

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr**DIFFERIN**<sup>®</sup>

crème topique d'adapalène  
0,1 % p/p  
gel topique d'adapalène  
0,1 % p/p  
lotion topique d'adapalène  
0,1 % p/p

### Pr**DIFFERIN XP**<sup>®</sup>

gel topique d'adapalène  
0,3 % p/p

Traitement antiacnéique

GALDERMA CANADA INC.  
55 Commerce Valley Dr. W.  
4<sup>e</sup> étage  
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

N<sup>o</sup> de contrôle : 219933

Date de préparation :  
13 janvier 1995

Date de révision :  
5 décembre 2018

## 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 UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE .....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ESSAIS CLINIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
TOXICOLOGIE .....	20
RÉFÉRENCES .....	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>24</b>

## Pr**DIFFERIN**<sup>®</sup>

crème topique d'adapalène

0,1 % p/p

gel topique d'adapalène

0,1 % p/p

lotion topique d'adapalène

0,1 % p/p

## Pr**DIFFERIN XP**<sup>®</sup>

gel topique d'adapalène

0,3 % p/p

### **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 médicinaux cliniquement importants</b>
topique	crème, 0,1 % p/p	Aucun
	gel, 0,1 %, 0,3 % p/p	Aucun
	lotion 0,1 % p/p	Aucun
		<i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour une liste complète.</i>

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

La crème, le gel et la lotion topiques DIFFERIN (adapalène) et le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) sont indiqués pour :

- le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients âgés de 12 ans et plus.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

**Pédiatrie (< 12 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

**CONTRE-INDICATIONS**

Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit pour une liste complète.

Patients souffrant d'eczéma ou de dermatite séborrhéique.

Grossesse.

Femmes planifiant une grossesse.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Généralités**

Pour usage externe seulement. Éviter le contact avec les yeux, les lèvres, les angles du nez, les membranes muqueuses et les plaies ouvertes. Certains signes et symptômes cutanés, notamment un érythème, une sécheresse, une desquamation, une sensation de brûlure ou un prurit sont associés à des applications topiques de rétinoïdes et peuvent également survenir lors de l'utilisation de la crème, du gel ou de la lotion topique DIFFERIN (adapalène) et du gel topique DIFFERIN XP (adapalène). Ces effets liés au traitement surviennent généralement pendant les deux à quatre premières semaines du traitement et disparaissent dans la plupart des cas lorsque la peau s'adapte à une utilisation continue. Selon l'importance des effets secondaires, on peut indiquer au patient d'utiliser un hydratant, d'utiliser le médicament moins souvent, d'interrompre temporairement son application jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou de cesser son application de façon permanente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme avec tout rétinoïde, il faut éviter l'exposition excessive aux rayons du soleil, y compris les lampes solaires, pendant l'utilisation de la préparation, ou il faut employer un écran solaire efficace et des vêtements protecteurs sur les régions traitées quand on ne peut éviter l'exposition. Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent également être irritantes pour les patients sous traitement par l'adapalène. Comme avec d'autres rétinoïdes, il faut éviter l'utilisation de la « cire » pour l'épilation sur la peau traitée par l'adapalène.

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'autres produits topiques potentiellement irritants (savons et nettoyants abrasifs, savons et cosmétiques fortement asséchants et produits contenant une forte concentration d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime).

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 seulement. Les cosmétiques doivent être éliminés par un nettoyage en profondeur avant le traitement de la région.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Les rétinoïdes administrés par voie orale ont été associés à des anomalies congénitales. *L'adapalène topique est contre-indiqué 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).*

Dans de rares cas, des rapports ont indiqué des anomalies congénitales chez des bébés nés 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 de l'adapalène, chez des femmes enceintes. Une étude rétrospective sur des mères exposées à la trétinoïne topique pendant les trois premiers mois de la grossesse n'a révélé aucune augmentation de l'incidence des malformations congénitales. Si la patiente devient enceinte pendant l'utilisation de ces médicaments, le traitement doit être interrompu.

