

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Epiduo Forte 0,3% / 2,5% gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Adapalène 3 mg (0,3 % w/w)

Peroxyde de benzoyle hydraté, ce qui correspond à 25 mg (2,5 % w/w) de peroxyde de benzoyle anhydre pour 1 g de gel.

Excipient à effet notoire :

Propylène glycol (E1520) 40 mg/g (4,0 %).

Polysorbate 80 (E433) ≤4 mg/g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel opaque de couleur blanche à jaune très pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Epiduo Forte est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, de nombreuses papules et pustules (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Epiduo Forte est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Epiduo Forte doit être appliqué une fois par jour, le soir, sur l'ensemble des zones affectées par l'acné du visage et du tronc, sur une peau nettoyée et séchée.

La durée du traitement doit être déterminée par le prescripteur en fonction de l'état clinique global et de l'effet thérapeutique du traitement. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement après 1 à 4 semaines de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après 4 à 8 semaines de traitement, l'intérêt de la poursuite du traitement doit être réévalué.

Un dosage plus faible d'Epiduo est disponible (Epiduo 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée (voir rubrique 5.1).

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique accru a été observé chez les patients traités avec Epiduo Forte par rapport à la thérapie de référence (Epiduo 0,1 % / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité d'Epiduo Forte chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

Personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique

Epiduo Forte n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Epiduo Forte chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

Appliquer une fine couche d'Epiduo Forte sur les zones atteintes du visage et / ou du tronc une fois par jour sur une peau nettoyée. Une quantité de la taille d'un petit pois doit être appliquée sur chaque zone du visage (par exemple le front, le menton, chaque joue), en évitant les yeux et les lèvres (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés de se laver les mains après l'application du médicament.

Des cosmétiques peuvent être appliqués une fois que le gel Epiduo Forte ait séché.

En cas d'irritation, il doit être recommandé au patient d'appliquer un produit hydratant non comédogène, d'utiliser le médicament moins fréquemment (par exemple tous les 2 jours), de suspendre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

4.3. Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Femmes planifiant une grossesse (voir rubrique 4.6)
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Epiduo Forte gel ne doit pas être appliqué sur une peau abîmée, une peau lésée (coupures ou écorchures), une peau souffrant d'érythème solaire ou une peau eczémateuse.

Le médicament ne doit pas entrer en contact avec les yeux, les lèvres, la bouche, les narines ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède.

Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'Epiduo Forte doit être interrompue.

L'exposition excessive au soleil ou aux lampes à ultraviolets doit être évitée.

Epiduo Forte ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées (cheveux et fibres textiles teintés) en raison du risque de blanchiment et de décoloration.

Ce médicament contient 40 mg de propylène glycol (E 1520) par gramme, équivalent à 4% w/w.

Ce médicament contient polysorbate 80, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

L'efficacité et la sécurité d'Epiduo Forte chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique n'ont pas été étudiées. Comme les patients souffrant d'acné nodulaire sévère ou nodulo-kystique sont à risque accru de cicatrices permanentes secondaires aux lésions d'acné, l'utilisation d'Epiduo Forte chez ces patients n'est pas recommandé en raison du risque d'effet thérapeutique insuffisant.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Epiduo Forte.

D'après l'expérience précédente avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments par voie cutanée qui pourraient être utilisés simultanément avec Epiduo Forte. Cependant, d'autres médicaments contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle ou d'autres

médicaments ayant un mode d'action similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante. L'utilisation de produits cosmétiques desquamant, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec Epiduo Forte.

L'absorption de l'adapalène à travers la peau humaine est faible (voir rubrique 5.2), et donc l'interaction avec un médicament pris par voie systémique est peu probable.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle dans la peau est faible, et la substance active est complètement métabolisée en acide benzoïque qui est rapidement éliminé. Par conséquent, l'interaction potentielle de l'acide benzoïque avec des médicaments systémiques est peu probable.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les rétinoïdes administrés par voie orale sont associés à des anomalies congénitales. Dans le cadre d'une utilisation conforme aux informations de prescription, il est généralement considéré que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale. Cependant, des facteurs individuels (par exemple : lésion cutanée, usage excessif) peuvent contribuer à augmenter l'exposition systémique.

