

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr SANDOZ ADAPALENE/BENZOYL PEROXIDE

Gel topique d'adapalène et de peroxyde de benzoyle, 0,1 %/2,5 % p/p

Traitement antiacnéique

SANDOZ CANADA INC.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec J4B1E6

Date de préparation :  
05 Septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230590

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
MICROBIOLOGIE.....	34
TOXICOLOGIE .....	34
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>44</b>

**Pr SANDOZ ADAPALENE/BENZOYL PEROXIDE**

(adapalène et peroxyde de benzoyle, 0,1 %/2,5 % p/p)

**Gel topique**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Topique	Gel, adapalène 0,1 % / peroxyde de benzoyle 2,5 %	Aucun <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) est indiqué pour :

- Le traitement de l'acné vulgaire légère et modérée, caractérisée par des comédons et des papules/pustules inflammatoires chez les patients de 9 ans et plus.

**USAGE CLINIQUE :**

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

**Pédiatrie (< 9 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % chez les enfants de moins de 9 ans n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à l'adapalène, au peroxyde de benzoyle, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Voir la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la présente monographie de produit pour une liste complète.
- Application sur les régions cutanées touchées par l'eczéma ou la dermatite séborrhéique.
- Grossesse
- Femmes planifiant une grossesse

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Destiné à l'usage externe seulement. Ne pas utiliser dans les yeux.**

Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres, les angles du nez, les muqueuses, les écorchures et les plaies ouvertes. En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau.

Si une réaction suggérant une allergie ou une hypersensibilité à un quelconque composant de la formulation se produit, arrêter d'utiliser le produit.

Il est déconseillé de procéder à un traitement antiacnéique topique concomitant, car il y a un risque d'irritation cumulative, en particulier avec les agents exfoliants, desquamants ou abrasifs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Éviter d'utiliser simultanément d'autres produits topiques potentiellement irritants (savons et nettoyants médicamenteux ou abrasifs, savons et cosmétiques fortement asséchants et produits contenant une forte concentration d'alcool, d'astringents, d'épices ou de citron vert).

Ne pas appliquer le produit sur les coupures, les écorchures, les zones eczémateuses ou les coups de soleil. Comme pour d'autres rétinoïdes, ne pas utiliser l'électrolyse, les « cires » ou les dépilatoires chimiques sur la peau traitée avec Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-style de vie).

Le gel Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide peut blanchir les cheveux et les tissus de couleur. Faites attention en appliquant le produit près des cheveux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-style de vie).

Il est recommandé aux patients d'utiliser des cosmétiques non comédogènes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-style de vie).

Certains signes et symptômes cutanés, comme l'érythème, la sécheresse, la desquamation, les sensations de brûlure ou les démangeaisons, accompagnent l'application topique de rétinoïdes et peuvent aussi se produire avec le gel topique Sandoz Adapalene Benzoyl Peroxide. Ces effets liés au traitement, qui surviennent habituellement pendant les quatre premières semaines du traitement, sont généralement d'intensité légère à modérée, et s'atténuent dans la plupart des cas à mesure que la peau s'adapte à l'utilisation continue. Selon l'intensité des effets secondaires, on peut recommander au patient d'utiliser un produit hydratant, de réduire la fréquence d'utilisation du médicament ou d'interrompre momentanément le médicament jusqu'à ce que les symptômes aient disparu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tous les rétinoïdes, il faut éviter l'exposition excessive aux rayons du soleil, lampes solaires comprises, pendant l'utilisation du médicament. On recommande d'utiliser un écran solaire efficace et de couvrir d'un vêtement protecteur convenable les régions traitées si on ne peut éviter l'exposition au soleil. En cas de coup de soleil, laisser la peau guérir avant d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide. Les intempéries, comme le vent ou le froid, peuvent aussi être irritantes pour les patients traités avec l'adapalène.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les rétinoïdes administrés par voie orale ont été associés à des anomalies congénitales. *L'association adapalène topique/péroxyde de benzoyle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou prévoyant le devenir, en raison de la possibilité d'une exposition systémique accrue due à divers facteurs (par exemple une barrière cutanée endommagée ou une utilisation excessive).*

Il n'y a eu aucun essai bien contrôlé mené auprès de femmes enceintes traitées par le gel topique adapalène 0.1%/péroxyde de benzoyle 2.5%. Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal recevant le gel d'association ou le peroxyde de benzoyle. En outre, de telles études ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain; par conséquent, si la patiente devient enceinte pendant l'utilisation de ces médicaments, le traitement doit être interrompu.

On a signalé de rares cas d'anomalies congénitales chez des enfants de femmes exposées à des rétinoïdes topiques pendant la grossesse. Il n'existe cependant aucune étude prospective bien contrôlée sur l'utilisation des rétinoïdes topiques, notamment l'adapalène, chez les femmes enceintes. Une étude rétrospective des femmes exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de la grossesse n'a décelé aucune augmentation d'incidence des malformations congénitales.

On a démontré que l'adapalène administré par voie orale à des doses de  $\geq 25$  mg/kg/jour était tératogène. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat à des doses orales ne dépassant pas 5,0 mg/kg/jour.

Les études sur la tératologie dermique qui ont été menées chez le rat et le lapin à des doses de 0,6-6,0 mg d'adapalène/kg/jour n'ont pas montré d'embryotoxicité et n'ont signalé qu'une augmentation minimale de l'incidence de côtes surnuméraires chez les deux espèces, ainsi qu'une ossification différée chez le lapin (voir TOXICOLOGIE). La surface sous la courbe (SSC) à la dose sans effet indésirable observée chez le rat (6,0 mg/kg/jour, les espèces les plus sensibles) correspond aux marges d'innocuité de 32 et 102 lorsqu'elles sont comparées respectivement aux données d'exposition chez l'humain avec le gel topique d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % et le gel topique d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si l'adapalène ou le peroxyde de benzoyle passent dans le lait maternel après l'utilisation du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%. Selon des études pharmacologiques chez l'animal, il semble que l'adapalène passe dans le lait à une concentration inférieure à la concentration plasmatique. Un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain. Il faut donc faire preuve de prudence quand le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide est administré à une femme qui allaite. Pour éviter l'exposition par contact du nourrisson, l'application du gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide sur la poitrine doit être évitée lors de l'utilisation pendant l'allaitement. Si le gel est appliqué sur la poitrine, le nouveau-né risque d'en avoir sur le visage et de l'ingérer.

**Pédiatrie (de 9 à 16 ans) :** L'utilisation du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% chez les enfants de 9 à 16 ans ne s'accompagne d'aucun risque spécifique ni ne requiert aucune surveillance particulière.

L'innocuité et l'efficacité du gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % chez les enfants de moins de 9 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables associés habituellement à l'utilisation du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% comprennent des réactions légères à modérées au site d'application, notamment une irritation cutanée caractérisée par une desquamation, de la sécheresse, un érythème, des sensations de brûlure/picotements. Ces réactions surviennent en général au début du traitement et ont tendance à s'atténuer avec le temps (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables locaux durant la période du traitement étaient plus prononcés avec la combinaison adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% qu'avec l'adapalène ou le peroxyde de benzoyle utilisés seuls.

## **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Durant les essais cliniques, 2077 sujets ont été exposés aux formulations du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5%

Au total, 1470 patients de 12 ans et plus atteints d'acné vulgaire ont été traités une fois par jour pendant une période allant de 12 semaines à 12 mois.

L'efficacité et l'innocuité des gels topiques d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% ont été évaluées chez les sujets âgés de 12 ans et plus présentant de l'acné vulgaire. Au cours de ces études, le gel adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% , le gel adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% et leurs comparateurs ont été appliqués une fois par jour sur une période de traitement de 12 semaines.

Lors de deux études de 12 semaines, les événements indésirables liés au médicament qui ont été signalés chez au moins 1 % des sujets, de n'importe quel groupe de traitement de 564 patients traités par le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% sont présentés au [tableau 1](#).

Les événements indésirables liés au médicament signalés par au moins 1 % des patients de 12 ans et plus dans une étude de 12 semaines menée sur le gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5%, ou d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%, sont résumés dans le [tableau 2](#).

**Tableau 1 Événements indésirables (EI) liés au médicament<sup>a</sup> signalés dans les essais cliniques par au moins 1 % des patients traités avec le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% (12 semaines)**

Classe par système et organe/terme privilégié <sup>b</sup>	Gel d'adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% (N = 564) n (%)	Gel d'adapalène 0,1 % (N = 568) n (%)	Gel de peroxyde de benzoyle 2,5 % (N = 564) n (%)	Véhicule (gel) (N = 489) n (%)
<b>Nombre total d'EI</b>	104	87	40	23
<b>Nombre total (%) de sujets avec EI<sup>c</sup></b>	81 (14,4)	70 (12,3)	29 (5,1)	21 (4,3)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Peau sèche	36 (6,9)	33 (5,8)	11 (2,0)	10 (2,0)
Dermatite de contact	16 (2,8)	14 (2,5)	1 (0,2)	1 (0,2)
Irritation cutanée	6 (1,1)	1 (0,2)	3 (0,5)	0
Prurit	4 (0,7)	4 (0,7)	10 (1,8)	4 (0,8)
<b>Troubles généraux et affections au site d'administration</b>				
Brûlure au site d'application	13 (2,3)	3 (0,5)	2 (0,4)	2 (0,4)
Irritation au site d'application	8 (1,4)	6 (1,1)	2 (0,4)	1 (0,2)

<sup>a</sup> Les événements indésirables liés au médicament ne comprennent pas les événements indésirables locaux connus (tolérabilité locale) des rétinoïdes.

<sup>b</sup> Les mentions multiples d'un terme privilégié par un sujet n'étaient comptées qu'une fois par terme privilégié.

<sup>c</sup> Un sujet n'était compté qu'une fois, même s'il a éprouvé plus d'un EI pendant l'étude.

**Tableau 2 Événements indésirables (EI) liés au médicament<sup>a</sup> signalés par au moins 1 % des patients de 12 ans et plus dans une étude de 12 semaines menée avec le gel topique d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% ou d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%**

Classe par système et organe/terme privilégié	Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% (N = 217) n (%)	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% (N = 217) n (%)	Véhicule (gel) (N = 69) n (%)
Nombre total (%) de sujets ayant au moins un effet indésirable	15 (6,9)	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Irritation cutanée	9 (4,1)	0	0
Eczéma	3 (1,4)	0	0
Sensation de brûlure sur la peau	2 (0,9)	0	0
Dermatite atopique	2 (0,9)	0	0

<sup>a</sup> Les événements indésirables liés au médicament ne comprennent pas les événements indésirables locaux connus (tolérabilité locale) des rétinoïdes.

Au cours des deux études de 12 semaines menées avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%, les évaluations de la tolérabilité locale ont été effectuées à chaque visite de l'étude, par l'évaluation de l'érythème, de la desquamation, de la sécheresse et des sensations de brûlure/picotements. L'analyse de la période de 12 semaines a montré que les scores de tolérabilité locale atteignaient un maximum à la semaine 1 du traitement, et diminuaient par la suite. La plupart des signes de tolérabilité locale pour le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% étaient d'intensité légère à modérée ([tableau 3](#)).

