

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFFERIN® 0,1% Crème

DIFFERIN® 0,1% Gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g contient 1 mg d'adapalène.

Excipients à effet notoire:

Gel: méthyle parahydroxybenzoate (E218) et un gramme de gel contient 40mg de propylène glycol (E1520)

Crème: méthyle parahydroxybenzoate (E218) et propyle parahydroxybenzoate (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Gel

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Differin est proposé pour le traitement local de l'acné vulgaire à prédominance comédonienne, papuleuse et pustuleuse. Le traitement est indiqué dans l'acné du visage, de la poitrine et du dos.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Differin doit être appliqué sur les lésions acnéiques une fois par jour avant le coucher, et après s'être nettoyé la peau. Appliquer en couche mince la crème ou le gel en évitant les yeux, les lèvres, les muqueuses et les narines (voir rubrique 4.4.). S'assurer que les zones à traiter sont sèches avant application. La forme pharmaceutique sera choisie en fonction de la sensibilité de la peau. Grâce à ses propriétés adoucissantes, Differin Crème est conseillé chez les patients à peau sèche, fragile et sensible.

Le gel peut être utilisé chez les patients ayant une peau plus grasse. La crème et le gel sont conseillés pour le traitement du visage.

Vu que les thérapies sont alternées lors du traitement de l'acné, il est conseillé que le patient consulte son médecin après 3 mois de traitement par Differin. A cette occasion, le médecin pourra évaluer l'amélioration clinique.

Résumé des caractéristiques du produit

En cas de diminution de la fréquence ou d'arrêt temporaire du traitement, il est possible de reprendre ou de réaugmenter la fréquence des applications après que le médecin ait confirmé la tolérance du patient au traitement.

En cas d'utilisation de produits cosmétiques, ceux-ci devront être non-comédogènes et non-astringents.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Differin n'ont pas été étudiées chez enfants de moins de 12 ans.

4.3. Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Femmes planifiant une grossesse
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si une réaction suggérant une sensibilité ou une irritation sévère apparaît, l'utilisation du produit devra être arrêtée. Selon la sévérité de l'irritation locale, il sera conseillé aux patients d'utiliser le produit moins fréquemment ou d'arrêter le traitement temporairement jusqu'à diminution des symptômes, voire définitivement. Une seule application par jour peut être reprise lorsqu'on considère que le patient peut supporter le traitement.

Differin ne doit pas être appliqué dans les yeux, la bouche, les narines ou les muqueuses. Si le produit est mis en contact accidentellement avec l'oeil, rincer immédiatement à l'eau chaude. Le produit ne peut pas être appliqué sur une plaie ouverte (coupures ou abrasions) ou sur la peau eczémateuse, sur un coup de soleil ni chez des patients souffrant d'acné sévère se manifestant sur de grandes surfaces.

L'exposition au soleil ou aux radiations UV, y compris les lampes à ultraviolet, devrait être limitée lors de l'utilisation de l'adapalène. Si l'exposition ne peut être évitée, il faut utiliser un produit solaire et il est recommandé de protéger la zone traitée avec des vêtements. L'adapalène est stable à l'oxygène et à la lumière et est chimiquement non réactif. Des études étendues chez l'animal et l'homme n'ont pas montré une action phototoxique ni photoallergique de l'adapalène.

Differin Gel contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), qui peut entraîner des réactions allergiques (peut se produire après que le traitement soit terminé) et 40 mg du propylène glycol (E1520) par gramme, équivalent à 4% w/w, qui peut entraîner une irritation de la peau.

Differin Crème contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), qui peuvent entraîner des réactions allergiques (peuvent se produire après que le traitement soit terminé).

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

- Aucune interaction n'est connue avec d'autres médicaments à application topique.

Résumé des caractéristiques du produit

Il convient toutefois d'éviter l'utilisation de rétinoïdes et autres médicaments exerçant un effet similaire conjointement avec l'adapalène.