Grossesse

Epiduo Forte est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) pendant la grossesse ou chez les femmes envisageant une grossesse.

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation topique de l'adapalène chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées (voir rubrique 5.3).

L'expérience clinique avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle appliqués localement pendant la grossesse est limitée.

En cas d'utilisation chez une patiente enceinte ou si une patiente traitée par ce médicament débute une grossesse, le traitement doit être arrêté.

Allaitement

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après application cutanée d'Epiduo Forte. Les données pharmacocinétiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de l'adapalène dans le lait après administration par voie orale ou intraveineuse d'adapalène. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre / de s'abstenir du traitement par Epiduo Forte en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

Afin d'éviter une exposition du bébé, l'application d'Epiduo Forte sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude de fertilité humaine n'a été menée avec Epiduo Forte.

Cependant, aucun effet de l'adapalène ou du peroxyde de benzoyle sur la fertilité n'a été trouvé chez les rats dans les études de reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Epiduo Forte n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Environ 10% des patients sont susceptibles de présenter des effets cutanés indésirables.

Les effets indésirables liés aux traitements généralement associés à l'utilisation d'Epiduo Forte entraînent des réactions légères à modérées au site d'application telles qu'irritation cutanée caractérisée principalement par

desquamation, sécheresse, érythème, brûlure/picotements. Il est recommandé d'utiliser un produit hydratant, de réduire temporairement la fréquence d'application quotidienne à un jour sur 2, ou de cesser temporairement l'utilisation jusqu'à ce que l'application quotidienne puisse être reprise.

Ces réactions se produisent généralement au début du traitement, et ont tendance à diminuer graduellement au cours du temps.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Ces effets indésirables ont été rapportés avec Epiduo Forte lors d'une étude clinique de phase 3 contrôlée versus véhicule (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affection oculaire	Peu fréquent	Erythème palpébral
	Fréquence indéterminée *	Œdème palpébral
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Paresthésie (fourmillements au site d'application)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée *	Sensation de gorge serrée, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Dermatite atopique, eczéma, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée, érythème, exfoliation de la peau (desquamation)
	Peu fréquent	Sécheresse cutanée, prurit, rash
	Fréquence indéterminée *	Dermite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement), vésicules cutanées, décoloration de la peau (hyperpigmentation et hypopigmentation), urticaire, brûlure au site d'application**

*Données recueillies après la mise sur le marché d'Epiduo, gel (adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyl 2,5%)

** La plupart des cas de « brûlure au site d'application » étaient des brûlures superficielles, mais certains cas étaient des brûlures au deuxième degré ou de brûlures sévères ont été rapportés.

Les effets indésirables cutanés étaient plus fréquents avec Epiduo Forte qu'avec Epiduo (adapalène 0,1 % / peroxyde de benzoyl 2,5%) par rapport au véhicule. Dans l'étude pivot (voir rubrique 5.1), 9,2% des patients dans la population combinée traitée avec Epiduo Forte avaient des effets indésirables cutanés liés au traitement et 3,7% dans la population traitée avec Epiduo gel par rapport au groupe véhicule (2,9 %).

En plus de ceux cités ci-dessus, d'autres effets indésirables ont été rapportés avec Epiduo gel (adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyl 2,5%), l'association fixe précédemment approuvée d'adapalène et de peroxyde de benzoyl:

- Essais cliniques :

D'autres effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec Epiduo gel sont la dermatite irritante de contact (fréquent) et brûlure à type coup de soleil (peu fréquent).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Epiduo Forte doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement. Une application excessive d'Epiduo Forte peut provoquer une irritation sévère. Dans ce cas, cesser l'utilisation et attendre jusqu'à ce que la peau soit rétablie.