Il a été démontré que l'adapalène administré par voie orale à des doses  $\geq 25$  mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain [DMRH] basée sur des comparaisons en mg/m<sup>2</sup> pour le rat ou 65 fois la DMRH pour le lapin) était tératogène. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 5,0 mg/kg/jour d'adapalène (7,6 fois la DMRH). Des études de tératologie cutanée chez le rat et le lapin à des doses de 0,6 (0,03 %), 2,0 (0,1 %) et 6,0 (0,3 %) mg/kg/jour (17 fois la DMRH pour le rat ou 32 fois la DMRH pour le lapin) n'ont montré aucune tératogénicité. À raison de 2 mg/kg/jour (gel d'adapalène à 0,1 %), aucun événement indésirable n'a été observé chez le lapin et seulement une augmentation marginale de l'incidence de côtes lombaires supplémentaires a été observée chez le rat. Par contre, à raison de 6 mg/kg/jour (gel d'adapalène à 0,3 %), outre l'augmentation enregistrée du nombre de côtes du fœtus chez le rat et le lapin, d'autres anomalies du squelette ont également été relevées chez les deux espèces (voir TOXICOLOGIE). Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte.

**Allaitement :** On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. D'après des études pharmacologiques chez l'animal, l'adapalène est excrété dans le lait à des niveaux inférieurs aux niveaux plasmatiques. Comme un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence lorsque la crème, le gel ou la lotion topiques DIFFERIN ou le gel topique DIFFERIN XP sont administrés à une mère qui allaite. Pour

éviter l'exposition par contact du nourrisson, l'application de DIFFERIN et DIFFERIN XP sur la poitrine doit être évitée lors de l'utilisation pendant l'allaitement.

**Pédiatrie (12 à 16 ans) :** Aucun risque ou surveillance spécifique n'est associé à l'utilisation du produit chez des patients pédiatriques âgés de 12 à 16 ans. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

**Gériatrie (> 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables d'un médicament**

Les effets indésirables liés au traitement habituellement associés à l'utilisation de DIFFERIN et de DIFFERIN XP comprennent des réactions légères à modérées au lieu d'application, comme une irritation cutanée caractérisée par la desquamation, la sécheresse, l'érythème, une sensation de brûlure et de piqûre. DIFFERIN XP s'accompagne d'une incidence légèrement plus élevée de ce genre d'événements, comme on pourrait s'y attendre étant donné la concentration plus élevée d'adapalène. Ces réactions surviennent en général au tout début du traitement, et ont tendance à se dissiper au bout de 2 à 4 semaines de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Effets indésirables du médicament 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 dans les essais cliniques ne reflètent pas forcément 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 signalés dans les essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.*

#### **Crème topique ou gel topique DIFFERIN (adapalène) :**

Dans des essais cliniques avec la crème et le gel topiques DIFFERIN à 0,1 %, la plupart des réactions sont survenues dans les deux à quatre semaines après l'instauration du traitement et se sont généralement dissipées avec l'utilisation continue du produit ou un ajustement temporaire du schéma de traitement. Aucune allergie de contact à l'adapalène topique n'a été signalée pendant les essais cliniques. Jusqu'à présent, tous les effets indésirables de la crème ou du gel topiques DIFFERIN à 0,1 % ont été réversibles lors de l'arrêt du traitement.

#### **Lotion topique DIFFERIN :**

Dans deux essais cliniques de phase III, multicentriques, contrôlés par excipient et par ingrédient actif, des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'acné vulgaire ont été traités avec la lotion DIFFERIN ou son excipient une fois par jour pendant 12 semaines. Un total de 1068 patients ont

été exposés à la lotion DIFFERIN lors de ces essais. En général, la plupart des signes et symptômes d'irritation cutanée (érythème, desquamation, sécheresse et/ou sensation de brûlure/piqûre) étaient de sévérité légère ou modérée, et sont survenus essentiellement dans les deux premières semaines et ont diminué par la suite. La majorité des cas d'irritation locale ont été traités avec des hydratants.

Gel topique DIFFERIN XP (adapalène) :

Dans un essai clinique de phase III, multicentrique, contrôlé par placebo et par ingrédient actif, les signes et symptômes d'irritation cutanée locale étaient surveillés chez 258 patients adultes atteints d'acné qui utilisaient le gel topique DIFFERIN XP à 0,3 % une fois par jour pendant 12 semaines. Parmi les patients qui ont enregistré une irritation cutanée (érythème, desquamation, sécheresse et/ou sensation de brûlure/piqûre), la majorité des cas était de sévérité légère à modérée, et est survenue au cours de la première semaine de traitement et a diminué par la suite.

