

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel contient 1 mg d'adapalène et 25 mg de peroxyde de benzoyle (sous forme de peroxyde de benzoyle hydraté)

Excipient à effet notoire:

1 g de gel contient 40 mg de propylèneglycol.

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

Traitement cutané de l'*acné vulgaire* en présence de comédons, papules et pustules .

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 9 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel doit être appliqué sur l'ensemble des zones affectées par les lésions acnéiques, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée. Le gel doit être appliqué en couche mince du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres (voir rubrique 4.4).

Une pression délivre une masse de gel d'environ 0,5 g.

En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant noncomédogène, d'appliquer le médicament moins fréquemment (par exemple tous les 2 jours), de suspendre le traitement provisoirement, ou d'arrêter le traitement définitivement.

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Aknadue n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour application cutanée.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aknadue gel ne doit pas être appliqué sur une peau lésée, abimée (coupures, écorchures), eczémateuse ou brûlée par le soleil.

Aknadue ne doit pas entrer en contact avec les yeux, 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'Aknadue doit être interrompue.

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

Aknadue ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées, y compris les cheveux ou les fibres textiles colorées, en raison du risque de blanchiment et décoloration.

Population pédiatrique

L'utilisation d'Aknadue n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En se basant sur l'expérience précédente avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyl, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments qui pourraient être utilisés par voie cutanée et simultanément avec Aknadue. Cependant, d'autres rétinoïdes, le peroxyde de benzoyl ou d'autres médicaments dont le mode d'action est similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante. L'utilisation de produits cosmétiques astringents, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec Aknadue.

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

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible et le principe actif est complètement métabolisé en acide benzoïque, qui est rapidement éliminé. En conséquence, une interaction potentielle de l'acide benzoïque avec un médicament pris par voie systémique est très 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

Aknadue 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 interrompu.

Allaitement

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après application cutanée de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle gel.

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

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

Fertilité

Aucune étude de fertilité humaine n'a été menée avec l'association adapalène/péroxyde de benzoyle gel.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon la convention de fréquence MedDRA et la base de données des classes de systèmes d'organes:

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).

Affections oculaires

Fréquence indéterminée*: Œdème palpébral.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée*: réaction anaphylactique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée*: sensation de gorge serrée, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: sécheresse cutanée, dermite irritante de contact, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème, exfoliation cutanée (desquamation).

Peu fréquent: prurit, brûlure à type coup de soleil.

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

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

Si une irritation cutanée apparaît après l'application d'Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel les signes d'intolérance locale et les symptômes (érythème, sécheresse cutanée, aspect squameux de la peau, sensation de brûlure et douleur cutanée, picotements douloureux) sont en général d'intensité légère à modérée, avec un pic durant la première semaine, puis une diminution spontanée.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement.

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, rétinoïdes à usage topique dans l'acné.

Code ATC: D10AD53

Mécanisme d'action et Effets pharmacodynamiques

Aknadue 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 *P. acnes*, qui est anormalement présent dans le follicule pilo-sébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique. Le peroxyde de benzoyle est aussi sébostatique, agissant contre la production excessive de sébum associée à l'acné.

Efficacité clinique d'Aknadue chez les patients âgés de 12 ans et plus

La tolérance et l'efficacité d'Aknadue appliqué une fois par jour pour le traitement de l'*acné vulgaire*, ont été évaluées lors de deux études cliniques de conception semblable, contrôlées, multicentriques, sur 12 semaines, comparant Aknadue versus ses principes actifs individuels, l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, le véhicule sur des patients présentant de l'acné. Un total de 2185 patients a été enrôlé dans l'étude 1 et l'étude 2. La répartition des patients âgés de 12 ans et plus dans ces 2 études, était approximativement de 49% d'hommes et 51% de femmes; la moyenne d'âge était de 18,3 ans (intervalle de 12 ans à 50 ans) et les patients présentaient 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non-

inflammatoires, au début de l'étude. Les patients ont appliqué le produit sur le visage et les autres surfaces affectées si nécessaire, une fois par jour le soir.

Les critères d'efficacité étaient :

- (1) Le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès «totale» ou «presque» à la 12ème semaine, basé sur une « évaluation globale de l'investigateur » (EGI).
- (2) L'évolution et le pourcentage d'évolution du début de l'étude jusqu'à la 12ème semaine dans le :
 - Nombre de lésions inflammatoires.
 - Nombre de lésions non-inflammatoires.
 - Nombre de lésions totales.

Les résultats d'efficacité sont présentés pour chaque étude dans le tableau 1 et les résultats combinés dans le tableau 2. Aknadue a présenté une efficacité supérieure comparée à ses monades et au véhicule du gel dans chacune des études. Globalement, le bénéfice clinique net (substance active moins véhicule) obtenu avec Aknadue était plus important que la somme des bénéfices nets obtenus avec les composants individuels, indiquant une potentialisation des effets thérapeutiques de ces substances quand elles sont utilisées dans une association à doses-fixes. Les premiers effets du traitement avec Aknadue ont été successivement observés dans l'étude 1 et l'étude 2 pour les lésions inflammatoires entre la première semaine et la quatrième semaine de traitement. Pour les lésions non-inflammatoires (comédons ouverts et fermés), une nette amélioration a été observée entre la première et la quatrième semaine de traitement. Le bénéfice sur les nodules acnéiques n'a pas été établi.