En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations anti-acnéiques à usage topique, code ATC : D10AD53.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Epiduo Forte associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires.

- **Adapalène** : l'adapalène est un dérivé de l'acide naphthoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'acné vulgaire : c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, et il a des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests in vitro ; il inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études in vitro ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par adapalène.
- **Peroxyde de benzoyle** : le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne, en particulier contre *Cutibacterium acnes*, qui est anormalement présent dans le follicule pilo-sébacé acnéique. Sur le plan du mécanisme d'action, le peroxyde de benzoyle a une activité fortement lipophile lui permettant de pénétrer à travers l'épiderme dans les membranes de cellules bactériennes et dans les kératinocytes du follicule pilo-sébacé. Le peroxyde de benzoyle est reconnu pour être un agent antibactérien à large spectre très efficace dans le traitement de l'acné vulgaire. Il a été démontré qu'il exerçait un effet bactéricide en générant des radicaux libres qui oxydent les protéines et les autres constituants cellulaires essentiels dans la paroi de la bactérie. La concentration minimale inhibitrice du peroxyde de benzoyle est bactéricide et a démontré son efficacité sur des souches de *C. acnes* sensibles et résistantes aux antibiotiques. En outre, le peroxyde de benzoyle a démontré des activités exfoliative et kératolytique.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité d'Epiduo Forte appliqué une fois par jour dans le traitement de l'acné vulgaire étaient évaluées pendant 12 semaines, dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant Epiduo Forte au véhicule chez 503 patients atteints d'acné. Dans cette étude, 217 patients étaient traités avec Epiduo Forte gel, 217 patients avec adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyle 2,5% gel et 69 patients avec le véhicule.

Les critères d'efficacité étaient :

- Le taux de succès, défini comme le pourcentage de patients évalués comme « guéri » ou « presque guéri » à la 12^{ème} semaine avec une amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle IGA (Investigator Global Assessment/Evaluation Globale par l'Investigateur). Un grade IGA « guéri » correspond à une peau guérie sans lésion inflammatoire ou non-inflammatoire. Un grade IGA « presque guéri » correspond à quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
- La différence absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion.

A l'inclusion, 50 % des patients avaient une sévérité d'acné évaluée comme « modérée » (IGA=3) et 50 % « sévère » (IGA=4). Dans la population générale de l'étude, un maximum de deux nodules était autorisé. Concernant le nombre de lésions, les patients avaient une moyenne de 98 lésions totales (intervalle : 51-226), dont le nombre moyen de lésions inflammatoires était de 38 (intervalle: 20-99) et le nombre moyen de lésions non-inflammatoires était de 60 (intervalle: 30-149). L'âge des patients variait de 12 à 57 ans (âge moyen : 19,6 ans), avec 273 (54,3 %) des patients âgés de 12 à 17 ans. Un nombre similaire d'hommes (47,7 %) et les femmes (52,3 %) étaient inclus.

Dans cette étude pivot, 55,2 % des patients du groupe sévère avaient de l'acné tronculaire. Les patients traitaient une fois par jour le soir le visage et d'autres zones atteintes d'acné sur le tronc.

Les analyses statistiques étaient réalisées pour comparer et interpréter les résultats de l'étude de manière progressive :

- Epiduo Forte vs véhicule dans la population globale de patients atteints d'acné modérée et sévère (IGA = 3 et IGA = 4).
- Epiduo Forte vs véhicule dans le sous-groupe de patients atteints d'acné sévère (IGA = 4).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 2 pour les populations combinées d'acné modérée et sévère.