Dans une étude ouverte d'un an sur l'innocuité portant sur 551 patients atteints d'acné vulgaire qui utilisaient DIFFERIN XP, le profil des événements indésirables était semblable à celui observé dans l'étude contrôlée de 12 semaines. Le pourcentage de sujets qui ont enregistré une irritation cutanée (desquamation, érythème, sécheresse et/ou sensation de brûlure/piqûre) supérieure à celle observée au départ était le plus élevé après une semaine de traitement et il a diminué par la suite, continuant à baisser tout au long de la période de traitement d'un an.

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement<sup>a</sup> observés dans l'étude ouverte, et les études contrôlées par excipient et par ingrédient actif**

	<b>DIFFERIN XP gel d'adapalène à 0,3 % n = 1087 (%)</b>	<b>DIFFERIN gel d'adapalène à 0,1 % n = 1463 (%)</b>	<b>DIFFERIN crème d'adapalène à 0,1 % n = 311 (%)</b>	<b>DIFFERIN lotion d'adapalène à 0,1 % n = 1068 (%)</b>	<b>Excipient du gel n = 134 (%)</b>	<b>Excipient de la lotion n = 1073 (%)</b>
Nbre total (%) de sujets présentant un (des) effet(s) indésirable(s) lié(s) <sup>1</sup> au traitement	267 (24,6 %)	153 (10,5 %)	16 (5,1 %)	109 (10,2 %)	6 (4,5 %)	49 (4,6 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	263 (24,2 %)	164 (11,2 %)	17 (5,5 %)	109 (10,2 %)	6 (4,5 %)	48 (4,5 %)
Peau sèche	117 (10,8 %)	58 (4,0 %)	1 (0,3 %)	79 (7,4 %)	2 (1,5 %)	32 (3,0 %)
Erythème	27 (2,5 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	2 (0,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gêne cutanée	70 (6,4 %)	40 (2,7 %)	1 (0,3 %)	5 (0,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Desquamation	28 (2,6 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Prurit	18 (1,7 %)	13 (0,9 %)	0 (0 %)	5 (0,5 %)	0 (0 %)	5 (0,5 %)
Coup de soleil	21 (1,9 %)	13 (0,9 %)	3 (1,0 %)	2 (0,2 %)	2 (1,5 %)	1 (0,1 %)
Dermatite irritante	59 (5,4 %)	33 (2,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0,0 %)
Irritation cutanée	0 (0 %)	4 (0,4 %)	5 (1,6 %)	8 (0,7 %)	0 (0 %)	7 (0,7 %)

<sup>1</sup> Lié(s) au traitement = possiblement, probablement ou certainement lié(s) au traitement

<sup>2</sup> Les effets indésirables liés au traitement ne comprennent pas les événements indésirables locaux connus (tolérabilité locale) des rétinoïdes

La proportion de sujets présentant des événements indésirables était en général plus élevée pour le groupe DIFFERIN XP par rapport au groupe du gel d'adapalène à 0,1 %, comme on pouvait s'y attendre étant donné la concentration plus élevée. Presque tous les événements indésirables liés au traitement concernaient le système organique de la peau et des annexes cutanées, et la plupart étaient de sévérité légère à modérée.

Dans les essais cliniques contrôlés avec le gel ou la crème DIFFERIN à 0,1 %, l'irritation cutanée locale des patients atteints d'acné était surveillée. Parmi les patients qui ont enregistré couramment une irritation cutanée (érythème, desquamation, sécheresse, prurit et/ou sensation de brûlure/piqûre), la majorité des cas était de sévérité légère à modérée.



Dans un essai clinique contrôlé avec le gel DIFFERIN à 0,3 %, l'irritation cutanée locale chez les patients atteints d'acné était surveillée. Parmi les patients qui ont enregistré très couramment une irritation cutanée (érythème, desquamation, sécheresse, prurit et/ou sensation de brûlure/piqûre), la majorité des cas était de sévérité légère à modérée, est survenue au début du traitement et a diminué par la suite.

