

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acnapalen Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gramme de gel contient :
adapalène 3 mg (0,3 % 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) 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 rubriques 4.2 et 5.1).
Acnapalen Forte est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin en fonction de l'état clinique et de la réponse thérapeutique au 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 de ce gel est disponible (Acnapalen 1 mg/g + 25 mg/g 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 papulo-pustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle 0,3%/2,5% gel par rapport au traitement de référence (adapalène/péroxyde de benzoyle 1 mg/g + 25 mg/g gel). Le médecin peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'état clinique du patient et de la sévérité de son affection.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité d'adapalène/péroxyde de benzoyle en gel chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

Personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

Ce gel doit être appliqué en fine couche sur les zones atteintes du visage et/ou du tronc une fois par jour sur une peau nettoyée. Il est recommandé d'appliquer une quantité de la taille d'un petit pois 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 qu'ils doivent se laver les mains après l'application du médicament.

Des cosmétiques peuvent être appliqués une fois que le médicament a 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), d'interrompre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

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

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

L'efficacité et la sécurité d'adapalène/ peroxyde de benzoyle gel chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique n'ont pas été étudiées. Etant donné que les patients souffrant d'acné nodulaire sévère ou nodulo-kystique présentent un risque accru de cicatrices permanentes secondaires aux lésions d'acné, l'utilisation de ce gel chez ces patients n'est pas recommandée en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.

Ce médicament contient 40 mg de propylène glycol (E1520) par gramme de gel, ce qui équivaut à 4,00% p/p et peut provoquer 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 avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, il n'existe aucune interaction connue avec d'autres médicaments qui pourraient être utilisés par voie cutanée et 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 de l'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 dans la peau est faible, et la substance active est complètement métabolisée en acide benzoïque qui est rapidement éliminé. Par conséquent, une interaction potentielle de l'acide benzoïque avec des médicaments par voie systémique 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

Adapalène/péroxyde de benzoyle 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. 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 de ce traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

Afin d'éviter une exposition par contact du nourrisson, 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

Acnapalen Forte n'a aucun effet ou 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 habituellement associés à l'utilisation d'adapalène/péroxyde de benzoyle en gel sont des réactions légères à modérées au site d'application telles qu'une irritation cutanée caractérisée principalement par une desquamation, une sécheresse, un érythème, une brûlure/des picotements. Il est recommandé d'utiliser une crème hydratante, de réduire temporairement la fréquence d'application quotidienne à un jour sur 2, ou d'interrompre 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.

Tableau listant les effets indésirables

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Ces effets indésirables ont été rapportés avec l'adapalène/péroxyde de benzoyle gel lors d'une étude clinique de phase III contrôlée versus véhicule (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de Système Organe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Peu fréquent	Erythème palpébral
	Fréquence indéterminée*	Cedème palpébral
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée *	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Paresthésie (picotements 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 *	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 recueillies post-commercialisation recueillies après la mise sur le marché d'adapalène/péroxyde de benzoyle 0,1% / 2,5%, gel à partir d'une population de taille inconnue.

** 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.

Les effets indésirables cutanés étaient plus fréquents avec adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel qu'avec le gel de plus faible concentration (adapalène 0,1% / peroxyde de benzoyle 2,5%) et par rapport au véhicule. Dans l'étude pivot (voir rubrique 5.1), 9,2% des patients de la population combinée traitée par adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel ont présenté des événements

indésirables cutanés liés au traitement, 3,7% dans la population traitée par adapalène/peroxyde de benzoyl gel et 2,9 % dans le groupe véhicule.

En plus de ceux cités ci-dessus, d'autres effets indésirables ont été rapportés au cours d'essais cliniques portant sur adapalène 0,1%/peroxyde de benzoyl 2,5%, gel, l'association fixe précédemment autorisée d'adapalène et de peroxyde de benzoyl :

- D'autres effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec adapalène/peroxyde de benzoyl gel sont la dermatite irritante de contact (fréquent) et brûlure de 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 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 Forte doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour uniquement. Une application excessive du gel peut provoquer une irritation sévère. Dans ce cas, le patient doit interrompre le traitement et attendre que la peau se rétablisse.