Tableau 2 : Efficacité clinique dans la population générale : patients atteints d'acné vulgaire modérée et sévère à la semaine 12 (IGA combiné = 3 et 4, IM, population ITT)

Paramètres d'efficacité	Epiduo Forte, gel (N = 217)	Adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyle 2,5%, gel (N = 217) ^a	Véhicule gel (N = 69)
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA «guéri» ou «presque guéri»)	33,7% ^b	27,3%	11,0 %
Différence de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	27,8 ^b (68,7 %)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2 %)
Différence de lésions non-inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	40,5 ^b (68,3 %)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4 %)

IM = Imputation multiple; ITT = intention de traiter

a) Cette étude n'était pas conçue ou pas assez puissante pour comparer formellement l'efficacité d'Epiduo Forte au plus faible dosage d'Adapalène 0,1 % / peroxyde de benzoyle 2,5%, ni pour comparer le plus faible dosage d'Adapalène 0,1 % / peroxyde de benzoyle 2,5% au véhicule.

b) p < 0,001 vs véhicule

Les résultats des critères principaux d'efficacité dans la population d'acné sévère sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3: Efficacité clinique chez les patients atteints d'acné vulgaire sévère (IGA = 4, IM, population ITT)

Paramètres d'efficacité	Epiduo Forte, gel (N = 106)	Adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyle 2,5% Gel (N = 112)	Véhicule gel (N = 34)
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA «guéri» ou «presque guéri»)	31,9 % ^a	20,5%	11,8 %
Différence de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	37,3 ^b (74,4 %)	30,2 (68%)	14,3 (33,0 %)
Différence de lésions non-inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	46,3 ^b (72,1 %)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8 %)

IM = Imputation multiple; ITT = intention de traiter

a) p = 0,029 vs véhicule

b) p <0,001 vs véhicule

Le gel Adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyle 2,5 % était inclus dans cet essai comme traitement de référence. Chez les patients évalués comme «modéré» (IGA=3), Epiduo Forte n'avait pas montré d'avantage en termes d'efficacité vs le traitement de référence. Dans l'analyse des patients évalués comme « sévère » (IGA=4), Epiduo Forte avait une plus grande efficacité versus véhicule avec une différence de traitement de 20,1 % (31,9% vs 11,8% ; IC à 95% : [6,0%, 34,2%]) , p = 0,029), contrairement au traitement de référence (différence de traitement vs véhicule de 8,8 %).

L'effet du gel Epiduo 0,3 % / 2,5 % sur les cicatrices d'acné a été étudié dans le cadre de l'étude OSCAR. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en aveugle, contrôlée par véhicule et utilisant une comparaison intra-individuelle (moitié droite vs. moitié gauche), portant sur des sujets masculins et féminins âgés de 16 à 35 ans (n=67) souffrant d'acné vulgaire faciale modérée à sévère, avec un nombre moyen de 40 lésions d'acné (18 lésions inflammatoires, 22 lésions non inflammatoires) de chaque côté. La grande majorité des sujets présentaient une acné de gravité globale modérée (93 %). Les deux côtés étaient bien équilibrés en ce qui concerne les lésions d'acné, la gravité des cicatrices d'acné était de 12 cicatrices de chaque côté avec une majorité de cicatrices de 2-4 mm.

La majorité des sujets présentaient des cicatrices de gravité globalement légère (63 %) et environ 30 % des cicatrices de gravité moyenne.

Des sujets masculins ou féminins, âgés de 16 à 35 ans inclus et présentant un phototype de peau de I à IV sur l'échelle de Fitzpatrick ont été inclus dans cette étude

La population enrôlée était principalement féminine (65,7 %), et la plupart des sujets ont été classés comme étant majoritairement blancs par race (86,6 %) et le reste des Asiatiques (13,4 %), l'ethnicité n'étant pas prise en compte. Les phototypes de peau les plus fréquents étaient II (47,8%) et III (34,3%) et le reste IV (13,4%) et I (4,5%).