Dans les essais cliniques contrôlés avec la lotion DIFFERIN à 0,1 %, l'incidence de l'irritation cutanée locale chez les patients atteints d'acné était surveillée; les données sont fournies dans le tableau qui suit :

**Tableau 2 : Incidence d'irritation cutanée locale – Apparition de signes et symptômes avec la lotion d'adapalène dans RD.06.SPR.18113 et RD.06.SPR.18114 (combinées)**

Études combinées	Sévérité maximale au cours du traitement (n = 1057)			Fin du traitement (12 semaines) Sévérité (n = 950)		
	Légère	Modérée	Sévère	Légère	Modérée	Sévère
Irritation cutanée locale (irritation de la peau)						
Érythème	21,8 %	8,0 %	0,2 %	7,9 %	2,6 %	0,2 %
Desquamation	25,3 %	6,5 %	0,1 %	5,3 %	1,1 %	0
Sécheresse	36,1 %	7,3 %	0,3 %	7,6 %	2,0 %	0
Sensation de piqûre/brûlure	22,1 %	7,0 %	0,9 %	4,6 %	1,0 %	0,4 %

**Effets indésirables moins courants du médicament observés dans les essais cliniques (< 1 %)**

Les événements moins courants suivants ont été désignés comme liés (possiblement, probablement, certainement) au traitement avec DIFFERIN ET DIFFERIN XP, en prenant en considération tous les patients participant aux essais cliniques sur l'acné vulgaire :

**Peau et annexes cutanées :** Eczéma, dermatite de contact, dermatite atopique, œdème cutané, dermatite, acné, aggravation de la maladie traitée, urticaire, décoloration de la peau, séborrhée, herpès, éruption vésiculaire, œdème des paupières, sensation de brûlure/piqûre, pityriasis alba, éruption érythémateuse, exfoliation de la peau.

**Organisme entier :** Douleur, œdème facial.

**Sens :** Douleur oculaire, kératoconjonctivite.

**Résultats hématologiques et biologiques anormaux :** Aucune valeur anormale significative n'a été observée dans les études contrôlées à court terme ou dans l'étude sur l'innocuité à long terme.

## **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

**Peau et annexes cutanées :** dermatite allergique (dermatite de contact allergique), douleur cutanée, enflure de la peau

**Troubles oculaires :** irritation des paupières, érythème des paupières, prurit des paupières, enflure des paupières.

Les événements indésirables isolés (un rapport dans chaque cas) graves, imprévus suivants ont été désignés comme probablement/possiblement liés au traitement avec une formulation topique d'adapalène : œdème papillaire, hépatite/cholestase, convulsions, troubles chez le fœtus.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres médicaments susceptibles d'être utilisés par voie topique simultanément avec la crème, le gel ou la lotion topique DIFFERIN (adapalène) ou avec le gel topique DIFFERIN XP (adapalène). L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible et une interaction avec des médicaments administrés par voie générale est donc peu vraisemblable.

### **Interactions médicament-médicament**

Comme DIFFERIN et DIFFERIN XP sont susceptibles de provoquer une irritation locale, il est possible que l'application concomitante d'agents de nettoyage abrasifs, d'agents d'assèchement puissants ou de produits irritants aggrave les effets irritants. Il faut faire particulièrement attention lors de l'utilisation de préparations contenant du soufre, du résorcinol, ou de l'acide salicylique en association avec la crème, le gel ou la lotion topique DIFFERIN ou avec DIFFERIN XP. Si ces préparations ont été utilisées, il est conseillé de ne pas instaurer le traitement avec DIFFERIN avant que les effets de ces préparations ne se soient dissipés.

D'autres traitements cutanés contre l'acné (p. ex. solution topique d'érythromycine, solution topique de phosphate de clindamycine à 1 % ou produits de peroxyde de benzoyle en concentration allant jusqu'à 10 %) peuvent être utilisés le matin lorsque la crème, le gel ou la lotion topique DIFFERIN ou DIFFERIN XP sont appliqués le soir.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les interactions du médicament avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La crème, le gel ou la lotion topique DIFFERIN (adapalène) ou le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) doivent être appliqués sur les régions touchées du visage, de la poitrine et du dos une fois par jour, avant le coucher et après s'être lavé la peau. Une petite quantité doit être appliquée en couche mince, en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses. S'assurer que les régions touchées sont sèches avant l'application.

Les produits DIFFERIN ne doivent pas entrer en contact avec les yeux, la bouche, les angles du nez ou les muqueuses. Si le produit pénètre dans l'œil, laver immédiatement avec de l'eau chaude. Ce médicament ne doit pas être appliqué sur des coupures, des éraflures, une peau eczémateuse ou sur un coup de soleil.