Tableau 1 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives

Etude 1				
Etude 1 Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène + PBO N=149	Adapalène N=148	PBO N=149	Véhicule N=71
Taux de succès (total ou presque total)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Nombre de lésions non-inflammatoires	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Nombre de lésions totales	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Etude 2				
Etude 2 Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène + PBO N=415	Adapalène N=420	PBO N=415	Véhicule N=418
Taux de succès (total ou presque total)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Réduction médiane				

(% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Nombre de lésions non-inflammatoires	24 (53,8 %)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Nombre de lésions totales	45 (56,3 %)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tableau 2 : Efficacité clinique dans les études comparatives combinées

	Adapalène + PBO N=564	Adapalène N=568	PBO N=564	Véhicule N=489
Taux de succès (total ou presque total)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16,0 (62,1%)	14,0 (50,0%)	15,0 (54,0%)	10,0 (35,0%)
Nombre de lésions non-inflammatoires	23,5 (52,8%)	21,0 (45,0%)	19,0 (42,5%)	14,0 (30,7%)
Nombre de lésions totales	41,0 (54,8%)	34,0 (44,0%)	33,0 (44,9%)	23,0 (29,1%)

Efficacité clinique d'Aknadue chez l'enfant âgé de 9 à 11 ans

Efficacité clinique d'Aknadue chez des enfants de 9 à 11 ans Au cours d'une étude clinique pédiatrique, 285 enfants atteints d'acné vulgaire, âgés de 9 à 11 ans (53% des sujets avaient 11 ans, 33% avaient 10 ans et 14% avaient 9 ans) avec un score de 3 (modéré) sur l'échelle IGA et avec, au départ, un minimum de 20 lésions au total (non inflammatoires et / ou inflammatoires) sur le visage (y compris le nez) mais pas plus de 100, ont été traités avec Epiduo gel une fois par jour pendant 12 semaines.

L'étude conclut que les profils d'efficacité et de sécurité d'Aknadue dans le traitement de l'acné du visage dans ce groupe d'âge spécifique concordent avec les résultats d'autres études pivots réalisées chez des sujets atteints d'acné vulgaire âgés de 12 ans et plus, avec une efficacité significative et une tolérance acceptable. Un effet précoce et prolongé du traitement avec Aknadue comparé au véhicule du gel a été systématiquement observé pour toutes les lésions (inflammatoires, non-inflammatoires, et totales) dès la semaine 1 et cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 12.

Etude 3		
Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène+PBO N=142	Véhicule du gel N=143
Taux de succès (total ou presque total)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Réduction médiane (% de réduction)		

Nombre de lésions inflammatoires	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Nombre de lésions non-inflammatoires	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Nombre total de lésions	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'Aknadue sont similaires au profil PK de l'adapalène 0,1% gel seul.

Durant une étude clinique de PK sur 30 jours, conduite chez des patients acnéiques qui ont reçu soit l'association fixe en gel soit l'adapalène 0,1% (dans le gel véhicule de l'association fixe) dans des conditions maximisées (application de 2 grammes de gel par jour), l'adapalène n'était pas quantifiable dans la majorité des échantillons de plasma (limite de quantification 0,1 ng/ml).

Des taux bas d'adapalène (C_{max} entre 0,1 et 0,2 ng/ml) ont été mesurés dans 2 échantillons de sang pris chez des patients traités avec Aknadue et dans 3 échantillons de sujets traités avec adapalène 0,1% gel. La plus grande ASC_{0-24h} d'adapalène déterminée dans le groupe traité par l'association fixe était 1,99 ng.h/ml.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors des études cliniques précédentes de PK sur différentes formulations d'adapalène 0,1%, au cours desquelles l'exposition systémique à l'adapalène était constamment basse.

L'absorption percutanée du peroxyde de benzoyle est faible ; quand il est appliqué sur la peau, il est entièrement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de phototoxicité et de carcinogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec adapalène par voie 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 Aknadue ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administration cutanée répétée chez le rat, le chien et 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 d'Aknadue gel chez l'animal est très faible, ceci est en accord avec les données pharmacocinétiques cliniques.

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

Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les performances de reproduction et sur la fertilité, sur la survie de la portée F1, la croissance et le développement jusqu'au sevrage et sur 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 a été conduite chez des rats exposés à des doses orales de peroxyde de benzoyle allant jusqu'à 1 000 mg / kg / jour (5 mL / kg). Cette étude a montré que le peroxyde de benzoyle n'induit ni tératogénicité ni effet sur la fonction reproductrice à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique

Docusate sodique

Glycérol

Poloxamère 124

Propylèneglycol (E1520)

Sepineo P 600 (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80)

Oléate de sorbitan

Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois pour le produit conditionné en flacon PP avec système de fermeture sans entrée d'air.

Après ouverture du flacon : 6 mois en cas de conservation à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel peut être conditionné ainsi:

30 g, 45 g et 60 g de gel en flacon polypropylène blanc avec système de fermeture sans entrée d'air en polypropylène, polyéthylène faible densité et éthylène-vinyl acetate équipé d'un actionneur et d'un bouchon en polypropylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires Medgen
24 rue Erlanger
75016 Paris
France

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

BE661009

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

Date de première autorisation :

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2024