Tous les sujets éligibles ont été randomisés pour recevoir Epiduo 0,3 % / 2,5 % sur une moitié du visage et le gel véhicule sur l'autre, une fois par jour, le soir, pendant 24 semaines. Le primaire paramètre d'efficacité était le nombre de cicatrices d'acné atrophique par moitié du visage à la semaine 24.

L'analyse du paramètre primaire a montré que la pharmacothérapie réduisait le nombre total de cicatrices d'acné (voir tableau 4).

Tableau 4 : Total des cicatrices d'acné (ITT/LOCF)

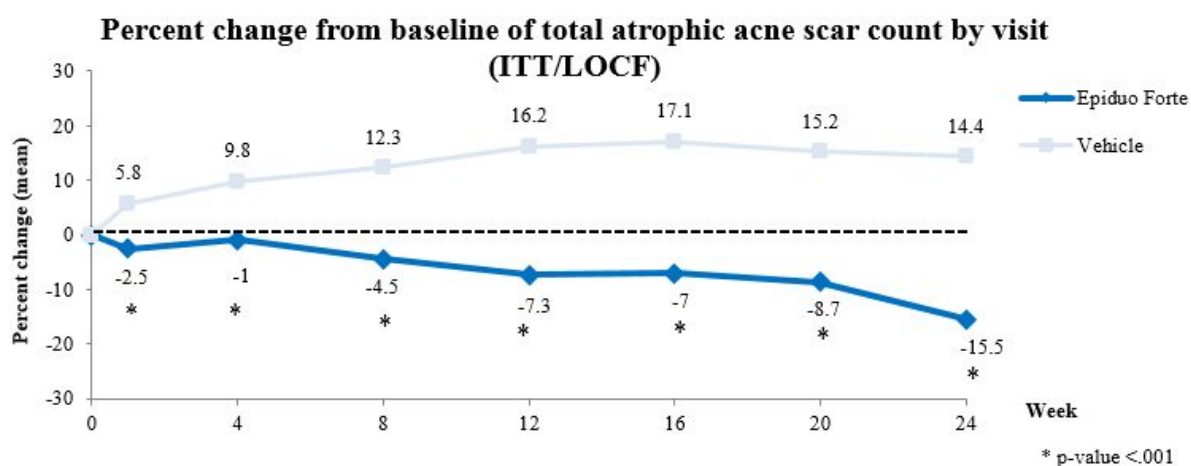
Cicatrices totales d'acné (population ITT/LOCF)	Epiduo 0.3% / 2.5% gel	Véhicule gel	Différence de traitement	Résultat statistique
Moyenne ± DS	9.5 ± 5.5	13.3 ± 7.4	-3.7 ± 4.4	p<0.0001

Médian	8.0	13.0	-3.0	
(Q1, Q3)	(6.0, 12.0)	(8.0, 19.0)	(-7.0, 0.0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Le gel Epiduo 0,3 % / 2,5 % a principalement réduit les cicatrices de 2 à 4 mm (gel Epiduo 0,3 % / 2,5 % moyen $9,0 \pm 5,4$; gel véhicule moyen $12,1 \pm 7,0$; différence de traitement moyenne vs. véhicule $-3,1 \pm 4,1$), tandis que la réduction des cicatrices de > 4 mm était plus faible (gel Epiduo 0,3 % / 2,5 % moyen $0,6 \pm 0,8$; gel Véhicule moyen $1,2 \pm 1,9$; différence de traitement moyenne vs. véhicule $-0,6 \pm 1,5$).

La figure 1 montre l'évolution en pourcentage des cicatrices atrophiques totales par visite pour les moitiés du visage du gel Epiduo 0,3 % / 2,5 % et du véhicule, respectivement.