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 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 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 rétinol. 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 benzoyl : le peroxyde de benzoyl 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 les autres composants cellulaires essentiels de la paroi bactérienne. 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 une activité exfoliante et kératolytique.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle gel appliqué une fois par jour dans le traitement de l'acné vulgaire ont été évaluées pendant 12 semaines, dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel au véhicule du gel chez 503 patients atteints d'acné. Dans cette étude, 217 patients ont été traités avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % gel, 217 patients avec adapalène 0,1%/péroxyde de benzoyle 2,5% gel et 69 patients avec le véhicule du gel.

Les critères d'efficacité étaient :

- Le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès « total » ou « presque total » à la 12^{ème} semaine avec une amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle IGA (Evaluation Globale de l'Investigateur). Un score IGA « total » correspond à une peau guérie sans lésion inflammatoire ou non-inflammatoire. Un score IGA « presque total » correspond à quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
- La variation 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 globale de l'étude, un maximum de deux nodules était autorisé. Concernant le nombre de lésions, les patients présentaient en moyenne 98 lésions au total (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 évalués « sévère » avaient de l'acné sur le tronc. Les patients ont traité une fois par jour le soir le visage et les autres zones atteintes d'acné sur le tronc.

Les analyses statistiques ont été réalisées pour comparer et interpréter les résultats de l'étude en deux étapes

- l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % gel versus véhicule du gel dans la population globale de patients atteints d'acné modérée et sévère (IGA = 3 et IGA = 4).
- l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % gel du gel versus 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 à la semaine 12 dans la population globale : patients atteints d'acné vulgaire modérée et sévère (IGA combiné = 3 et 4, IM, population ITT)

Paramètres d'efficacité	Adapalène+PBO 0,3%/2,5% gel N = 217	Adapalène+PBO 0,1%/2,5% gel N = 217 ^a	Véhicule du gel (N = 69)
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA «total» ou «presque	33,7% ^b	27,3%	11,0%

total»)			
Variation du nombre de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Variation du nombre 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 de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % gel au plus faible dosage de l'association fixe adapalène 0,1 %/péroxyde de benzoyle 2,5%, ni pour comparer le plus faible dosage de l'association fixe adapalène 0,1 %/péroxyde de benzoyle 2,5% au véhicule du gel.

b) p < 0,001 versus véhicule du gel

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	Adapalène + PBO 0,3%/2,5% gel N = 106	Adapalène + PBO 0,1%/2,5% gel N = 112	Véhicule du gel N = 34
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA «total» ou «presque total»)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Variation du nombre de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Variation du nombre 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 versus véhicule du gel

b) p < 0,001 versus véhicule du gel

Le gel de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 1 mg/g + 25 mg/g était inclus dans cet essai comme traitement de référence. Chez les patients dont l'acné était évaluée comme «modéré» (IGA=3), l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel n'a pas montré d'avantage en termes d'efficacité par rapport au traitement de référence. Dans l'analyse des patients dont l'acné était évaluée comme « sévère » (IGA=4), l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel a démontré une plus grande efficacité par rapport au véhicule du gel 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 du gel de 8,8 %).

L'effet de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel sur les cicatrices d'acné a été étudié dans l'étude OSCAR. Il s'agissait d'une étude contrôlée versus véhicule du gel, multicentrique, randomisée, investigateur en aveugle, basée sur une comparaison intra-individuelle (la moitié droite du visage versus la moitié gauche du visage), menée chez 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) sur chaque moitié de visage. La grande majorité des sujets présentaient une acné de sévérité globale évaluée comme modérée (93 %). Les 2 hémifaces étaient bien équilibrées en ce qui concerne les

lésions d'acné, la sévérité des cicatrices d'acné était de 12 cicatrices de chaque côté avec une majorité de cicatrices de 2 à 4 mm. La majorité des patients (63%) présentaient des cicatrices de sévérité globalement légère et environ 30 % présentaient des cicatrices de sévérité modérée.

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

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

Tous les sujets éligibles ont été randomisés pour recevoir l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g sur une moitié du visage et le véhicule du gel sur l'autre moitié du visage, une fois par jour, le soir, pendant 24 semaines. Le critère principal d'efficacité était le nombre de cicatrices atrophiques d'acné par hémiface à la 24^{ème} semaine.