**Tableau 3 Scores maximaux d'intensité de tolérabilité locale pires qu'au départ, population de l'étude d'innocuité, lors des essais cliniques menés avec le gel topique d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%**

	<b>Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%</b>  N <sup>a</sup> = 553 n <sup>b</sup> (%)	<b>Adapalène Gel 0,1 %</b>  N <sup>a</sup> = 562 n <sup>b</sup> (%)	<b>Gel de peroxyde de benzoyle 2,5 %</b>  N <sup>a</sup> = 557 n <sup>b</sup> (%)	<b>Véhicule (gel)</b>  N <sup>a</sup> = 481 n <sup>b</sup> (%)
<b>Érythème</b>	<b>225 (40,7)</b>	<b>174 (31,0)</b>	<b>104 (18,7)</b>	<b>97 (20,2)</b>
1 = léger	148 (26,8)	121 (21,5)	73 (13,1)	72 (15,0)
2 = modéré	72 (13,0)	51 (9,1)	30 (5,4)	24 (5,0)
3 = intense	5 (0,9)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
<b>Desquamation</b>	<b>253 (45,7)</b>	<b>211 (37,5)</b>	<b>100 (18,0)</b>	<b>88 (18,3)</b>
1 = léger	192 (34,7)	175 (31,1)	89 (16,0)	84 (17,5)
2 = modéré	58 (10,5)	35 (6,2)	11 (2,0)	4 (0,8)
3 = intense	3 (0,5)	1 (0,2)	0	0
<b>Sécheresse</b>	<b>302 (54,6)</b>	<b>244 (43,3)</b>	<b>135 (24,2)</b>	<b>87 (18,1)</b>
1 = léger	224 (40,5)	202 (35,9)	121 (21,7)	80 (16,6)
2 = modéré	74 (13,4)	39 (6,9)	14 (2,5)	7 (1,5)
3 = intense	4 (0,7)	3 (0,5)	0	0
<b>Sensation de brûlure/picotements</b>	<b>328 (59,3)</b>	<b>178 (31,6)</b>	<b>79 (14,2)</b>	<b>53 (11,1)</b>
1 = léger	225 (40,7)	139 (24,7)	72 (12,9)	45 (9,4)
2 = modéré	84 (15,2)	31 (5,5)	5 (0,9)	8 (1,7)
3 = intense	19 (3,4)	8 (1,4)	2 (0,4)	0

<sup>a</sup> N = Nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données.

<sup>b</sup> n = Nombre de sujets pour lesquels les données étaient pires qu'au départ.

À la fin de la période de traitement (12 semaines), le taux d'événements indésirables locaux avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% est comparable à celui correspondant au gel d'adapalène 0,1 % en ce qui concerne les signes d'érythème, de desquamation et de sécheresse; par contre, les picotements induits sont légèrement plus fréquents (voir le [tableau 4](#)).

**Tableau 4 Comparaison de la tolérabilité locale à la fin de la période de traitement (dernier score observé pire qu'au départ) : données combinées de deux essais cliniques avec le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%.**

Score final <sup>a</sup>	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% n (%)	Adapalène 0,1 % (gel) n (%)	Peroxyde de benzoyle 2,5 % (gel) n (%)	Véhicule (gel) n (%)
N <sup>b</sup>	553	562	557	481
Érythème <sup>c</sup>	60 (10,8)	56 (10,0)	27 (4,8)	39 (8,1)
Desquamation <sup>c</sup>	55 (9,9)	54 (9,6)	34 (6,1)	30 (6,2)
Sécheresse <sup>c</sup>	65 (11,8)	65 (11,6)	32 (5,7)	28 (5,8)
Sensation de brûlure/picotements <sup>c</sup>	51 (9,2)	33 (5,9)	20 (3,6)	17 (3,5)

<sup>a</sup> Dernier score observé durant la période post-départ et pire qu'au départ.

<sup>b</sup> N = Nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données au départ, avec une observation au moins par la suite.

<sup>c</sup> Combinaison de « léger », « modéré » et « intense ».

Au cours de l'étude de 12 semaines menée avec les gels topiques d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% et d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% , l'incidence d'irritation cutanée locale pour les scores « pire » et « final » étaient comparables parmi les groupes actifs, pour tous les paramètres de tolérabilité et pour les populations d'acné combinées (modérée et grave) (tableau 5).

**Tableau 5 Résumé de la tolérabilité locale, données observées, scores « pire » et « final », dans les populations combinées (populations d'acné modérée et grave selon le score EGI) traitées avec le gel topique d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% ou le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%**

Signes/symptômes	Pire score			Score final		
	Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 217 n (%)	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 217 n (%)	Véhicule (gel) N = 69 n (%)	Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 217 n (%)	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 217 n (%)	Véhicule (gel) N = 69 n (%)
Érythème	104 (48,8)	93 (43,9)	25 (36,8)	40 (18,8 %)	27 (12,7 %)	6 (8,8 %)
Desquamation	116 (54,5)	101 (47,6)	21 (30,9)	31 (14,6)	28 (13,2)	6 (8,8)
Sécheresse	137 (64,3)	132 (62,3)	27 (39,7)	38 (17,8)	35 (16,5)	6 (8,8)
Sensation de brûlure/picotements	141 (66,2)	138 (65,1)	19 (27,9)	26 (12,2)	26 (12,3)	2 (2,9)

n = Nombre total de sujets dont les données sont pires qu'au départ

Pire score : score de l'intensité la plus élevée observé pendant la période post-départ pour un sujet.

Score final : dernières données observées pendant la période post-départ pour un sujet.

Des signes/symptômes d'irritation locale dans la strate Modérée, à la visite finale, ont été relevés chez une plus grande proportion de sujets dans le groupe traité avec le gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% comparativement au groupe traité avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%. Une tendance similaire a été observée dans la strate Grave. La desquamation a montré une plus forte augmentation de l'incidence entre les strates d'acné Modérée et Grave (tableau 6). La gravité était en majeure partie légère ou modérée chez quelques sujets montrant des signes/symptômes d'acné grave.

**Tableau 6 Résumé de la tolérabilité locale, données observées, scores « final », dans les populations d'acné ayant un score EGI modéré et grave, traitées avec le gel topique d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% ou le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%**

Signes/symptômes	Scores finaux					
	Acné modérée			Acné grave		
	Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 110 n (%)	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 101 n (%)	Véhicule (gel) N = 35 n (%)	Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 103 n (%)	Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% N = 111 n (%)	Véhicule (gel) N = 33 n (%)
Érythème	20 (18,2)	13 (12,9)	4 (11,4)	20 (19,4)	14 (12,6)	2 (6,1)
Desquamation	13 (11,8)	11 (10,9)	3 (8,6)	18 (17,5)	17 (15,3)	3 (9,1)
Sécheresse	18 (16,4)	17 (16,8)	3 (8,6)	20 (19,4)	18 (16,2)	3 (9,1)
Sensation de brûlure/picotements	13 (11,8)	12 (11,9)	0	13 (12,6)	14 (12,6)	2 (6,1)

n = Nombre total de sujets dont les données sont pires qu'au départ  
Score final : dernières données observées pendant la période post-départ pour un sujet.

Au cours de l'étude de longue durée (12 mois) menée avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%, on n'a observé aucun événement inattendu ni aucun nouveau signe relatif à l'innocuité du traitement. Au total, 147 sujets (32,5 %) ont signalé des événements indésirables liés au médicament qui se sont produits, pour la plupart, au cours des trois premiers mois du traitement (voir le tableau 7).

**Tableau 7 Événements indésirables (EI) liés au médicament<sup>a</sup> signalés lors de l'essai clinique de longue durée par au moins 1 % des patients traités avec le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% (12 mois)**

Classe par système et organe/terme privilégié <sup>b</sup>	Du départ au mois 3 (n = 452)	Du mois 3 au mois 6 (n = 397)	Du mois 6 au mois 9 (n = 366)	Du mois 9 à 1 an (n = 334)	Total (n = 452)
Nombre total d'EI	233	18	15	9	276
Nombre total (%) de sujets avec EI <sup>c</sup>	127 (28,1 %)	16 (4,0 %)	11 (3,0 %)	5 (1,5 %)	147 (32,5 %)

Classe par système et organe/terme privilégié <sup>b</sup>	Du départ au mois 3 (n = 452)	Du mois 3 au mois 6 (n = 397)	Du mois 6 au mois 9 (n = 366)	Du mois 9 à 1 an (n = 334)	Total (n = 452)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	94 (20,8)	8 (2,0)	8 (2,2)	4 (1,2)	110 (24,3)
Peau sèche	69 (15,3)	5 (1,3)	6 (1,6)	3 (0,9)	78 (17,3)
Érythème	21 (4,6)	0	2 (0,5)	1 (0,3)	24 (5,3)
Desquamation cutanée	21 (4,6)	0	1 (0,3)	0	22 (4,9)
Sensations cutanées désagréables	5 (1,1)	0	0	0	5 (1,1)
Troubles généraux et affections du site d'administration	59 (13,1)	4 (1,0)	4 (1,1)	2 (0,6)	68 (15,0)
Brûlure au site d'application	54 (11,9)	3 (0,8)	4 (1,1)	1 (0,3)	61 (13,5)
Irritation au site d'application	16 (3,5)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	18 (4,0)
Blessure, empoisonnement et complications d'intervention	5 (1,1)	4 (1,0)	0	0	9 (2,0)
Coup de soleil	5 (1,1)	4 (1,0)	0	0	9 (2,0)

<sup>a</sup> Les événements indésirables liés au médicament ne comprennent pas les événements indésirables locaux connus (tolérabilité locale) des rétinoïdes.

<sup>b</sup> Les mentions multiples dans une classe par système et organe (CSO) d'un sujet n'étaient comptées qu'une fois par CSO. Les mentions multiples d'un terme privilégié par un sujet n'étaient comptées qu'une fois par terme privilégié.

<sup>c</sup> Un sujet n'était compté qu'une fois, même s'il a éprouvé plus d'un événement indésirable pendant l'étude. Les sujets pourraient être comptés dans plus d'une période en raison d'événements indésirables multiples.

Les événements indésirables dont la date de début est incomplète ou dont la date de début précède la première application sont inclus uniquement dans la colonne « Total ».

### **Effets indésirables moins courants observés durant l'essai clinique (< 1 %)**

Les événements suivants, moins courants, ont été déterminés comme liés (peut-être, probablement, sûrement) au traitement avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% et le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5%, en tenant compte de tous les patients participant aux essais cliniques sur l'acné vulgaire :

**Troubles sanguins et lymphatiques :** adénopathie

**Troubles généraux au site d'administration :** fièvre, xérosis, prurit au site d'application.

**Troubles gastro-intestinaux :** vomissements, diarrhée.

**Troubles du système nerveux :** étourdissements, céphalées, paresthésie (picotements au site d'application).

**Troubles oculaires :** œdème des paupières, écoulement oculaire, érythème sur la paupière.

**Troubles cutanés :** œdème facial, aggravation de l'acné, dermatite, dermatite de contact, dermatite exfoliative, douleur cutanée, desquamation cutanée, urticaire, enflure du visage, hypopigmentation de la peau, acné kystique, acné, sensation de brûlure cutanée, réaction de photosensibilité, coup de soleil, éruption d'érythème, eczéma.

### **Anomalies hématologiques et biologiques**

On n'a noté aucune anomalie notable au cours des études cliniques de courte durée ni au cours de l'étude d'innocuité de longue durée.

## Pédiatrie

Au cours d'un essai clinique pédiatrique, 285 enfants atteints d'acné vulgaire, âgés de 9 à 11 ans, ont été traités avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou avec le véhicule (gel) une fois par jour pendant 12 semaines. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% chez ces sujets est comparable au profil d'innocuité observé chez des sujets âgés de 12 ans et plus, tant dans la nature que dans la fréquence des événements indésirables observés.

L'analyse des évaluations de la tolérabilité locale montre une incidence semblable des signes et symptômes apparus pendant le traitement, comme chez les sujets âgés de 12 ans et plus, les signes et symptômes de tolérance locale atteignant un pic au cours de la première semaine avant de diminuer avec le temps.

Aucune donnée n'est disponible pour le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% chez les enfants âgés de 9 à 11 ans.

## Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Les événements suivants ont été signalés après le lancement international du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%. Ils ont été inclus en raison de leur gravité, de leur lien de causalité avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou de la fréquence à laquelle ils ont été signalés. Les événements indésirables déterminés après la commercialisation sont signalés spontanément dans une population de taille inconnue, de sorte qu'il est impossible d'en estimer leur fréquence.

**Troubles cutanés :** Acné, douleur cutanée (picotements), eczéma vésiculaire, dermatite de contact allergique, œdème cutané, enflure du visage, réaction de photosensibilité, cloques (vésicules), décoloration cutanée, éruption cutanée, prurit, réaction anaphylactique. **Troubles oculaires :** œdème des paupières, conjonctivite.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** gorge serrée, dyspnée.