On doit interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire locale grave. Le traitement peut être rétabli lorsque la réaction a disparu; la préparation doit alors être appliquée moins souvent au début. Les applications quotidiennes peuvent être reprises lorsque le patient peut tolérer le traitement.

Une amélioration clinique devrait être évidente après quatre à huit semaines de traitement et l'amélioration devrait se poursuivre avec une utilisation continue. L'innocuité cutanée du gel topique DIFFERIN a été établie pour une période de traitement de six mois. L'innocuité cutanée du gel topique DIFFERIN XP a été établie pour une période de traitement de 12 mois.

### **Dose oubliée**

La posologie doit continuer comme d'habitude le soir suivant et la quantité habituelle doit être appliquée.

## **SURDOSAGE**

La crème, le gel et la lotion topiques DIFFERIN (adapalène) et le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) sont destinés à l'application cutanée exclusivement. Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et une rougeur, une desquamation ou une gêne notables peuvent survenir.

La toxicité orale aiguë du gel topique d'adapalène à 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 consommation excessive de vitamine A par voie orale, y compris une tératogenèse chez les femmes en âge de procréer. Une épreuve de dépistage de la grossesse doit donc être réalisée dans ces cas chez les femmes en âge de procréer. En cas d'ingestion accidentelle du produit (sauf si la quantité ingérée par accident est petite), une méthode appropriée de lavage gastrique peut être envisagée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'adapalène est un composé chimiquement stable apparenté au rétinoïde. Des études sur son profil biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui représentent tous des caractéristiques importantes dans la pathologie de l'acné vulgaire. Au plan mécanique, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque mais, contrairement à la trétinoïne, il ne se lie pas à la protéine cytosolique réceptrice. Même si le mode d'action exact de l'adapalène est inconnu, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduit la formation des microcomédons.

### Pharmacodynamie

Des études cliniques 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 réactions chimiotactiques (directionnelles) et chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polymorphonucléaires humains dans des modèles *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipoxydation, en médiateurs inflammatoires. Ce profil indique que la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné est modifiée par l'adapalène. Des études cliniques indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire la composante inflammatoire de l'acné (papules et pustules).

### Pharmacocinétique

**Tableau 3 : Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques de l'adapalène chez des patients adultes atteints d'acné vulgaire après une application de gel à 0,3 %**

	$C_{\max}$	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-24\text{ h}}$	Clairance
<b>Moyenne des doses répétées</b>	$0,553 \pm 0,466$ ng/mL <sup>a</sup>	13 - 16 <sup>b</sup>	$8,94 \pm 8,99$ ng•h/mL <sup>c</sup>	Intervalle de 72 heures

<sup>a</sup> Tiré de 15/16 sujets

<sup>b</sup> Tiré de 7/16 sujets

<sup>c</sup> Tiré de 14/16 sujets

**Absorption :** L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible. Aucun niveau quantifiable de la substance mère n'a été retrouvé dans le plasma des patients après une application chronique de gel d'adapalène à 0,1 % lors d'études cliniques contrôlées (limite de la quantification = 0,25 ng/mL). Chez des patients adultes atteints d'acné vulgaire qui ont reçu des applications quotidiennes de gel à 0,3 % pendant 10 jours, l' $ASC_{(0-24\text{ h})}$  moyenne était de 8,94 ng•h/mL (ÉT : 8,99) et la  $C_{\max}$  moyenne était de 0,553 ng/mL (ÉT : 0,466) le jour 10. La  $C_{\max}$  allait de < 0,1 à 2 ng/mL et la valeur maximale de l' $ASC_{(0-24\text{ h})}$  obtenue s'élevait à 36,1 ng•h/mL. La demi-vie

terminale apparente allait de 13 à 16 heures, ce qui indique donc qu'un état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint avant le jour 10.