Figure 1



* valeur p nominale, non ajustée pour les tests multiples

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une étude pharmacocinétique était conduite avec Epiduo Forte chez 26 sujets adultes et adolescents (12 à 33 ans) atteints d'acné vulgaire sévère. Pendant 4 semaines, les sujets étaient traités par 1 application quotidienne d'Epiduo Forte en couche mince sur toutes les zones potentiellement atteintes (visage, épaules, poitrine et haut du dos) soit, en moyenne, 2,3 grammes / jour (intervalle : 1,6 -3,1 grammes / jour). Après 4 semaines de traitement, 16 sujets (62 %) présentaient des concentrations plasmatiques d'adapalène quantifiables supérieures à la limite de quantification (LoQ de 0,1 ng / ml), avec une C_{max} moyenne de $0,16 \pm 0,08$ ng / ml et une ASC_{0-24h} moyenne de $2,49 \pm 1,21$ ng.h / ml. Le sujet le plus exposé avait une C_{max} et une ASC_{0-24h} d'adapalène de 0,35 ng / ml et 6,41 ng.h / ml, respectivement.

Les études pharmacocinétiques effectuées avec Epiduo et Epiduo Forte ont mis en évidence que l'absorption transdermique de l'adapalène n'est pas affectée par le peroxyde de benzoyle.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible. Lors d'une application cutanée, le peroxyde de benzoyle est complètement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, phototoxicité ou cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec l'adapalène par voies orale et cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25mg / kg

/ jour). A des expositions inférieures (dose cutanée de 6 mg / kg / jour), il a été observé une modification du nombre de côtes et de vertèbres.

Des études chez l'animal conduites avec Epiduo ou Epiduo Forte ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administrations cutanées répétées chez le rat, le chien et / ou le mini-porc jusqu'à 13 semaines et ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyle. L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées de l'association fixe chez l'animal est très faible, ceci étant en accord avec les données de pharmacocinétique clinique. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau, et est éliminé dans les urines après absorption, avec une exposition systémique limitée.

La toxicité sur la reproduction de l'adapalène a été évaluée par voie orale chez le rat pour la fertilité.

Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les performances de reproduction et la fertilité, la survie de la portée F1, leur croissance, leur développement et les performances de reproduction ultérieures après un traitement avec l'adapalène par voie orale à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/ jour.

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement menée chez des rats exposés à des doses orales de peroxyde de benzoyle allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (5 mL/kg) a montré que le peroxyde de benzoyle n'induit ni tératogénicité ni effet sur la fonction de reproduction à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

Evaluation des Risques Environnementaux (EER):

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que l'adapalène peut être très persistant et toxique pour l'environnement (voir rubrique 6.6).

Des études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que l'adapalène peut présenter un risque pour le milieu aquatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Edétate disodique
docusate sodique
glycérol
poloxamère 124
propylèneglycol (E 1520)
Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80 (E433), oléate de sorbitan)
eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 3 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Epiduo Forte existe sous 2 types de présentation :

Tube :

2 g et 5 g en tube de plastique blanc avec une structure interne en polyéthylène haute densité, à tête en polyéthylène haute densité, fermé par un bouchon à vis blanc en polypropylène.

Récipient multi-dose (pompe) avec système de fermeture sans entrée d'air :

15 g, 30 g, 45 g et 60 g en récipient multi-dose blanc avec système de fermeture sans entrée d'air et capuchon protecteur ; en polypropylène et polyéthylène haute densité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: Epiduo Forte 0,3% / 2,5% gel (multi-dose pompe) : BE503626

Belgique: Epiduo Forte 0,3% / 2,5% gel (tube) : BE503635

Luxembourg: 2017070209

- 0840738: récipient multi dose avec pompe, 15 g
- 0840741: récipient multi dose avec pompe, 30 g
- 0840755: récipient multi dose avec pompe, 45 g
- 0840769: récipient multi dose avec pompe, 60 g

Luxembourg: 2017070209

- 0840711: tube avec structure interne en PEHD, 2 g
- 0840724: tube avec structure interne en PEHD, 5 g

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 13/12/2016

Date de renouvellement : 23/03/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2024