On ne dispose d'aucune expérience post-commercialisation avec le gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5%

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### Aperçu

Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres médicaments susceptibles d'utilisation topique simultanée avec les gels topiques d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % ou d'adapalène 0,3%/peroxyde de benzoyle 2,5 %. L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible; une interaction avec des médicaments administrés par voie générale est donc peu probable.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle par la peau est faible et la substance médicamenteuse est complètement métabolisée en acide benzoïque, lequel est rapidement éliminé. Par conséquent, l'interaction potentielle de l'acide benzoïque avec des produits médicamenteux administrés par voie générale est improbable.

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude formelle sur l'interaction médicament-médicament n'a été menée avec gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% .

Les gels topiques d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% peut potentiellement causer de l'irritation locale. Il est donc possible que l'application concomitante de nettoyants abrasifs, d'agents asséchants puissants ou de produits irritants se traduise par un cumul d'effets irritants. Faire particulièrement attention lors de l'utilisation concomitante de préparations contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique avec le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide . Si ces préparations ont été utilisées, on recommande d'attendre que leurs effets se soient dissipés avant d'instaurer le traitement avec Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide .

### **Interactions médicament-aliments**

L'existence d'interactions du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% avec des produits alimentaires n'a pas été établie.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

L'existence d'interactions du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% avec des produits à base d'herbes médicinales n'a pas été établie.

### **Interactions médicament-tests de laboratoire**

L'existence d'effets du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% sur les résultats des analyses de laboratoire n'a pas été établie.

### **Interactions médicament-style de vie**

Le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ne doit entrer en contact avec aucun matériau de couleur, cheveux et tissus compris, qu'ils pourraient blanchir et décolorer.

Comme pour d'autres rétinoïdes, ne pas utiliser l'électrolyse, les « cires » ou les dépilatoires chimiques sur la peau traitée avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%.

On doit conseiller aux patients d'utiliser des cosmétiques non comédogènes. Les cosmétiques colorés comme les fards à joues et les poudres sont acceptables, mais les cosmétiques de maquillage doivent être à base d'eau. Les cosmétiques doivent être éliminés du visage par un nettoyage en profondeur avant le traitement de la région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) en gel topique (patients de 9 ans et plus) doit être appliqué sur les régions touchées du visage, de la poitrine et du dos, une fois par jour, le soir, après un lavage en douceur avec un nettoyant non médicamenteux.

Chez les sujets atteints d'acné vulgaire modérée, le choix entre les deux concentrations de traitement combiné d'adapalène/peroxyde de benzoyle à dose fixe doit être fondé sur l'affection du patient et les facteurs de risque d'acné grave.

Appliquer sur la peau une petite quantité de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide en une mince couche, en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses. Ne pas appliquer le médicament sur les coupures, les abrasions, l'eczéma ni sur un coup de soleil.

Si une irritation se produit, indiquer au patient d'appliquer un hydratant non comédogène. Interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire locale intense. Le traitement peut être repris lorsque la réaction a disparu; la préparation doit alors être appliquée moins souvent au début (par exemple, une fois tous les deux jours). Les applications quotidiennes peuvent être reprises quand on juge que le patient peut tolérer le traitement.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose unique, continuer l'application comme d'habitude le soir suivant, en utilisant la quantité habituelle.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison local.
--

En cas de surdosage oral aigu, on peut administrer du charbon actif pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande d'adopter des mesures générales de soutien.

Le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) est uniquement réservé à un usage cutané. Un surdosage aigu avec une utilisation topique est improbable. Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et il peut en résulter une rougeur, une exfoliation ou une gêne marquées.

La toxicité orale aiguë du gel topique à base d'adapalène 0,1 % chez la souris et le rat est supérieure à 10 ml/kg (10 mg/kg). L'ingestion accidentelle par voie orale d'adapalène peut provoquer les mêmes effets indésirables que ceux associés à une prise excessive de vitamine A par voie orale, y compris une tératogénèse chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, un test de grossesse devrait être réalisé chez les femmes en âge de procréer qui ont ingéré le produit.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'adapalène et le peroxyde de benzoyle ont des modes d'action complémentaires contre la pathologie de l'acné vulgaire. Les principes actifs agissent sur trois facteurs physiopathologiques connus pour contribuer à l'acné vulgaire : altération de la croissance et de la différenciation folliculaires (comédogénèse), colonisation de l'unité pilosébacée par les *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) et inflammation.

- **Adapalène** : L'adapalène est un composé chimiquement stable, de type rétinoïde. Des études de profil biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène était un puissant modulateur de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui sont tous des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. En ce qui concerne le mode d'action, l'adapalène se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque, mais, contrairement à la trétinoïne, ne se lie pas aux protéines des récepteurs du cytosol. Bien qu'on ignore le mode d'action exact de l'adapalène, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduise la formation des microcomédons. Des études *in vitro* ont révélé que l'adapalène inhibait les facteurs AP-1 et l'expression des récepteurs TLR2 (Toll-like Receptors 2). Ce résultat suggère que l'adapalène réduit la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné.

- **Peroxyde de benzoyle (PBO)** : Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant un large spectre d'activité bactéricide, en particulier contre *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactérie anormalement présente dans le follicule pilo-sébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a fait preuve d'activité exfoliative et kératolytique.

### **Pharmacodynamie**

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) en gel topique combine deux substances actives qui ont des modes d'action complémentaires. Leurs cibles sont différentes, sans interaction pharmacodynamique connue.

- **Adapalène** : Des études réalisées chez des patients atteints d'acné indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire les lésions non inflammatoires de l'acné (comédons ouverts et fermés). L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (directionnelles) et chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polymorphonucléaires humains dans les modèles de dosage *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipo-oxydation, en médiateurs inflammatoires. Cela semble indiquer que l'adapalène modifie la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné. Des études chez l'humain fournissent des preuves cliniques que l'adapalène topique est efficace dans la réduction de la composante inflammatoire de l'acné (c'est-à-dire, les papules et les pustules).

- **Peroxyde de benzoyle** : Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant des effets bactéricides et kératolytiques. Son activité antimicrobienne résulte de ses propriétés oxydantes, de sorte que l'apparition d'une résistance à cet agent est improbable et n'est signalée nulle part dans la littérature. De plus, les propriétés kératolytiques du peroxyde de benzoyle peuvent accroître son efficacité.

### **Pharmacocinétique**

Les études de pharmacocinétique avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% évaluaient l'exposition générale à l'adapalène appliqué soit en association fixe avec le peroxyde de benzoyle, soit seul. On ne mesurait pas la concentration plasmatique de peroxyde de benzoyle parce que la peau métabolise rapidement le peroxyde de benzoyle en acide benzoïque. L'acide benzoïque est en effet un composé endogène synthétisé dans l'intestin à partir de la phénylalanine. La dose d'acide benzoïque absorbée après l'application topique du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% dans des conditions d'utilisation maximisées (c'est-à-dire 2 g/jour) est inférieure à 10 % de la dose quotidienne admissible établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

L'application topique du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou du gel d'adapalène (aux concentrations d'adapalène équivalentes correspondantes, c'est-à-dire 0,1 % ou 0,3 %), dans des conditions d'utilisation maximisées, a généré des résultats similaires. Les études ont confirmé que l'application du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou du gel d'adapalène se traduisait par une faible exposition générale à l'adapalène. Le peroxyde de benzoyle en association fixe avec l'adapalène n'augmentait pas l'exposition générale à l'adapalène.

**Absorption** : L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible. Lors des essais cliniques comparatifs, la concentration plasmatique de la substance mère chez les patients après une application chronique de gel d'adapalène à 0,1% n'était pas quantifiable (limite de quantification = 0,25 ng/ml).

Une étude pharmacocinétique a été menée avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ou avec le gel d'adapalène dans des conditions maximisées pendant 30 jours (2 g appliqués à 1000 cm<sup>2</sup>). L'application quotidienne du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% a résulté en une exposition générale faible à l'adapalène, avec des concentrations plasmatiques observées qui étaient inférieures à 0,1 ng/ml chez la plupart des sujets. Les concentrations d'adapalène étaient quantifiables (entre 0,1 et 0,2 ng/ml) chez deux sujets traités avec le gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % et chez trois sujets traités avec le gel d'adapalène seul. La valeur la plus élevée de la SSC<sub>0-24h</sub> pour l'adapalène dans le groupe recevant l'association fixe était de 1,99 ng•h/ml, contre 2,65 ng•h/ml dans le groupe recevant le gel d'adapalène à 0,1 %.

Une autre étude pharmacocinétique a été menée avec le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% auprès de 28 sujets adultes et adolescents (12 à 33 ans) atteints d'acné vulgaire grave. Les sujets étaient traités au moyen d'une application une fois par jour sur toutes les régions possiblement affectées, pendant une période de quatre semaines avec, en moyenne 2,3 grammes/jour (plage : 1,6 -3,1 grammes/jour) d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% en gel, appliqué en une couche mince sur le visage, les épaules, le haut du thorax et le haut du dos. Après quatre semaines de traitement, 16 sujets (62 %) avaient des concentrations de plasma d'adapalène quantifiables supérieures à la limite de quantification (LQ de 0,1 ng/ml), avec une concentration maximale (C<sub>max</sub>) moyenne de 0,16 ± 0,08 ng/ml et une valeur moyenne AUC<sub>0-24h</sub> (surface sous la courbe du temps 0 moyenne sur 24 heures) de 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. Le sujet le plus exposé avait des valeurs C<sub>max</sub> et SSC<sub>0-24h</sub> d'adapalène de 0,35 ng/ml et de 6,41 ng•h/ml, respectivement.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible. Appliqué sur la peau, il est rapidement et entièrement transformé en acide benzoïque dans la peau, puis éliminé dans l'urine.

**Distribution :** Les techniques classiques de liaison aux protéines plasmatiques n'étaient pas réalisables en raison des propriétés physiochimiques de l'adapalène. Toutefois, on a eu recours à une autre méthode pour mesurer la distribution du médicament entre le plasma ou les solutions protéiniques et les érythrocytes. Lors de l'incubation d'adapalène tritié avec du sang humain entier, on a constaté que 26 % de l'adapalène était lié aux érythrocytes et que plus de 99 % du médicament dans le sang était lié. L'adapalène était lié essentiellement aux lipoprotéines et à l'albumine sérique humaine. La distribution du peroxyde de benzoyle n'a pas pu être déterminée puisqu'il est transformé en acide benzoïque, qui est une substance endogène.

**Métabolisme :** Après 24 heures d'incubation avec les hépatocytes humains, plus de 90 % de l'adapalène était métabolisé. Les métabolites et l'adapalène montraient une possibilité de conjugaison, essentiellement par glucuronidation et sulfatation.

Dans la peau, le métabolisme dépendant du cuivre du peroxyde de benzoyle se traduit par des métabolites radicaux et non radicaux. Le clivage initial de la liaison du peroxyde produit des radicaux libres hydroxyle et benzoyloxyle de courte durée. Les radicaux benzoyloxyle peuvent se fragmenter pour former des radicaux phényle et du dioxyde de carbone, ou peuvent attirer des atomes d'hydrogène pour former le métabolite stable, l'acide benzoïque. L'évaluation *in vitro* du métabolisme du peroxyde de benzoyle dans la peau humaine confirme que le peroxyde de benzoyle est métabolisé en acide benzoïque avant de passer dans la circulation.

**Excrétion :** L'excrétion de l'adapalène semble suivre principalement la voie biliaire. La plus grande partie d'une dose de gel d'adapalène à 0,3% était excrétée dans les 144 heures suivant l'administration et le médicament n'était plus détecté au-delà du 6<sup>e</sup> jour suivant la dernière application. Dans des conditions maximisées, la quantité totale moyenne de substance médicamenteuse excrétée sous forme inchangée dans les fèces représentait 0,07 % ±0,06 % de la dose totale appliquée (plage : de 0,02 % à 0,19 %).