L'exposition systémique de l'adapalène à la suite d'une application topique de lotion d'adapalène à 0,1 % a été étudiée dans une étude clinique. Quatorze sujets adultes atteints d'acné sévère ont été traités avec 2 g de lotion d'adapalène une fois par jour pendant 30 jours sur approximativement 1000 cm<sup>2</sup> de peau atteinte d'acné. Des échantillons plasmatiques sériés ont été recueillis pendant 24 ou 72 heures après l'application les jours 1, 15 et 30. Toutes les concentrations plasmatiques pour 12 patients sur 14 étaient en dessous de la limite de la quantification (LQ = 0,1 ng/mL). Un patient avait un échantillon au-dessus de la LQ au jour 30 et l'autre patient avait quatre échantillons plasmatiques au-dessus de la LQ les jours 1 et 15, qui allaient de 0,102 à 0,131 ng/mL. En raison du nombre limité de points de données disponibles, une analyse pharmacocinétique n'a pas été entreprise.

**Distribution :** Les techniques classiques de liaison aux protéines plasmatiques n'étaient pas réalisables pour l'adapalène en raison des propriétés biochimiques de la molécule. Toutefois, une autre méthode a été adoptée pour mesurer le compartimentage du médicament entre le plasma ou les solutions protéiniques et les érythrocytes. Quand le <sup>3</sup>H-adapalène a été incubé avec du sang humain entier, 26 % s'est lié aux érythrocytes et la liaison totale de l'adapalène dans le sang était > 99 %. L'adapalène s'est lié essentiellement aux lipoprotéines et à l'albumine sérique humaine.

**Métabolisme :** Après une incubation de 24 heures avec des hépatocytes humains, plus de 90 % de l'adapalène a été métabolisé. Tant les métabolites que l'adapalène ont montré une possibilité de conjugaison – essentiellement par glucuronidation et sulfatation.

**Excrétion :** L'excrétion semble se faire principalement par la voie biliaire. La majeure partie d'une dose administrée de gel à 0,3 % a été excrétée 144 heures après l'administration et aucun médicament n'a été détecté au-delà du 6<sup>e</sup> jour suivant la dernière application. Dans des conditions maximisées, la substance médicamenteuse totale moyenne excrétée sous forme inchangée dans les fèces était de 0,07 % ± 0,06 % de la dose totale appliquée (fourchette, 0,02 % à 0,19 %).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La crème, le gel et la lotion topiques DIFFERIN (adapalène) et le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) doivent être conservés à température ambiante (15° à 30 °C). Conserver à l'abri du gel. Garder le contenant hermétiquement fermé. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**La crème topique DIFFERIN (adapalène) à 0,1 % p/p** se présente dans les formats suivants :

Tube métallo-plastique de 60 g

Chaque gramme de crème topique DIFFERIN contient 0,1 % d'adapalène p/p (1 mg) dans un excipient composé de carbomère 934P, de cyclométhicone, d'édétate disodique, de glycérine, de gluceth-20 sesquistéarate de méthyle, de sesquistéarate de méthylglucose, de méthylparabène, de phénoxyéthanol, de propylparabène, de squalane, de trolamine et d'eau purifiée.

**Le gel topique DIFFERIN (adapalène) à 0,1% p/p** se présente dans les formats suivants :

Tube métallo-plastique de 60 g

Chaque gramme de gel topique DIFFERIN contient 0,1 % d'adapalène p/p (1 mg) dans un excipient composé de carbomère 940, d'édétate disodique, de méthylparabène, de poloxamer 182, de propylèneglycol, d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et d'eau purifiée.

**La lotion topique DIFFERIN (adapalène) à 0,1 % p/p** se présente dans les formats suivants :

Flacon en PEHD de 60 mL avec pompe  
Flacon en PEHD de 120 mL avec pompe

Chaque gramme de lotion topique DIFFERIN contient 0,1 % d'adapalène p/p (1 mg) dans un excipient composé de carbomère 941, d'édétate disodique, de triglycérides à chaîne moyenne, de méthylparabène, de phénoxyéthanol, de poloxamer 124, de palmitostéarate de polyoxyle 6polyoxyle-32, de copolymère PPG-12 / SMDI, de propylèneglycol, de propylparabène, d'hydroxyde de sodium, d'alcool stéarylique et d'eau purifiée.

