

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acnapalen 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gramme de gel contient :
adapalène 1 mg (0,1% p/p)
peroxyde de benzoyle, hydraté, équivalent à 25 mg (2,5% p/p) de peroxyde de benzoyle anhydre

Excipients à effet notoire :
propylène glycol (E1520) 40 mg/g (4,00% p/p) et 3 mg/g (0,3% p/p) de polysorbates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.
Gel opaque homogène de couleur blanche à jaune très pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules (voir rubrique 5.1).

Acnapalen est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 9 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le gel doit être appliqué sur l'ensemble de la zone affectée par l'acné, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée. Le gel doit être appliqué en fine couche du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres (voir rubrique 4.4).

En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant non-comédogène, d'espacer les applications du médicament (par exemple tous les 2 jours), d'interrompre provisoirement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement.

La tolérance et l'efficacité de l'adapalène/peroxyde de benzoyle, n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 9 ans.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent se laver les mains après avoir appliqué le médicament.

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

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

Acnapalen 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 de ce médicament doit être interrompue.

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

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

Ce médicament contient 40 mg de propylène glycol (E1520) dans chaque gramme de gel, ce qui équivaut à 4,00% p/p qui peut causer une irritation de la peau.

Ce médicament contient des polysorbates qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament peut contenir jusqu'à 2,5 mg d'acide benzoïque par g de gel, en tant que produit de dégradation du peroxyde de benzoyle. L'acide benzoïque peut provoquer une irritation locale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

D'après l'expérience acquise précédente avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, il n'existe aucune interaction connue avec d'autres médicaments topiques qui pourraient être utilisés simultanément avec ce gel.

Cependant, d'autres médicaments contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle, ou ayant un mode d'action similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante.

L'utilisation de produits cosmétiques desquamants, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec ce médicament.

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

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

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

Il n'existe aucune donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'adapalène topique chez la femme enceinte.

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 d'adapalène et de peroxyde de benzoyle en gel.

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

Afin d'éviter une exposition par contact du bébé, l'application de ce gel sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude de fertilité humaine n'a été menée avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle en gel.

Cependant, aucun effet de l'adapalène ou du peroxyde de benzoyle sur la fertilité n'a été constaté chez le rat au cours des 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

Acnapalen peut entraîner les effets indésirables suivants au niveau du site d'application :

Classe de Système Organe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*	Œdème palpébral
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*	Réaction anaphylactique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*	Sensation de gorge serrée, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Sécheresse cutanée, dermatite irritante de contact, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème, exfoliation de la peau (desquamation)
	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à	Prurit, brûlure de type coup de

	<1/100)	soleil
	Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*	Dermatite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement), cloques (vésicules cutanées), décoloration de la peau (hyperpigmentation et hypopigmentation), urticaire, brûlure au site d'application**

* Données de surveillance post-commercialisation

** 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 de ce médicament, les signes et les symptômes d'intolérance locale (érythème, sécheresse cutanée, aspect squameux de la peau, sensation de brûlure et douleur cutanée (picotements douloureux)) sont en général d'intensité légère ou 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 le système national de déclaration :

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

4.9 Surdosage

Acnapalen doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement.

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

5. PROPRIÉTÉS 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

Acnapalen 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 rétinol. 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 rétinoïque. 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 l'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. Le mécanisme d'action du peroxyde de benzoyle a été expliqué par son activité hautement lipophile, permettant sa pénétration à travers l'épiderme dans les membranes cellulaires des bactéries et des kératinocytes du follicule pilo-sébacé. Le peroxyde de benzoyle est reconnu comme un agent antibactérien à large spectre très efficace dans le traitement de l'acné vulgaire. Il a été démontré qu'il exerce un effet bactéricide en générant des radicaux libres qui oxydent les protéines et autres composants cellulaires essentiels de la paroi bactérienne. La concentration minimale inhibitrice du peroxyde de benzoyle est bactéricide et a démontré son efficacité sur les souches de *C.acnes* sensibles et résistantes aux antibiotiques. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique.

Efficacité clinique de l'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle chez les patients âgés de 12 ans et plus

La tolérance et l'efficacité de l'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle 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 l'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle gel à ses principes actifs individuels, l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, et au véhicule du gel sur des patients présentant de l'acné. Un total de 2185 patients a été inclus 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 :

- Le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès « totale » ou « presque total » à la 12^{ème} semaine, basé sur une « évaluation globale de l'investigateur » (IGA)
- L'évolution et le pourcentage d'évolution du début de l'étude jusqu'à la 12^{ème} 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. L'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle 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 l'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle 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 l'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle ont été successivement observés dans l'étude 1 et l'étude 2 pour les lésions inflammatoires dès la première semaine 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 (dernière observation reportée)	Adapalène+PBO N=149	Adapalène N=148	PBO N=149	Véhicule du gel 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 (dernière observation reportée)	Adapalène+PBO N=415	Adapalène N=420	PBO N=415	Véhicule du gel 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 2 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 de l'association fixe adapalène/peroxyde chez les enfants âgés 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 étaient âgés de 11 ans, 33% de 10 ans et 14% de 9 ans) avec un score de 3 (modéré)

sur l'échelle IGA et avec, à l'inclusion, un minimum de 20 lésions (non inflammatoires et / ou inflammatoires) sur le visage (y compris le nez) mais pas plus de 100 au total ont été traités avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyl gel une fois par jour pendant 12 semaines.

L'étude conclut que les profils d'efficacité et de tolérance de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyl gel 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 d'adapalène/péroxyde de benzoyl en gel 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 (dernière observation reportée)	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) de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyl en gel 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 véhicule du gel 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 l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyl gel et dans trois 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 benzoyl 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 25 mg/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 menées chez l'animal avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyl gel ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administration cutanée répétée chez le rat, le chien et le cochon nain jusqu'à 13 semaines et ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyl. L'exposition

systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 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.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol (E1520)
Glycérol
Sepineo P600
Poloxamère 124
Edétate disodique
Docusate sodique
Eau purifiée

Sepineo P600 est un excipient co-traité constitué de:
Copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium (1:1), isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois
Durée de conservation après ouverture : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tubes en plastique blanc en PEHD/PEBDL avec une tête blanche en PEHD, avec un opercule en aluminium et fermés par un bouchon à vis en polypropylène blanc.

Tube de 30 g
Tube de 45 g
Tube de 60 g

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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 MARCHÉ

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16, AVENUE PASTEUR
L-2310 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE664985

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

Date de première autorisation : 01/09/2025

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2025.