Après l'administration topique à des modèles animaux, le peroxyde de benzoyle était principalement et rapidement excrété dans l'urine (45 % de la dose appliquée), presque exclusivement sous forme d'acide benzoïque.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Les études de pharmacocinétique excluaient les sujets présentant un état pathologique risquant d'interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%, en particulier des antécédents de maladie hépatique ou rénale.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 doit être conservé à la température ambiante (15-25 °C). Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide doit être utilisé dans les 6 mois suivant son ouverture. Toute portion inutilisée doit être jetée 6 mois après l'ouverture du gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide ou à la date de péremption (selon la première occurrence). Garder le contenant hermétiquement fermé. Placer le produit en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

### **INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Il n'existe aucune instruction spéciale de manipulation pour le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) se présente en flacon de 70 g de polypropylène et de polyéthylène haute densité, muni d'une pompe en polypropylène.

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide est un gel opaque de couleur blanche à jaune très clair. Chaque gramme de gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide contient respectivement de l'adapalène 0,1 % p/p (1 mg/g) et du peroxyde de benzoyle 2,5 % p/p (25 mg/g) dans un véhicule composé de copolymère d'acrylamide/acryloyldiméthyltaurate de sodium, de docusate sodique, d'édétate disodique, de glycérine, d'isohexadécane, de poloxamère 124, de polysorbate 80, de propylèneglycol, d'oléate de sorbitan et d'eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse : Adapalène

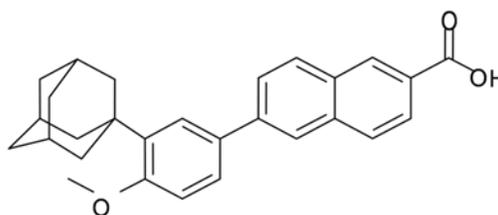
Dénomination commune : adapalène

Nom chimique : 6-(4-methoxy-3-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylphenyl)naphthalene-2-carboxylic acid

Formule moléculaire : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 412,5

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : L'adapalène est une poudre blanche ou blanc légèrement teinté, légèrement soluble dans le tétrahydrofurane et pratiquement insoluble dans l'éthanol et dans l'eau.

#### Substance médicamenteuse : Peroxyde de benzoyle

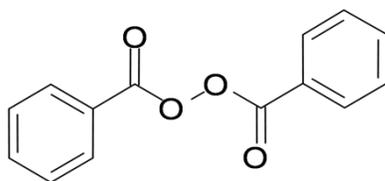
Dénomination commune : peroxyde de benzoyle, hydraté

Nom chimique : Peroxyde de dibenzoyle

Formule moléculaire : C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (anhydre)

Masse moléculaire : 242,2 (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le peroxyde de benzoyle est une poudre blanche granuleuse soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

Le peroxyde de benzoyle hydraté contient pas moins de 20 % d'eau. Toutefois, le produit est formulé pour contenir la quantité de peroxyde de benzoyle figurant sur l'étiquette, sur une base anhydre.

## ESSAIS CLINIQUES

### Paramètres démographiques et structure des essais cliniques

**Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients lors des essais cliniques de phase III menées en Amérique du Nord avec le gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5% pour le traitement de l'acné vulgaire**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen y (plage)	Sexe % H/F
RD.06.SRE.18094	À double insu, multicentrique, randomisé, quatre groupes de traitement, contrôlé (principe actif et véhicule)		(517)	16,4	60/40
		- Adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % (gel)	149	(12 – 56)	
		- Adapalène (gel)	148		
		- PBO (gel)	149		
		- Véhicule (gel)	71		
		Topique 12 semaines			
RD.06.SRE.18087	À double insu, multicentrique, randomisé, quatre groupes de traitement, contrôlé (principe actif et véhicule)		(1668)	18,2	49/51
		- Adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % (gel)	415	(12 – 58)	
		- Adapalène (gel)	420		
		- PBO (gel)	415		
		- Véhicule (gel)	418		

		Topique			
		12 semaines			
RD.06.SRE.18089	Ouvert, multicentrique, de longue durée	- Adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % (gel) Topique 1 an	(452)	18,3 (12 – 50)	49/51

Les sujets hommes et femmes, âgés de 12 ans et plus, étaient admissibles à participer aux essais cliniques décrits dans le [tableau 8](#). Dans l'étude 18094, les sujets de toutes races, atteints d'acné vulgaire légère ou modérée (20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non inflammatoires) au visage ont été admis à participer alors que les sujets présentant des nodules et des kystes en étaient exclus. Ces critères étaient également appliqués à l'étude de longue durée 18089.

Dans l'étude 18087, les sujets atteints d'acné vulgaire ayant 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non inflammatoires, un seul nodule et qui avaient un score de 3 (acné modérée) sur l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (EGI) étaient admis à participer (voir le [tableau 9](#)). Les sujets atteints d'acné vulgaire au visage et au tronc étaient aussi admissibles.

**Tableau 9 Évaluation de la gravité globale**

Évaluation globale de l'investigateur		
0	Absence de lésions	Présence possible d'une hyperpigmentation et d'un érythème résiduels.
1	Quasi-absence de lésions	Quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
2	Légère	Quelques comédons et quelques papules et pustules. Aucun nodule.
3	Modérée	Nombreux comédons, papules et pustules. Présence d'un seul nodule.
4	Grave	Peau couverte de comédons, nombreuses papules et pustules. Présence possible de quelques nodules et de kystes.
5 <sup>a</sup>	Très grave	Acné très inflammatoire couvrant le visage. Présence de nodules et de kystes.

<sup>a</sup> 5 = le score EGI « Très grave » a été utilisé dans l'étude 18094 au sens des définitions en vigueur au moment où les études ont été menées. L'étude suivante 18087 utilisait une échelle de 4 points qui ne comprenait pas le score « Très grave » (5).

## Résultats de l'étude

**Tableau 10 Résultats de l'étude 18094 sur l'acné vulgaire à la semaine 12 (population ITT)**

<b>ÉTUDE 18094 – RÉSULTATS PRIMAIRES D'EFFICACITÉ, POPULATION ITT-LOCF, semaine 12<sup>a</sup></b>				
<b>Critères d'évaluation primaire</b>	<b>Gel d'Adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % N = 149</b>	<b>Gel d'adapalène N = 148</b>	<b>Gel de PBO N = 149</b>	<b>Véhicule (gel) N = 71</b>
<b>Taux de succès<sup>b</sup></b>				
<b>n (%)</b>	<b>32 (21,5 %)</b>	<b>18 (12,2 %)</b>	<b>18 (12,1 %)</b>	<b>4 (5,6 %)</b>
[valeurs p vs adapalène/PBO]	-	p = 0,029	p = 0,009	p = 0,002
<b>Réduction moyenne (%) du nombre de lésions</b>				
<b>Total des lésions</b>	<b>48,6 %</b>	<b>34,0 %</b>	<b>33,4 %</b>	<b>29,7 %</b>
[valeurs p vs adapalène/PBO]	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>Lésions inflammatoires</b>	<b>52,4 %</b>	<b>39,9 %</b>	<b>35,8 %</b>	<b>31,8 %</b>
[valeurs p vs adapalène/PBO]	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>Lésions non inflammatoires</b>	<b>45,9 %</b>	<b>29,6 %</b>	<b>32,2 %</b>	<b>27,8 %</b>
[valeurs p vs adapalène/PBO]	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

<sup>a</sup> LOCF, semaine 12 : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur au départ est utilisée s'il n'existe aucune donnée post-départ.

<sup>b</sup> Taux de succès défini comme la proportion des sujets avec un score EGI de « 0 » ou « 1 » (absence de lésions/quasi-absence de lésions) avec au moins une amélioration de deux degrés par rapport au départ à l'échelle dichotomisée, statique, globale de 6 points.

Dans l'étude 18094, on a constaté très tôt l'efficacité du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% par rapport au véhicule (gel), avec des différences notables dans les taux de succès observés à la semaine 8, qui se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement. En ce qui concerne le changement (%) du nombre de lésions, les différences notables par rapport au véhicule (gel) étaient observées à la semaine 1 pour les lésions inflammatoires et à la semaine 4 pour les lésions non inflammatoires et le nombre total de lésions, et se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement.

Le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% s'accompagnait d'un taux de succès significativement plus élevé ( $p \leq 0,029$ ) pour toutes les analyses (population ITT-LOCF, semaine 12) par rapport aux gels des composants seuls ou du véhicule dans la population ITT (voir le [tableau 10](#)). Le taux de succès de 21,5 % (sujets ayant un score « absence de lésions/EGI 0 » ou « quasi-absence de lésions/EGI 1 » et une amélioration d'au moins deux (2) degrés par rapport au départ) du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% était de 9 % supérieur à celui de tout composant seul et de 16 % supérieur à celui du véhicule (gel). Tous les critères d'évaluation coprimaire (changement en pourcentage par rapport au départ des nombres de lésions inflammatoires, non inflammatoires et des nombres totaux de lésions) ont montré des résultats significativement supérieurs pour le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% dans la population ITT, lesquels ont été confirmés dans la population selon le protocole (PP) (valeurs  $p \leq 0,02$  pour toutes les comparaisons).

**Tableau 11 Résultats de l'étude 18087 sur l'acné vulgaire à la semaine 12 (population ITT)**

ÉTUDE 18087 – RÉSULTATS PRIMAIRES D'EFFICACITÉ, POPULATION ITT-LOCF, semaine 12 <sup>a</sup>					
Critères primaire	d'évaluation	Gel d'Adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % (gel) N = 415	Gel d'adapalène N = 420	Gel de PBO N = 415	Véhicule (gel) N = 418
<b>Taux de succès<sup>2b</sup></b>					
n (%)		125 (30,1 %)	83 (19,8 %)	92 (22,2 %)	47 (11,3 %)
[valeurs p vs adapalène/PBO]		-	$p < 0,001$	$p = 0,006$	$p < 0,001$
<b>Réduction moyenne (%) du nombre de lésions</b>					
<b>Total des lésions</b>		50,0 %	41,3 %	41,2 %	26,1 %
[valeurs p vs adapalène/PBO]		-	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>Lésions inflammatoires</b>		53,4 %	41,7 %	47,6 %	30,2 %
[valeurs p vs adapalène/PBO]		-	$p < 0,001$	$p = 0,017$	$p < 0,001$
<b>Lésions inflammatoires non</b>		48,1 %	40,8 %	37,2 %	23,2 %
[valeurs p vs adapalène/PBO]		-	$p = 0,007$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

<sup>a</sup> LOCF, semaine 12 : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur au départ est utilisée s'il n'existe aucune donnée post-départ.

<sup>b</sup> Taux de succès défini comme la proportion des sujets avec un score EGI de « 0 » ou « 1 » (absence de lésions/quasi-absence de lésions) avec au moins une amélioration de deux degrés par rapport au départ à l'échelle dichotomisée, statique, globale de 6 points.

Toutes les analyses (ITT, PP et sensibilité) visant à déterminer le taux de succès dans l'étude 18087 ont montré que le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% était significativement plus efficace que les gels des composants seuls ou le véhicule ( $p \leq 0,006$  pour les analyses ITT primaires;  $p < 0,001$  pour les analyses PP) (voir le [tableau 11](#)).