- Differin peut entraîner une légère irritation locale. L'utilisation simultanée de produits kératolytiques, nettoyants agressifs ou très desséchants, astringents ou irritants (topiques aromatiques et alcoolisés) est déconseillée, parce qu'ils produisent des effets irritants cumulés. Cependant un traitement simultané par d'autres anti-acnéiques locaux, par exemple une solution d'érythromycine (jusqu'à 4%) ou de phosphate de clindamycine (1% exprimé en base) ou un gel aqueux au peroxyde de benzoyle (jusqu'à 10%) peut être appliqué le matin, si Differin est appliqué le soir, ce qui n'entraîne ni dégradation mutuelle, ni irritation additionnelle.
- Vu que l'absorption de l'adapalène à travers la peau est faible (voir 5.2. Propriétés pharmacocinétiques), l'interaction avec des médicaments systémiques est peu probable. Il n'a pas été montré que l'efficacité des médicaments oraux, comme les contraceptifs ou les antibiotiques, soit influencée par l'utilisation de Differin par voie cutanée.

4.6. Fécondité, 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

Differin est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse.

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

L'expérience clinique avec l'adapalène appliqué localement pendant la grossesse est limitée, mais les quelques données disponibles ne montrent pas d'effet nocif chez les patientes exposées en début de grossesse.

En raison des données disponibles limitées et du fait qu'un très faible passage cutané de l'adapalène est possible, Differin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

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

Allaitement

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après l'application cutanée de Differin.

Aucun effet chez le nourrisson allaité au sein n'est attendu car l'exposition systémique à Differin de la femme allaitante est négligeable. Differin peut être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter une exposition cutanée accidentelle du bébé, l'application de Differin sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

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

Differin 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 des caractéristiques du produit

Differin peut entraîner les effets indésirables suivants:

Système/classes d'organe selon base de données <i>MedDRA</i>	Fréquence	Effet indésirable
Affections cutanées et sous-cutanées	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peau sèche, irritation de la peau, sensation de brûlure de la peau, érythème.
	Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Dermatite de contact, gêne de la peau, coup de soleil, prurit, desquamation, acné.
	Fréquence indéterminée*	Dermatite allergique (dermatite allergique de contact), peau douloureuse, peau enflée, Brûlure au site d'application**, hypopigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée.
Affections oculaires	Fréquence indéterminée*	Irritation de la paupière, érythème de la paupière, prurit au niveau de la paupière, gonflement de la paupière.
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Réaction anaphylactique, angioedème

* Post marketing surveillance data

** La plupart des cas de « brûlure au site d'application » étaient des cas superficiels, mais des réactions de brûlure au second degré ont été rapportées.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.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

Differin ne doit pas être pris par voie orale et est réservé à l'usage topique. Une application exagérée n'améliorerait ni l'activité, ni la rapidité d'action, mais pourrait provoquer une rougeur, une desquamation ou des réactions inattendues.

Résumé des caractéristiques du produit

La toxicité aïgue par voie orale de Differin nécessaire pour induire des effets chez la souris et le rat est supérieure à 10g/kg. Hormis une administration accidentelle limitée du produit, il faudrait envisager un lavage gastrique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapique: D10A préparations anti-acnéiques à usage topique

Code ATC: D10A D03

L'adapalène est un composé type rétinoïde qui, dans les modèles d'inflammation in vivo et in vitro, a démontré des propriétés anti-inflammatoires. L'adapalène est stable à l'oxygène et à la lumière et est chimiquement non réactif. L'adapalène se lie, comme la trétinoïne, aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque.

Contrairement à la trétinoïne, l'adapalène ne se lie pas à la protéine réceptrice cytosolique.

L'adapalène appliqué par voie cutanée est comédolytique chez le modèle rhino mouse et possède également des effets sur les processus anormaux de la kératinisation et de la différenciation épidermique, qui sont tous deux présents dans la pathogénèse de l'acné vulgaire. Le mode d'action de l'adapalène est suggéré comme étant une normalisation de la différenciation des cellules folliculaires épithéliales résultant en une diminution de la formation des microcomédons.