L'analyse du critère principal a montré que le traitement médicamenteux réduisait le nombre total de cicatrices d'acné (voir tableau 4).

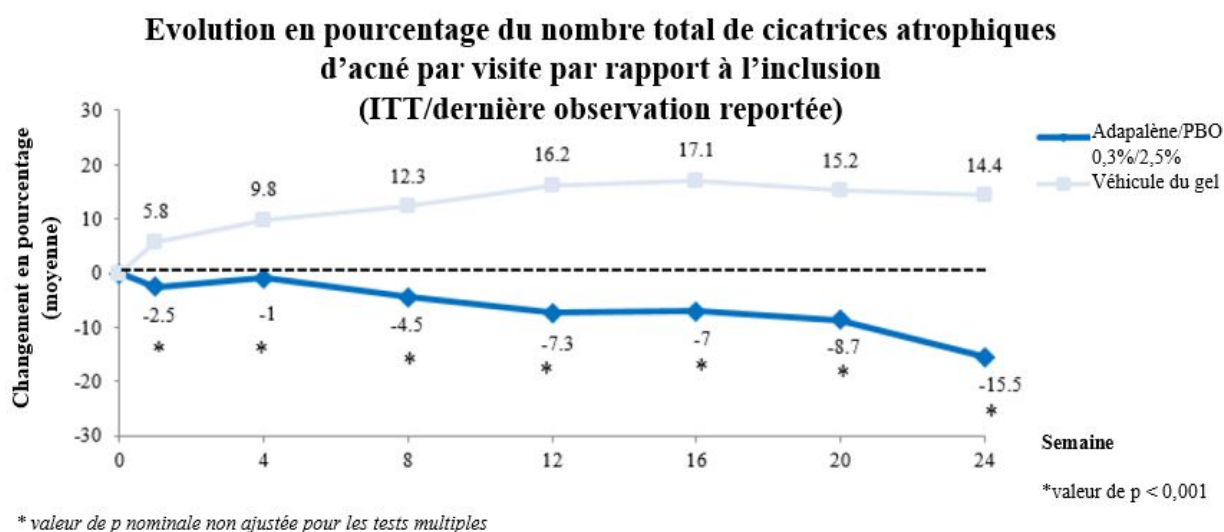
Tableau 4 : Nombre total de cicatrices d'acné (ITT/dernière observation reportée)

Nombre total de cicatrices d'acné ITT/ dernière observation reportée)	Adapalène + PBO 0,3 %/2,5 %, gel	Véhicule du gel	Différence de traitement	Résultat statistique
Moyenne ± ET	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0,0001
Médiane	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)	

L'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel a principalement réduit les cicatrices de 2 à 4 mm (moyenne avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel de 9,0 ± 5,4 ; moyenne avec le véhicule du gel de 12,1 ± 7,0 ; différence de traitement moyenne vs véhicule du gel de -3,1 ± 4,1), tandis que la réduction des cicatrices de > 4 mm était plus faible (moyenne avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel de 0,6 ± 0,8 ; moyenne avec le véhicule de 1,2 ± 1,9 ; différence de traitement moyenne vs véhicule du gel de -0,6 ± 1,5)

La figure 1 montre l'évolution en pourcentage du nombre total de cicatrices atrophiques par visite pour chaque moitié de visage ayant reçu respectivement le gel et le véhicule du gel.

Figure 1 :



5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une étude pharmacocinétique a été conduite avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel 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 de l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel en fine 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 ± 0,08 ng/ml et une ASC_{0-24h} moyenne de 2,49 ± 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 menées avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 1 mg/g + 25 mg/g gel et l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 3 mg/g + 25 mg/g gel ont mis en évidence que l'absorption transdermique de l'adapalène n'était 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 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 ou de vertèbres.

Des études menées chez l'animal avec l'association fixe adapalène/péroxyde de benzoyle 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 benzoyle. 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.

Évaluation du risque environnemental :

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'adapalène peut être très persistant et toxique pour l'environnement (voir rubrique 6.6).

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'adapalène peut présenter un risque pour le milieu aquatique.

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 blancs 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 15 g

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

BE664986

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.