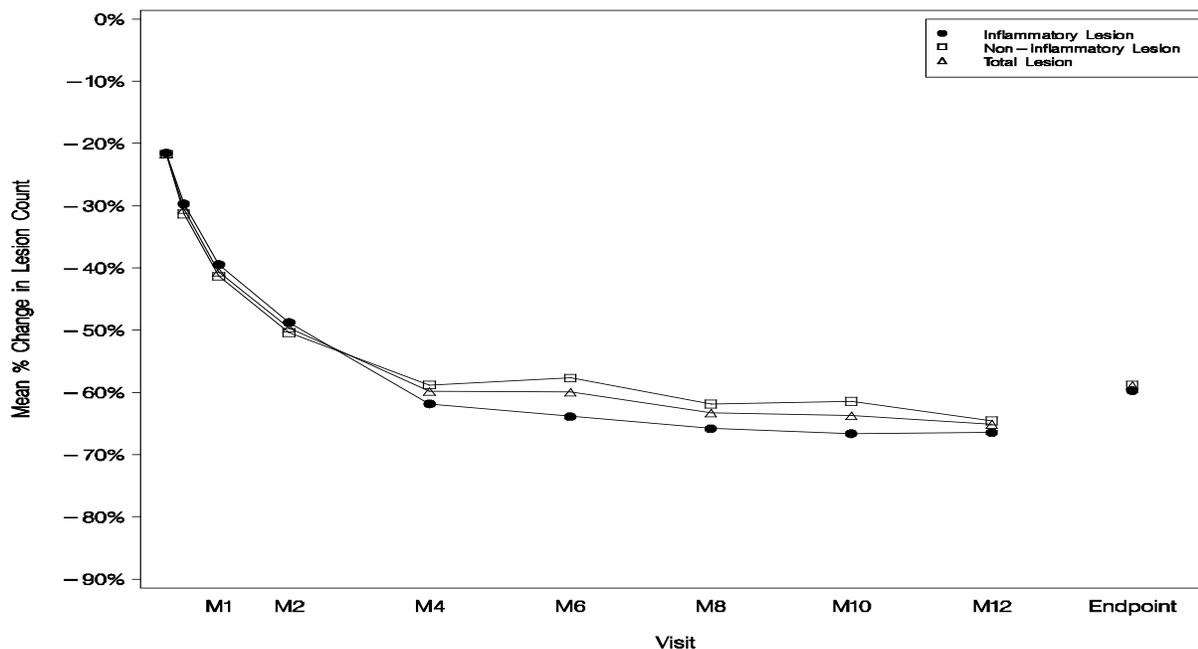
Le pourcentage de sujets ayant un score de réussite (« absence de lésions/EGI 0 » ou « quasi-absence de lésions/EGI 1 » avec une amélioration d'au moins deux (2) degrés par rapport au départ) est significativement plus élevé pour le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% (30,1%) que pour le gel d'adapalène (19,8 %), le gel de peroxyde de benzoyle (22,2 %) et le véhicule (11,3 %). On a noté un effet précoce significatif ( $p = 0,004$ ) du traitement avec le gel topique le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%, comparé au véhicule, à partir de la semaine 4 qui s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude.

**Tableau 12 Résultats de l'étude 18089 sur le traitement de l'acné vulgaire avec le gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 %, gel), mois 12 (population ITT)**

Résumé des changements en pourcentage au mois 12 de l'étude 18089 (Population ITT)	
	Changements en pourcentage au mois 12 N = 327 Moyenne (plage)
Lésions inflammatoires	-66,4 % (-100 à +44)
Lésions non inflammatoires	-64,6 % (-100 à +64,1)
Nombre total de lésions	-65,1 % (-100 à +36,8)

Dans l'étude 18089, au mois 12, la réduction moyenne (%) des lésions inflammatoires et non inflammatoires et du nombre total de lésions par rapport au départ était de 64 % ou plus pour toutes les lésions (voir le [tableau 12](#)). On a observé une réduction du nombre de lésions dès la semaine 1 et l'amélioration s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (voir la [figure 1](#)).

**Figure 1** Gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5%, gel) dans le traitement de l'acné vulgaire : diminution moyenne (%) du nombre de lésions par rapport au départ dans l'étude 18089 (population ITT)



Point terminal : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur au départ est utilisée s'il n'existe aucune donnée post-départ.

Dans l'étude ouverte d'innocuité et d'efficacité de longue durée 18089, on a observé un début d'efficacité à la semaine 1 (réduction de 21,5% du nombre moyen de lésions inflammatoires) et une réduction moyenne du nombre total des lésions et du nombre des lésions inflammatoires et non inflammatoires de 64,6% à 66,4% au mois 12. Au total, 46,2 % et 62,2 % des sujets évalués pour leur acné vulgaire ont estimé que leur acné s'était « notablement améliorée » ou « complètement améliorée » après 6 mois et 12 mois de traitement, respectivement. Aucune diminution de l'efficacité n'a été observée pendant l'utilisation à long terme. Il n'y avait aucune différence notable entre les sous-groupes de sexe, de race ou d'âge.

**Tableau 13 Résumé des données démographiques des sujets d'une étude sur des patients pédiatriques de 9 à 11 ans atteints d'acné vulgaire et traités avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5%**

Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe % H/F
Phase IV, à double insu, multicentrique, randomisé, contrôlé par véhicule	- Adapalène/PBO (gel) - Véhicule (gel) - Topique - 12 semaines	(285) 142 143	10,4 (9 – 11)	24/76

\* Au départ, les sujets de l'étude avaient un minimum de 20 lésions inflammatoires, pas plus de 100 lésions non inflammatoires et un score « modérée » sur l'échelle de l'évaluation globale de l'investigateur.

L'innocuité et l'efficacité du gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% ont été évaluées chez les enfants de 9 à 11 ans présentant de l'acné modérée, dans le cadre d'une étude clinique de 12 semaines (tableau 13). Dans l'ensemble, chez ces sujets, l'efficacité du gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% est comparable à celle observée chez les sujets de 12 ans et plus traités également avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% (tableau 10, tableau 14).

**Tableau 14 Résultats de l'étude menée auprès de patients pédiatriques atteints d'acné vulgaire (9-11 ans) traités avec le gel d'adapalène 0,1 % et peroxyde de benzoyle 2,5 % à la semaine 12 (population ITT)**

	Gel d'adapalène/PBO N = 142	Véhicule (gel) N = 143
EGL : amélioration de degré 2 et guérison complète ou quasi complète	67 (47,2 %)	22 (15,4 %) p < 0,001 <sup>a</sup>
Réduction moyenne du nombre total de lésions (changement en pourcentage)	28,4 (57,9 %)	4,2 (10,4) p < 0,001 <sup>b</sup>
Réduction moyenne du nombre de lésions inflammatoires (changement en pourcentage)	7,7 (39,8 %)	0,5 (15,3 %) p < 0,001 <sup>b</sup>
Réduction moyenne du nombre de lésions non inflammatoires Nombre de lésions (changement en pourcentage)	20,8 (56,8 %)	3,6 (3,2 %) p < 0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Les valeurs p étaient calculées à l'aide des statistiques du test d'association de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), qui permet un ajustement pour tenir compte de l'effet-centre.

<sup>b</sup> Les valeurs p étaient calculées à l'aide du modèle ANCOVA avec transformation des rangs comme variable dépendante, valeur de départ transformée comme covariable, et traitement et centre comme facteurs principaux.

L'efficacité du gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% appliqué une fois par jour pendant 12 semaines pour traiter l'acné vulgaire a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée qui comparait le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% et le véhicule (gel) chez les sujets atteints d'acné. Dans cette étude, 217 sujets étaient traités avec le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5%, 217 sujets étaient traités avec le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5% et 69 sujets étaient traités avec le véhicule (tableau 15).

**Tableau 15 Résumé des données démographiques des patients qui ont participé à l'étude 18240 de phase III menée en Amérique du Nord avec le gel d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% pour le traitement de l'acné vulgaire modérée et grave**

Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage) y	Sexe % H/F
À double insu, multicentrique, randomisé, trois groupes de traitement, contrôlé (principe actif et véhicule)	Gel d'adapalène 0,3 %/PBO 2,5 % Gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % Véhicule (gel) Topique 12 semaines	(503) 217 217 69	19,6 (12-57)	48/52

La réponse au traitement a été définie sous forme du pourcentage de sujets qui avaient un score « absence de lésions » ou « quasi-absence de lésions » à la semaine 12 et une amélioration d'au moins deux (2) degrés selon l'évaluation globale de l'investigateur (EGI), et chez lesquels on observait un changement moyen absolu dans le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires à la semaine 12 par rapport au départ. Un score EGI « absence de lésions » correspondait à une peau claire, sans lésion inflammatoire ou non inflammatoire. Un score EGI « quasi-absence de lésions » correspondait à quelques comédons dispersés et quelques petites papules.

Au départ, 50 % des participants avaient une gravité d'acné évaluée à « modérée » (EGI = 3) et 50 % avaient un score « acné grave » (EGI = 4). Pour le nombre de lésions, les sujets avaient un nombre total moyen total de 98 lésions (plage : 51-226), dont un nombre moyen de lésions inflammatoires de 38 (plage : 20-99) et un nombre moyen de lésions non inflammatoires de 60 (plage : 30-149). L'âge des patients allait de 12 à 57 ans, et 273 (54,3 %) patients étaient âgés de 12 à 17 ans. Un nombre similaire d'hommes (47,7 %) et de femmes (52,3 %) participait.

**Tableau 16 Résultats d'efficacité de l'étude 18240 parmi la population globale : sujets atteints d'acné vulgaire de modérée à grave, semaine 12 (IM<sup>a</sup>, population ITT)**

	Gel d'Adapalène 0.3%/BPO 2.5% (N = 217)	Gel d'Adapalène 0.1%/BPO 2.5% (N = 217)	Véhicule (gel) (N = 69)
Taux de succès : EGI à une amélioration de degré 2 au moins et « guérison complète » ou « guérison quasi complète »	33,7 %	27,3 %	11,0 %
valeur p par rapport au véhicule en gel	< 0,001	0,014	-
<b>Réduction moyenne du nombre de</b> lésions inflammatoires ( <b>pourcentage de changement</b> )	27,8 (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
valeur p par rapport au véhicule en gel	< 0,001	< 0,001	-
<b>Réduction moyenne du nombre de</b> lésions non inflammatoires ( <b>pourcentage de changement</b> )	40,5 (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)
valeur p par rapport au véhicule en gel	< 0,001	< 0,001	-

<sup>a</sup> IM : Les données manquantes ont été imputées au moyen de la méthode de l'imputation multiple.

La supériorité du gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% par rapport au véhicule a été démontrée parmi la population globale de l'étude composée de sujets atteints d'acné modérée à grave (EGI = 3 et EGI = 4) à la semaine 12 pour le taux de succès (sujets avec un score « absence de lésions » ou « quasi-absence de lésions » selon l'EGI avec une amélioration d'au moins 2 degrés [33,7 % vs 11,0 %, p < 0,001]) et pour les changements dans le nombre de lésions inflammatoires (-27,8 vs -13,2, p < 0,001) et non inflammatoires (-40,5 vs -19,7, p < 0,001).

Les analyses de l'efficacité primaire étaient également confirmées dans les analyses selon le protocole (PP) et les analyses de sensibilité, au moyen de la méthode d'imputation traditionnelle pour les données manquantes. Les résultats des analyses de l'efficacité primaire figurent dans le [tableau 16](#).

De plus, chez les sujets atteints d'acné grave (EGI = 4), le gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5% s'est montré supérieur au véhicule pour les mêmes critères d'évaluation ([tableau 17](#)).

**Tableau 17 Résultats d'efficacité de l'étude 18240 parmi la population de sujets atteints d'acné grave, semaine 12 (IM<sup>a</sup>, population ITT)**

	<b>Gel d'Adapalène 0.3%/Peroxyde de benzoyle 2.5%</b>  <b>(N = 106)</b>	<b>Gel d'Adapalène 0.1%/Peroxyde de benzoyle 2.5%</b>  <b>(N = 112)</b>	<b>Véhicule (gel)  (N = 34)</b>
Taux de succès : EGI à une amélioration de degré 3 au moins et « guérison complète » ou « guérison quasi complète »	31,9 %	20,5 %	11,8 %
valeur p par rapport au véhicule en gel	0,029	0,443	-
Réduction moyenne du nombre de lésions inflammatoires : Nombre (changement en pourcentage)	37,2 (74,4 %)	30,2 (68,0 %)	14,3 (33,0 %)
valeur p par rapport au véhicule en gel	< 0,001	< 0,001	-
Réduction moyenne du nombre de lésions non inflammatoires : Nombre (changement en pourcentage)	46,3 (72,0 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)
valeur p par rapport au véhicule en gel	< 0,001	< 0,001	-

<sup>a</sup>IM : Les données manquantes ont été imputées au moyen de la méthode de l'imputation multiple.

