aguda de Differine necesaria para producir efectos tóxicos en ratones es superior a 10 g/kg. Sin embargo, a menos que la cantidad accidentalmente ingerida sea pequeña, se deberá considerar el método apropiado para el vaciado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Retinoides para uso tópico en acné, código ATC: D10AD03

Mecanismo de acción

Adapaleno es un derivado tipo retinoide que en modelos de inflamación "in vitro" e "in vivo" ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias; adapaleno es esencialmente estable al oxígeno y a la luz y es químicamente no reactivo. Farmacodinámicamente, adapaleno se une al igual que la tretinoína, a receptores nucleares específicos del ácido retinoico, pero a diferencia de aquella no se une a los receptores citosólicos.

Adapaleno aplicado por vía cutánea es comedolítico en el modelo ratón-rhino y también tiene efectos sobre los procesos anormales de la queratinización y la diferenciación epidérmica, ambos presentes en la patogénesis del acné vulgar. Se sugiere que el mecanismo de acción del adapaleno sea la normalización de la diferenciación de las células epiteliales foliculares, lo que resulta en una disminución de la formación de microcomedones.

En ensayos antiinflamatorios estándar, adapaleno demostró ser superior a los retinoides de referencia, tanto "in vivo" como "in vitro". Farmacodinámicamente, adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas y quimocinéticas de los leucocitos polimorfonucleares humanos, y el metabolismo por lipoxidación del ácido araquidónico a mediadores proinflamatorios. Este perfil sugiere que las células mediadoras del componente inflamatorio del acné pueden estar modificadas por el adapaleno. Estudios en pacientes humanos proporcionan evidencia clínica de que el adapaleno por vía cutánea es eficaz en reducir el componente inflamatorio del acné (pápulas y pústulas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja; en ensayos clínicos no se encontraron niveles medibles de adapaleno en plasma tras la administración cutánea crónica a extensas áreas con acné, con una sensibilidad analítica de 0,15 ng/ml.

Distribución

Tras la administración de ¹⁴C-adapaleno a ratas (i.v., i.p., oral y cutánea), conejos (i.v., oral y cutánea) y perros (i.v. y oral), la radiactividad se distribuyó a diversos tejidos, encontrándose los niveles más altos en hígado, bazo, glándulas suprarrenales y ovarios.

Metabolismo/ Eliminación

El metabolismo que sufre el adapaleno en animales ha sido experimentalmente identificado mayoritariamente como 0-desmetilización, hidroxilación y conjugación y la excreción es principalmente por vía biliar.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales, adapaleno fue bien tolerado tras la administración cutánea durante periodos de hasta seis meses en conejos y hasta 2 años en ratones. Los principales síntomas de toxicidad encontrados en todas las especies animales por vía oral, estaban relacionados con un Síndrome de hipervitaminosis A e incluían disolución ósea, fosfatasa alcalina elevada y anemia ligera. En animales, grandes dosis orales de adapaleno no produjeron efectos adversos neurológicos, cardiovasculares o respiratorios. El adapaleno no es mutagénico. Se han completado estudios en ratones durante toda su vida a dosis cutáneas de 0.6, 2 y 6 mg/Kg/día y en ratas a dosis orales de 0.15, 0.5 y 1.5 mg/Kg/día. El único hallazgo importante fue un aumento estadísticamente significativo de feocromocitomas benignos de la médula adrenal en las ratas macho que recibieron adapaleno a 1,5 mg/Kg/día. Es improbable que estos cambios sean de importancia en el uso cutáneo de adapaleno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Differine 1 mg/g gel:

Carbomer 940,
Propilenglicol,
Poloxamer 182,
Edetato disódico,
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218),
Fenoxietanol,
Hidróxido de sodio
y agua purificada.

Differine 1 mg/g crema:

Carbomer 934P,
PEG-20 metil glucosa sesquiestearato,
Glicerol,
Escualeno natural,
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218),
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216),
Edetato disódico,
Metilglucosa sesquiestearato,
Fenoxietanol,
Ciclometicona,
Hidróxido de sodio
y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Differine 1 mg/g gel: 3 años

Differine 1 mg/g crema: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Differine 1 mg/g gel está envasado en tubos de 30 g y 50 g de polietileno blanco de baja densidad, con tapón de rosca de polipropileno blanco.

Differine 1 mg/g crema está envasado en tubos de 30 g y 50 g de aluminio internamente recubiertos con resina epoxifenólica y con tapón de rosca de polipropileno blanco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Differine 1 mg/g gel y Differine 1 mg/g crema: Apretar delicadamente el tubo desde la base y colocar una pequeña cantidad de gel o de crema en la punta de los dedos suficiente para cubrir las áreas afectadas. Volver a colocar el tapón ajustadamente después de la aplicación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Differine 1 mg/g gel, nº de registro: 61.066

Differine 1 mg/g crema, nº de registro: 66.158

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es