L'adapalène est supérieur aux rétinoïdes de référence dans les dosages standards anti-inflammatoires, à la fois in vivo et in vitro. D'un point de vue du mode d'action, il inhibe les réponses chimiotactiques et chimiocinétiques des leucocytes polynucléaires humains ainsi que le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs pro-inflammatoires par lipo-

oxydation. Ce profil suggère que la composante inflammatoire de l'acné au niveau cellulaire peut être modifiée par l'adapalène. Des études cliniques chez l'homme démontrent que l'adapalène en application cutanée a une activité sur la réduction de la composante inflammatoire de l'acné (papules et pustules).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'adapalène est faiblement absorbé par la peau; lors des études cliniques, les taux plasmatiques, avec une sensibilité analytique de 0,15 ng/ml, n'étaient pas détectables à la suite d'applications répétées sur la peau acnéique.

Après administration de [14C]-adapalène chez les rats (IV, IP, orale et cutanée), les lapins (IV, orale et cutanée) et les chiens (IV et orale), la radioactivité était distribuée dans de nombreux tissus. Les taux les plus élevés étaient retrouvés dans le foie, la rate, les surrénales et les ovaires. Chez l'animal, le métabolisme semble se faire principalement par O-déméthylation, hydroxylation et conjugaison; son excrétion est observée principalement par voie biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'adapalène en application cutanée a été bien toléré sur une période de six mois chez les lapins et sur une période maximale de deux ans chez la souris dans des études chez l'animal. Les

Résumé des caractéristiques du produit

principaux symptômes de la toxicité dans toutes les espèces animales par voie orale étaient liés à un syndrome d'hypervitaminose A et incluaient une ostéolyse, une phosphatase alcaline élevée et une légère anémie. Par voie orale des doses élevées d'adapalène n'ont pas causé d'effets nocifs neurologiques, d'effets cardiovasculaires ou respiratoires. L'adapalène n'est pas mutagène. La recherche sur l'utilisation prolongée d'adapalène a été menée chez la souris par application cutanée et des doses de 0,6, 2 et 6 mg/kg/jour et chez des rats à des doses orales de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg/jour. La seule conclusion significative a été une augmentation statistiquement significative de la survenue d'une tumeur bénigne de la médullosurrénale chez les rats mâles à qui on a administré à 1,5 mg d'adapalène. Il est peu probable que ces changements sont pertinents pour usage cutané de l'adapalène.

Des études de toxicologie sur la reproduction avec l'adapalène ont été conduites par administration par voie orale et par voie cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25 mg/kg/jour). A dose faible (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), un nombre anormal de côtes et des vertèbres ont été observés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Differin Crème contient: cyclométhicone, perhydrosqualène, méthyle glucose sesquistéarate, PEG-20 méthyle glucose sesquistéarate, glycérine, phenoxyéthanol, carbomer, méthyle parahydroxybenzoate (E218), edetate disodique, propyle parahydroxybenzoate, sodium hydroxyde, eau purifiée.

Differin Gel contient: carbomer, propylène glycol (E1520), poloxamer 182, edetate disodique, méthyle parahydroxybenzoate (E218), phenoxyéthanol, sodium hydroxyde, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

La date de péremption figure sur l'emballage après l'abréviation EXP (mois/année).

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

Differin Crème: tube de 30 g et 60 g.

Differin Gel: tube de 30 g et 60 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Résumé des caractéristiques du produit

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

DIFFERIN Crème: BE191256

DIFFERIN Gel: BE177082

Luxembourg

DIFFERIN Crème: 2011010964

- 0252025: Tube, 30 g

- 0380459: Tube, 60 g

DIFFERIN Gel: 2011010963

- 0217169: Tube, 30 g

- 0380462: Tube, 60 g

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

Date de première autorisation : Differin Crème 16/03/1998 Differin Gel : 06/08/1996

Date de dernier renouvellement : Differin Crème et Gel : 19/11/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 06/2024