Les deux produits, Adapalène 0.1%/Peroxyde de Benzoyle 2.5 % et Adapalène 0.3%/Peroxyde de Benzoyle 2.5 %, étaient supérieurs au véhicule pour chaque type de lésion, inflammatoire et non inflammatoire. Toutefois, lors de l'analyse du taux de succès, pour lequel l'EGI devait démontrer une amélioration d'au moins 3 degrés, seul le d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5 % s'est montré supérieur au véhicule (31,9 % contre 11,8 %, p = 0,029), pas le gel d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 % (20,5 % vs 11,8 %, p = 0,443).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Adapalène :** L'adapalène est un composé chimiquement stable, de type rétinoïde. Des études de profils biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène était un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui sont tous des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. En ce qui concerne le mode d'action, l'adapalène se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque, mais, contrairement à la trétinoïne, ne se lie pas aux protéines des récepteurs du cytosol. Bien qu'on ignore le mode d'action exact de l'adapalène, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduise la formation des microcomédons. Des études réalisées chez des patients atteints d'acné indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire les lésions non inflammatoires de l'acné (comédons ouverts et fermés). L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (directionnelles) et chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polymorphonucléaires humains dans les modèles de dosage *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipo-oxydation, en médiateurs inflammatoires. Des études *in vitro* ont révélé que l'adapalène inhibait les facteurs AP-1 et l'expression des récepteurs TLR2 (Toll-like Receptors 2). Ce profil semble indiquer que l'adapalène modifie la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné. Des études chez l'humain fournissent des preuves cliniques que l'adapalène topique est efficace dans la réduction de la composante inflammatoire de l'acné (c'est-à-dire, les papules et les pustules).

**Peroxyde de benzoyle :** Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant un large spectre d'activité bactéricide, en particulier contre *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactérie anormalement présente dans le follicule pilo-sébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a fait preuve d'activité exfoliative et kératolytique.

Les principes actifs (adapalène et peroxyde de benzoyle) sont tous deux bien caractérisés au plan pharmacologique et aucune interaction n'est susceptible de se produire; aucune étude pharmacologique non clinique spécifique n'a été effectuée avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %. Selon les études pharmacologiques d'innocuité effectuées sur chacun des deux principes actifs (adapalène et peroxyde de benzoyle), il n'y a pas d'atteinte globale des fonctions des principaux appareils physiologiques (dont les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire).

### Pharmacologie humaine

#### Pharmacocinétique

##### Études *in vitro*

La pénétration de chaque principe actif (adapalène et peroxyde de benzoyle) n'est pas modifiée de façon statistiquement significative lorsque les deux sont administrés ensemble sous la forme de l'association fixe proposée dans le commerce (adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %).

La pénétration et le métabolisme *in vitro* du <sup>14</sup>C-adapalène contenu dans le gel d'adapalène/péroxyde de benzoyle ont été évalués en utilisant un épiderme humain reconstitué (EHR). L'adapalène-parent était le seul composant radioactif qui a été retrouvé dans tous les échantillons analysés, ce qui indique que l'adapalène n'est pas métabolisé par l'EHR. Le métabolisme et la pénétration de l'adapalène ne sont pas modifiés par la présence du peroxyde de benzoyle dans la formulation.

#### Études *in vivo*

Les concentrations de l'adapalène dans le plasma ont été évaluées chez les sujets atteints d'acné vulgaire après des applications quotidiennes de gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5% pendant 10 jours et pendant 30 jours, et après une application quotidienne de gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % pendant 30 jours. On ne s'est pas préoccupé de l'exposition générale au peroxyde de benzoyle étant donné que la molécule est rapidement et entièrement métabolisée dans la peau et que le métabolite, l'acide benzoïque, est considéré comme sans danger chez l'humain. L'exposition générale à l'adapalène après une application cutanée chez des sujets présentant de l'acné vulgaire était faible. Ce résultat est conforme aux observations concernant le gel d'adapalène 0,1 % ou 0,3 % et d'autres formulations d'adapalène. Le peroxyde de benzoyle n'a aucun effet sur la pénétration de l'adapalène après des applications répétées et rien ne permet de penser qu'il existerait une interaction pharmacocinétique entre le peroxyde de benzoyle et l'adapalène.

#### **Pharmacodynamie**

Lors d'une étude du potentiel d'irritation cumulé avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 % dans les conditions testées, le gel d'association fixe d'adapalène/péroxyde de benzoyle ne s'est pas montré plus irritant, que l'un ou l'autre des composants appliqués seuls (c'est-à-dire, gel d'adapalène 0,1 % et gel de peroxyde de benzoyle 2,5 %) ni que le gel de peroxyde de benzoyle 10 %.

Lors d'une étude du potentiel d'irritation cumulé avec le gel topique d'adapalène 0.3%/peroxyde de benzoyle 2.5 %, les seuls événements indésirables apparus durant le traitement étaient les affections d'irritation cutanée; des résultats similaires ont été observés sur les régions cutanées exposées à l'association fixe d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % en gel, et au gel d'adapalène 0,3 %. Tous les médicaments visés par l'étude étaient bien tolérés, sauf le laurylsulfate de sodium. Aucune réaction n'a été observée avec la vaseline.

Lors d'une étude du potentiel de sensibilisation, les conditions maximisées d'application (occlusion) ont fortement augmenté le potentiel d'irritation des produits contenant du peroxyde de benzoyle, augmentant ainsi le potentiel de sensibilisation. On a donc observé un haut niveau de sensibilisation au gel adapalène/péroxyde de benzoyle (l'association fixe) et au gel de peroxyde benzoyle 2,5 %. Les niveaux de sensibilisation à ces deux produits étaient similaires.

Les résultats d'une étude de phototoxicité montrent que l'association de l'adapalène et du peroxyde benzoylé dans le gel d'adapalène/ peroxyde de benzoylé n'augmente pas le potentiel de phototoxicité du gel de peroxyde de benzoylé 2,5 % administré seul.

Lors d'une étude de photoallergie, ni le gel d'adapalène/ peroxyde de benzoylé ni les principes actifs individuels le composant n'ont montré de potentiel de photosensibilisation. La conclusion de l'étude est que le gel d'adapalène/ peroxyde de benzoylé n'est pas photosensibilisateur.

## MICROBIOLOGIE

Aucune étude microbiologique n'a été menée avec le gel topique d'adapalène 0.1%/ peroxyde de benzoylé 2.5 %.

## TOXICOLOGIE

La toxicologie de chaque principe actif, adapalène et peroxyde de benzoylé, est bien caractérisée. Les études de toxicité de doses répétées et les études de tolérance locale effectuées avec le gel topique d'adapalène 0,1 %/ peroxyde de benzoylé 2,5 % ont démontré une irritation cutanée et un potentiel de sensibilisation (tableau 18, tableau 19 et tableau 20), ce qu'on attend de l'adapalène et du peroxyde de benzoylé.

### Toxicité d'une dose répétée

**Tableau 18 Résumé des principales constatations des études sur la toxicité d'une dose répétée, menées avec le gel d'adapalène 0,1 %/ peroxyde de benzoylé 2,5 %**

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Rat Sprague-Dawley	Dermique	4 semaines	2 g/kg/jour de : - Prototype : gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % - Prototype : gel d'adapalène 0,1 % - Prototype : véhicule (gel)	10 M + 10 F /groupe (3 groupes)  TC : 6 M + 6 F /groupe (test et monade)  1 M + 1 F (véhicule en gel)	Les effets liés au traitement sont des irritations locales au site de traitement (p. ex., desquamation, acanthosis, hyperkératose et hypertrophie des glandes sébacées). Incidence plus élevée chez les rats traités avec le gel d'adapalène/PBO que chez les rats traités avec l'adapalène seul. TC : Exposition générale à l'adapalène plus élevée à la fin qu'au début du traitement. Concentrations plasmatiques d'adapalène plus élevées chez les femelles.

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Chiens beagle	Dermique	4 semaines	2 g/kg/jour de : - Prototypé : gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % - Prototypé : gel d'adapalène 0,1 % - Prototypé : véhicule (gel)	3 M + 3 F /groupe (3 groupes)  TC : 3 M + 3 F /groupe (3 groupes)	Les effets liés au traitement sont des irritations locales aux sites de traitement (érythème et desquamation). Observations associées à une hyperplasie épithéliale et à une infiltration de mononucléaires périvasculaires dans le derme vue au microscope. Observations considérées comme indiquant une dermatite hyperplasique causée par une irritation locale. Les effets étaient plus prononcés chez les animaux traités avec le gel d'adapalène/PBO qu'avec ceux traités avec le gel d'adapalène seul. L'application n'était associée ni à des changements cliniques généraux ni à des observations macroscopiques. TC : Exposition générale à l'adapalène plus élevée à la fin qu'au début du traitement. Concentrations plasmatiques d'adapalène plus élevées chez les femelles.
Porc miniature Göttingen	Dermique	4 semaines	1,75 g/kg/jour de : Gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 %	2 M + 2 F (1 groupe)	On a observé des réactions dermatiques indésirables (p. ex., érythème combiné à la formation de croûtes sanglantes, à la suppuration de la peau et à des plaies formant des croûtes) dans la région traitée de la peau. Changements histopathologiques observés : formation de croûte, hyperplasie épidermique, œdème épidermique/sous-dermique et présence de cellules inflammatoires épidermiques/sous-épidermiques.
Porc miniature Göttingen	Dermique	13 semaines	2 g/kg/jour de : - Gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 % - Véhicule en gel	4 M + 4 F /groupe (2 groupes)	L'étude a été arrêtée prématurément en raison des réactions locales graves et de l'absence de guérison. Le traitement a duré 16 jours au maximum pour le gel d'adapalène/PBO et jusqu'au jour 34 pour le véhicule. L'étude s'est terminée au jour 35. Les animaux ont été tués. Aucun examen (ECG, ophtalmoscopie, pathologie clinique, histopathologie, toxicocinétique) n'a été effectué.

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Porc miniature Göttingen	Dermique	13 semaines	- Gel d'adapalène/PBO à 0,125, 0,25 et 0,75 g/kg/jour  - Véhicule en gel à 0,75 g/kg/jour  - Groupe non traité	4 M + 4 F /groupe (5 groupes)  TC : 4 M + 4 F /groupe (5 groupes)	On a observé des réactions locales (érythème léger à grave) et des signes cutanés au microscope (acanthosis minime à légère, hyperkératose minime à modérée). La fréquence et l'incidence de ces observations augmentaient généralement avec la dose et apparaissaient de la deuxième semaine du traitement jusqu'à la fin de la période de traitement.  TC : Au jour 0, tous les échantillons étaient SLQ. Après 13 semaines, tous les échantillons étaient SLQ sauf pour 5 animaux : 2 femelles du groupe qui recevait 0,25 g/kg/jour et 1 mâle et 2 femelles du groupe qui recevait 0,75 g/kg/jour avaient eu une faible exposition plasmatique à l'adapalène.

SLQ : sous la limite de quantification; PBO : peroxyde de benzoyle; ECG : électrocardiogramme; F : femelle; M : mâle; TC : toxicocinétique.

**Tableau 19 Résumé des principales observations des études sur la toxicité à dose répétée menées avec le gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %.**

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Porc miniature Göttingen	Dermique	4 semaines	0,25, 0,5, 0,75 ou 1 g/kg/jour de : Gel d'adapalène 0,3 %/PBO 2,5 %	1 M + 1 F/groupe (4 groupes)	Réactions cutanées de modérées à graves observées tout au long de cette étude pour les animaux traités selon une posologie de 0,5, 0,75 ou 1 g/kg/jour et qui ont mené à l'arrêt du traitement. Érythème discret à léger induit à 0,25 g/kg/jour, mais volume de la dose bien toléré dans l'ensemble sur une période de quatre semaines consécutives.
Porc miniature Göttingen	Dermique	13 semaines	- Gel d'adapalène 0,3 %/PBO 2,5 % à 0,25 g/kg/jour  - Véhicule en gel à 0,25 g/kg/jour	4 M + 4 F /groupe (2 groupes)  TC : 4 M + 4 F /groupe (2 groupes)	Érythème léger à grave et desquamation aux sites d'application, corrélés aux observations cutanées vues au microscope, comprenant des affections telles que l'acanthosis, la parakératose et/ou l'hyperkératose, l'exocytose/spongieuse et des infiltrations inflammatoires dermiques minimales. Aucun effet général lié au traitement.  TC : Après les applications dermiques répétées (jour 91), l'adapalène était quantifiable chez 3 animaux sur 8 avec une concentration maximale atteignant 1,34 ng/ml.

PBO : peroxyde de benzoyle; F : femelle; M : mâle; TC : toxicocinétique.

## Tolérance locale

**Tableau 20** Résumé des principales observations des études sur la tolérance locale menées avec le gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % et le gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %.

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Concentration de la dose (% p/p)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
<b>Études sur l'irritation cutanée primaire</b>					
Lapin blanc, de Nouvelle-Zélande	Dermique	Dose occlusive unique, 24 h	0,5 ml par site (peau écorchée et intacte) du prototype de gel d'adapalène 0,1 %/PBO 2,5 %	3 M (1 groupe)	- Érythème observé aux sites d'application sur la peau écorchée et intacte.  - Persistance de l'érythème sur la peau écorchée et intacte après 72 heures.  - Le score de l'indice d'irritation cutanée primaire était de 1,5 – légèrement irritant.
Lapin blanc, de Nouvelle-Zélande	Dermique	Dose semi-occlusive unique, 24 h	Gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % ou gel placebo	3 M/groupe (2 groupes)	- Gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % : l'indice d'irritation cutanée primaire était de 2,33 – irritant. - Gel placebo : l'indice d'irritation cutanée primaire était de 0,33 – non irritant.
<b>Essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine</b>					
Cornée bovine isolée	Oculaire ( <i>in vitro</i> )	Application unique	Gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % ou gel placebo	S. O.	- Score d'irritation <i>in vitro</i> : -0,9 et 0,1 - Gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % et son gel placebo : pas irritant ni corrosif grave
<b>Étude sur l'irritation oculaire d'une dose unique</b>					
Lapin japonais blanc	Oculaire	Application unique suivie ou non d'un lavage	0,1 ml dans l'œil gauche : - Gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % - Gel placebo	6 F (3 sans lavage et 3 avec lavage)	- Sans lavage : l'association fixe et le placebo étaient « minimalement irritants ». - Avec lavage (100 ml d'eau pour l'injection après 30 secondes) : l'association fixe était « pratiquement non irritante » et le placebo était « minimalement irritant ».

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Concentration de la dose (% p/p)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
<b>Études sur le potentiel de sensibilisation</b>					
Cobaye Dunkin-Hartley	Dermique Test modifié de Bühler (9 doses + test de provocation)	<u>Induction</u> : 9 journées non consécutives Papier-filtre imprégné (0,4ml)/site d'application sous occlusion pendant 6 heures/jour <u>Repos</u> : 11 jours <u>Test de provocation</u> : 1 jour 25µl/site d'application sous occlusion pendant 6 heures/jour	Prototype de gel d'adapalène/PBO (Gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyl 2,5 %) - Prototype : véhicule (gel) - Contrôle positif (DNCB à 1 %) - Contrôle négatif (eau)	10 M + 10 F/groupe (test et véhicule) 5 M + 5 F /groupe (2 contrôles)	- Réactions cutanées marquées chez 19 animaux sur 20 (p. ex., érythème, desquamation, croûte). - Taux de sensibilisation : 95 % (classé : extrême). - Aucune sensibilisation cutanée avec le véhicule en gel.
Cobaye Hartley	Dermique Test modifié de Bühler (9 doses + test de provocation)	<u>Induction</u> (3 semaines) : 9 applications de 0,5 ml/site d'application sous occlusion pendant 6 heures/jour <u>Repos</u> : 9 jours <u>Test de provocation</u> : une application de 0,5 ml sous occlusion (6 heures/jour)	<u>Induction et test de provocation</u> : - Gel d'adapalène 0,3 %/PBO 2,5 % - Gel placebo - Contrôle négatif – eau pour injection - Contrôle positif – DNCB à 1 %	10 M + 10 F (test, véhicule et contrôle positif) 5 M + 5 F (contrôle négatif)	- Taux de sensibilisation 75 % : Le gel d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyl 2,5 % a été classé en tant que puissant sensibilisateur. - Aucune sensibilisation cutanée avec le véhicule.
<b>Études sur la phototoxicité et la photosensibilisation</b>					
Cobaye Dunkin-Hartley	Dermique	<u>Induction</u> : 6 applications en 8 jours Les concentrations de la substance test étaient graduellement réduites de 100 % à 10 % (jours 1 et 2 : 100 %; jours 3 et 6 : 50 %; jour 7 : 25 %; jour 8 : 10 %). <u>Repos</u> : 20 jours <u>Test de provocation</u> : 1 jour, 0,1 ml/application site	- Prototype de gel d'adapalène/PBO avec et sans rayonnements UVA/UVB - Prototype de véhicule en gel avec rayonnements UVA/UVB - Contrôle non traité avec rayonnements UVA/UVB	15 M (5 M : substance test; 10 M : substance test avec rayonnements UVA/UVB) 5 M /groupe (véhicule et non traité)	- Aucune preuve de potentiel phototoxique ou photoallergène. - Des réactions cutanées (p. ex., érythème, sécheresse de la peau, coloration beige de la peau et parfois des croûtes) ont été observées dans le groupe traité avec le gel d'adapalène/PBO. - Les résultats ont indiqué un effet cumulé irritant et léger et de la substance test.

PBO : peroxyde de benzoyl; DNCB : dinitrochlorobenzène; F : femelle; M : mâle; UVA/UVB : rayonnements ultraviolet A/rayonnements ultraviolet B.

En résumé, l'association fixe s'accompagnait d'événements indésirables dermatiques locaux. Dans les conditions de test, on n'a identifié aucun nouveau problème toxicologique jusqu'à 4 semaines chez le rat et le chien pour le gel d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyl 2,5 % et jusqu'à 3 mois chez le porc miniature pour les deux concentrations.

## Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %.

Une série de tests *in vivo* et *in vitro*, n'a décelé aucune activité mutagène ou génotoxique de l'adapalène.

Les essais de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) avec le peroxyde de benzoyle ont donné des résultats variables; on a observé un potentiel mutagène dans quelques-uns des essais, mais pas dans la majorité. Le peroxyde de benzoyle a produit des ruptures dans l'ADN monocaténaire des cellules épithéliales bronchiques humaines et des cellules épidermiques de souris; on a noté également des liaisons croisées ADN-protéines dans les cellules humaines ainsi qu'une augmentation dépendant de la dose des échanges de chromatides sœurs dans les cellules ovariennes du hamster chinois.

## Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %.

Des études longitudinales avec l'adapalène, menées chez la souris à des doses topiques de 0,6 (0,03 %), 2 (0,1 %) et 6 (0,3 %) mg/kg/jour et chez le rat à des doses orales de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg/jour, n'ont démontré aucun effet carcinogène. Toutefois, on a noté une forte incidence d'hématopoïèse extramédullaire splénique chez des souris mâles traitées avec 6 mg/kg/jour (0,3 %) de gel d'adapalène topique. L'administration orale d'adapalène à des rats Sprague-Dawley à une dose de 1,5 mg/kg/jour pendant deux ans s'est traduite par une incidence accrue de phéochromocytome de la médullosurrénale chez les mâles par rapport aux témoins. Ces changements néoplasiques sont considérés comme sans pertinence relativement à l'utilisation topique de l'adapalène par les humains dans des conditions cliniques.

Les études chez l'animal ont montré une augmentation du risque tumorigène avec l'utilisation de médicaments apparentés (trétinoïne, par exemple) en combinaison avec une exposition aux UV solaires ou à d'autres sources d'UV. On n'a mené aucune étude visant à déterminer si l'adapalène peut accélérer les effets tumorigènes des rayonnements UV.

Le peroxyde de benzoyle s'est révélé promoteur de tumeur et agent de progression dans un certain nombre d'études menées chez l'animal. On ignore la signification clinique de ce résultat.

Le peroxyde de benzoyle dans l'acétone à des doses de 5 et 10 mg administrées deux fois par semaine a déclenché des tumeurs cutanées chez la souris transgénique TG.AC lors d'une étude utilisant un traitement topique pendant 20 semaines. Toutefois, des études d'oncogénicité dermique d'une durée de deux ans n'ont décelé aucun signe de potentiel carcinogène à des doses atteignant 45 mg/jour chez le rat Fischer 344 ou à des doses pouvant aller jusqu'à 25 mg/jour chez la souris B6C3F1.

Lors d'une étude de photocarcinogénicité d'un gel de carbopol-peroxyde de benzoyle à 5 %, on n'a noté aucune augmentation dans la formation de tumeurs induites par les UV chez la souris hairless traitée par voie topique pendant 40 semaines.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

On n'a mené aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %. On n'a mené aucune étude sur des animaux juvéniles avec le gel topique d'adapalène 0.1%/peroxyde de benzoyle 2.5 %.

L'adapalène administré par voie orale à des doses  $\geq 25$  mg/kg/jour peut induire des altérations structurelles majeures, y compris fente palatine, anomalies crâniennes et spina-bifida, chez des fœtus de rat et de lapin. Des effets tératogènes similaires ont été signalés avec d'autres rétinoïdes.

Les études sur la tératologie dermique qui ont été menées chez le rat et le lapin à des doses de 0,6-6,0 mg d'adapalène/kg/jour n'ont pas montré de fœtotoxicité. On a signalé des augmentations du nombre de côtes supplémentaires chez les fœtus de rat et de lapin. Chez le rat, on a aussi observé d'autres anomalies mineures du squelette, dont une petite fissure supplémentaire dans l'os pariétal et une asymétrie pelvienne. Chez le lapin, on a aussi noté d'autres anomalies mineures du squelette, comme de petites fissures supplémentaires dans l'os interpariétal, une 27<sup>e</sup> vertèbre présacrée fissurée ou absente, une ossification incomplète de la tête des os longs des membres et des anomalies de la queue. La surface sous la courbe (SSC) à la dose sans effet indésirable observée chez le rat (6,0 mg/kg/jour, les espèces les plus sensibles) correspond à la marge d'innocuité de 32 et 102 lorsqu'elles sont comparées respectivement aux données d'exposition chez l'humain avec le gel topique d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % et le gel topique d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %.

Chez le rat, on n'a observé aucun effet de l'adapalène (doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour) sur la performance de reproduction ou la fertilité chez les mâles et les femelles F<sub>0</sub>. On a noté une perte totale de la portée chez trois femelles F<sub>0</sub> sur 25 (12 %) recevant oralement une dose de 15 mg/kg par jour; les tissus mammaires de ces femelles étaient pâles et inactifs. On n'a noté aucun effet décelable sur la croissance, le développement et la fonction de reproduction de la génération F<sub>1</sub>.

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement a été menée chez des groupes de rats exposés à des doses orales de peroxyde de benzoyle pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (5 ml/kg). On a observé chez les mâles une diminution du poids des testicules et des épидидymes, accompagnée d'une dégénérescence marquée des testicules, avec récupération incomplète. On n'a noté aucun changement des indices de copulation et de fécondité dans les groupes traités par rapport aux témoins. Le nombre de naissances, la proportion mâles/femelles et le taux de survie n'étaient pas touchés par le traitement. Chez les rats nouveau-nés, on a noté un cas de spina-bifida et 118 avortons dans le groupe de traitement, contre 8 avortons dans le groupe des témoins positifs. Aucune variante n'a été observée dans les groupes. Administré à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour, le peroxyde de benzoyle n'a induit ni tératogénicité ni effets sur la fonction de reproduction.

### **Simulgel 600 PHA (ingrédient non médicamenteux)**

Des études de mutagénicité et de toxicité *in vitro* d'une dose unique ont été menées avec l'ingrédient non médicamenteux Simulgel 600 PHA. On n'a observé aucun résultat indésirable lors de l'étude de toxicité d'une dose unique (2000 mg/kg) de véhicule administré par voie orale à des rats. L'étude de mutagénicité *in vitro* sur des cellules bactériennes (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) exposées à des concentrations de Simulgel 600 PHA atteignant 5000 µg/lame n'a révélé aucun effet cytotoxique ni génotoxique. Lors d'une analyse des mutations du lymphome de souris (AMLS), Simulgel 600 n'a provoqué aucune mutation jusqu'à la dose maximale de 200 µg/ml au cours d'une période d'incubation de 3 heures. On a signalé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des mutations après une période d'incubation de 24 heures. Les résultats sont considérés comme équivoques et d'une pertinence douteuse au plan biologique. D'autres études de toxicité *in vitro* ont constaté que le véhicule Simulgel 600 était non irritant quand on l'appliquait à une concentration de 5 % dans les modèles de membrane chorioallantoïdienne (œuf de poule) et de muqueuse (érythrocyte de mouton).

## RÉFÉRENCES

1. BURKHART CG., BUTCHER C., BURKHART CN., LEHMANN P., « Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model. », *Semin Cutan Med Surg.*, 2000; 4(3), p. 138 - 141.
2. BERNARD BA., « Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. », *Skin Pharmacol.*, 1993; 6(1), p. 61 - 69.
3. GOLD LS., TAN J., CRUZ-SANTANA A., PAPP K., POULIN Y., SCHLESSINGER J., et al., « A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. », *Cutis.*, 2009; 84, p. 110 - 116.
4. GOLLNICK, H., CUNLIFFE, W., BERSON, D. et al. « Management of acne vulgaris: a report from a global alliance to improve outcomes in acne vulgaris. », *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 49(1), p. 1 - 37.
5. GOLLNICK, H., DRAELOS, Z., GLENN, MJ. ROSOLPH, LA., KASZUBA, A., CORNELISON, R. et al. « Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. », *Br J Dermatol.*, 2009; 161(5), p. 1180 - 1189.
6. GRIFFITHS CEM., ELDER JT., BERNARD BA., ROSSIO P., CROMIE MA. et al. « Comparison of CD271 (Adapalene) and all-trans retinoic acid in human skin: Dissociation of epidermal effects and CRABP-II mRNA expression. », *J Invest Dermatol.*, 1993; 101, p. 325 - 328.
7. HENSBY CN., CAVEY D., BOUCLIER M., CHATELUS A., ALGATE D., et al. « The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD271, a new retinoid-like modulator of cellular differentiation. », *Pharmacol Skin.*, 1989; 3, p. 160 - 162.
8. JAMOULLE JC., LAMAUD E., GRANDJEAN L., SHROOT B., SCHAEFER H., « Follicular penetration, distribution and migration for CD271, a new naphthoic acid derivative for topical acne treatment. », *Pharmacol Skin.*, 1989; 3, p. 198 - 200.
9. LEYDEN, JJ., « A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. », *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 49(1) p. 200 - 10.
10. PARISER, D., WESTMORELAND, P., MORRIS, A., GOLD, MH., LIU, Y., GRAEBER, M., et al. « Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. », *J Drugs Dermatol.*, 2007; 6(9), p. 899 - 905.
11. THIBOUTOT, DM., WEISS, J., BUCKO, A., EICHENFIELD, L., JONES, T., CLARK, S., et al. « Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. », *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 57, p. 791 - 799.
12. VALACCHI, G., RIMBACH, G., SALIOU, C., WEBER, SU., PACKER, L. « Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF-kappaB activity and interleukin-1alpha gene expression in human keratinocytes. », *Toxicology.*, 2001; 165 (2-3), p. 225 - 34.

13. VERSCHOORE, M., LANGNER, A., WOLSKA, H., JABLONSKA, S., CZERNIELEWSKI, J., SCHAEFER, H., « Efficacy and safety of CD271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. », *Br J Dermatol.*, 1991; 124, p. 368 - 371.
14. VERSCHOORE M., BOUCLIER, M., CZERNIELEWSKI, J., HENSBY, C., « Topical retinoids; Their uses in dermatology. », *Dermatol Clin.*, 1993; 11, p. 107 - 115.
15. WEBSTER, G., « Mechanism-based treatment of acne vulgaris: the value of combination therapy. », *Drugs Dermatol.*, 2005; 4(3), p. 281 - 8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide  
(adapalène et peroxyde de benzoyle 0,1 %/2,5 % p/p)  
Gel topique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière section d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents concernant Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Utilisation de ce médicament :

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide est utilisé pour le traitement topique de l'acné légère à modérée (acné vulgaire) sur le visage, la poitrine et le dos, avec des comédons (follicules pileux obstrués - points noirs et points blancs) et des papules/pustules inflammatoires (p. ex., des boutons).

#### Mode d'action du médicament :

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide agit de deux façons. D'abord en débloquent les glandes sébacées bouchées et en empêchant la formation de bouchons. Ensuite, en détruisant les germes tels que *P. acnes*, bactérie présente dans l'acné, et en aidant à réduire l'inflammation. Votre acné devrait s'améliorer en 4 à 8 semaines et l'amélioration devrait s'accroître pendant que vous continuez d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

#### N'utilisez pas ce médicament :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous avez de l'eczéma ou si la peau du visage, de la poitrine ou du dos est très irritée (dermatite séborrhéique, p. ex.).
- Si vous êtes allergique aux ingrédients médicamenteux de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Ingrédients non médicamenteux importants »).

#### Ingrédients médicamenteux :

Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide contient deux ingrédients médicamenteux :

- l'adapalène 0,1 % p/p
- le peroxyde de benzoyle 2,5 % p/p

#### Ingrédients non médicamenteux importants :

Autres ingrédients de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide : copolymère d'acrylamide/acryloyldiméthyltaurate de sodium, docusate sodique, édétate disodique, glycérine, isohexadécane, poloxamère 124, polysorbate 80, propylène glycol, oléate de sorbitane et eau purifiée.

#### Forme posologique :

Le gel topique Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide est présenté en flacon de 70 g muni d'une pompe.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Évitez d'utiliser d'autres produits topiques potentiellement irritants, comme les savons ou les cosmétiques contenant des agents asséchants (p. ex., de l'alcool) ou d'autres irritants (astringents, épices, etc.).

Évitez une exposition excessive au soleil, y compris aux lampes solaires, car votre peau peut devenir plus sensible au produit. En cas de coup de soleil, laissez la peau guérir avant d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

N'appliquez pas Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide sur des coupures, des écorchures, de l'eczéma ou un coup de soleil.

AVANT d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. **Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.** Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous ne devez utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide qu'après avoir consulté votre médecin à propos des méthodes contraceptives.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire. Le produit ne doit pas être appliqué sur la poitrine, afin d'éviter tout contact avec l'enfant.
- Vous avez l'intention de vous exposer au soleil. Vous devriez au préalable utiliser un bon écran solaire (FPS 15 ou plus) conçu pour ne pas obstruer les pores (non comédogène) et porter des vêtements protecteurs.
- Vous utilisez d'autres médicaments antiacnéiques. Vous ne devez pas utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide avec d'autres médicaments contre l'acné à moins que votre médecin ne vous le prescrive.
- Vous êtes allergique au médicament, à un de ses ingrédients ou à un composant du contenant. Demandez conseil à votre médecin si vous êtes allergique à certains ingrédients ou composants du conditionnement, pour vous assurer que vous pouvez utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.
- Si vous développez une réaction allergique grave en prenant Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide, notamment une enflure de la bouche, de la gorge ou des extrémités, des difficultés respiratoires, des rougeurs ou des démangeaisons, cessez d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide et consultez un médecin.
- Vous suivez un traitement dépilatoire. N'utilisez pas de « cire » dépilatoire dans les zones où vous appliquerez Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide, car cela risque d'accroître la sensibilité de votre peau.

- Vous subissez ou avez récemment subi des interventions cutanées comme un traitement dépilatoire chimique, une exfoliation chimique, une dermabrasion ou un relissage cutané au laser. Laissez votre peau guérir avant d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

Si une irritation cutanée apparaît ou s'aggrave durant le traitement, cessez d'utiliser le produit et consultez votre médecin. Votre médecin pourrait vous recommander d'attendre que l'irritation disparaisse avant de poursuivre le traitement, mais seulement une fois tous les deux jours. Si vous tolérez ce traitement après quelques jours, reprenez le traitement avec une administration quotidienne.

Utilisez uniquement la quantité prescrite par votre médecin. L'application d'une quantité plus importante de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide ne le rendra pas plus efficace ni plus rapide.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un praticien des soins de santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

En cas d'ingestion accidentelle, en plus des instructions de l'encadré ci-dessus, demandez à votre médecin s'il conviendrait de faire un test de grossesse si vous êtes en âge de procréer.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, il n'est pas nécessaire de compenser l'oubli. Attendez le soir suivant et utilisez Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide comme d'habitude. Appliquez la même quantité que d'habitude. Ne dépassez pas la quantité recommandée.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Médicaments pouvant interagir avec Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide :**

Autres antiacnéiques ayant un effet asséchant sur la peau (produits contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique), qui peuvent accroître la rougeur, la sécheresse et la desquamation. Demandez à votre médecin si vous devez arrêter les autres antiacnéiques OU changez l'heure à laquelle vous les appliquez. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

Patients de 9 ans et plus : appliquez Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide une fois par jour, le soir, avant le coucher.

Avant d'utiliser Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide pour la première fois, actionnez la pompe 10 fois. Vous devrez peut-être répéter ce processus plusieurs fois avant que le gel commence à sortir du contenant.

Lavez-vous d'abord le visage avec un nettoyant doux et séchez-vous la peau en la tamponnant avec une serviette douce – ne frottez pas. Ensuite, appliquez une couche mince de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide sur les régions touchées par l'acné. En général, une application équivalant à la grosseur de quatre petits pois de gel devrait suffire pour couvrir tout le visage (p. ex., un pour le front, un pour le menton et deux pour les joues). **N'APPLIQUEZ PAS LE PRODUIT PAR ENDROITS** – couvrez toute la région touchée.

Lavez-vous les mains après avoir utilisé Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide.

Évitez tout contact de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide avec les yeux, les lèvres et les ailes du nez. Rincez-vous immédiatement les yeux à l'eau propre en cas de contact avec les yeux. Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide peut blanchir les cheveux et les tissus de couleur. Faites attention en appliquant Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide près des cheveux.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Ne vous découragez pas si l'application de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide s'accompagne de rougeur, de sécheresse de la peau, de démangeaisons, de sensations de brûlure ou d'une exfoliation au début de l'utilisation (2 à 4 semaines). Cela est dû à l'ajustement de votre peau à l'action de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide qui débouche les pores obstrués. Si ces problèmes subsistent ou s'aggravent, parlez-en à votre médecin. Il peut vous recommander d'utiliser un hydratant, de changer votre dose ou de réduire la fréquence d'application du médicament.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez l'utilisation et appelez votre médecin ou pharmacien
	Uniquement s'il est intense	Dans tous les cas	

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Parlez-en à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez l'utilisation et appelez
Peu commun	Peau très sèche, rouge et gonflée, démangeaisons, cloques ou coup de soleil			✓

*Il ne s'agit pas de la liste complète des effets secondaires. Si un effet inattendu se produit durant l'utilisation de Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez Sandoz Adapalene/Benzoyl peroxide à la température ambiante (15 °C à 25 °C). Le produit doit être utilisé dans les 6 mois suivant son ouverture. Toute portion inutilisée doit être jetée 6 mois après l'ouverture ou à la date de péremption (selon la première occurrence). Gardez le contenant hermétiquement fermé. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

**Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en:**

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca)

ou vous pouvez communiquer avec le promoteur, **Sandoz Canada Inc.** au 1-800-361-3062.

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :  
110 rue de Lauzon  
Boucherville (QC) Canada J4B 1E6

Ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Le présent dépliant a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 8 Août 2019