**Le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) à 0,3 % p/p** se présente dans les formats suivants :

Tube métallo-plastique de 60 g

Chaque gramme de gel topique DIFFERIN XP contient 0,3 % d'adapalène p/p (3 mg) dans un excipient composé d'homopolymère de carbomère (type C), d'édétate disodique, de méthylparabène, de poloxamer 124, de propylèneglycol, d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et d'eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

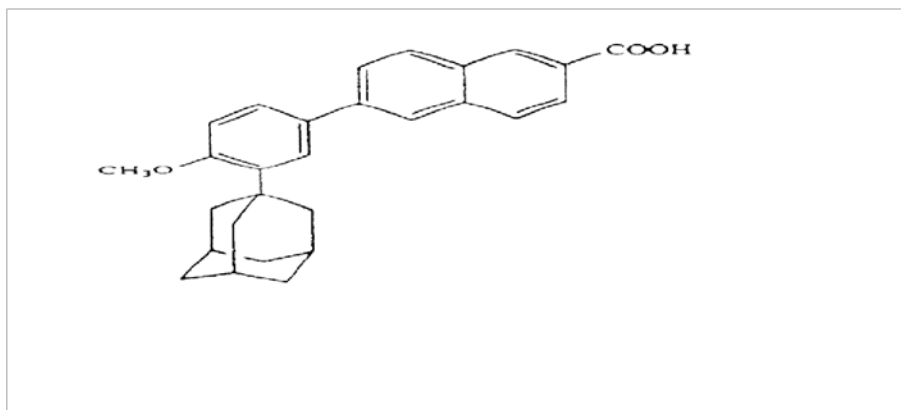
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : adapalène

Nom chimique : acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphthoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{28}H_{28}O_3$  ; 412,52

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'adapalène est une poudre blanche ou blanchâtre modérément soluble dans le tétrahydrofurane et pratiquement insoluble dans l'eau et l'éthanol (96 %).

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et organisation de l'étude

**Tableau 4 : Récapitulatif des données démographiques sur les patients participant à l'étude clinique nord-américaine de phase III contrôlée par ingrédient actif et par excipient dans l'acné vulgaire**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette) en années	Sexe % M/F
RD.06.SRE.18081	À double insu, en groupes parallèles, contrôlée (ingrédient actif et excipient)	gel d'adapalène à 0,3 % gel d'adapalène à 0,1 % excipient du gel Topique 12 semaines	(653) 258 261 134	18,2 (12 - 52)	49,5/50,5
RD.06.SPR.18113 et RD.06.SPR.18114	À double insu, en groupes parallèles, contrôlée (ingrédient actif et excipient)	lotion d'adapalène à 0,1 % excipient de la lotion Topique 12 semaines	1068 1073	19,3 (12 - 54) 19,0 (12 - 64)	45,4/54,6 47,6/52,4
9111-CD271C-EV	En groupes parallèles, randomisée, à double insu, contrôlée (ingrédient actif et excipient)	crème d'adapalène à 0,1 % excipient de la crème Topique 12 semaines	(350) 175 175	19 (12 - 31)	59/41

Les sujets de sexe masculin et féminin, âgés de 12 ans ou plus, étaient admissibles pour l'inclusion dans ces études cliniques contrôlées. Dans l'étude RD.06.SRE.18081, les sujets atteints d'acné vulgaire avec 20 à 50 lésions inflammatoires et 20 à 100 lésions non inflammatoires et sans nodule ni kyste étaient admissibles pour l'inclusion dans cette étude. Dans l'étude RD.06.SPR.18113 et l'étude RD.06.SPR.18114 avec la lotion d'adapalène à 0,1 %, les patients atteints de 20 à 50 lésions inflammatoires sur le visage et de 30 à 100 lésions non inflammatoires sur le visage, sans kyste et pas plus d'un nodule sur le visage étaient admissibles pour inclusion. Les sujets de l'étude RD.06.SPR.18113 et de l'étude RD.06.SPR.18114 ont également enregistré un score d'évaluation globale de l'investigateur de 3 (modéré) ou 4 (sévère) au départ.



**Tableau 5 : Récapitulatif des données démographiques sur les patients participant à l'étude clinique européenne de phase III contrôlée par ingrédient actif dans l'acné vulgaire**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette) en années	Sexe % M/F
RD.03.SRE.2673	À double insu, en groupes parallèles, contrôlée par ingrédient actif	gel d'adapalène à 0,3 % gel d'adapalène à 0,1 % Topique 12 semaines	(418) 208 210	19,1 (12 - 39)	40,0/60,0

Les sujets de sexe masculin et féminin, âgés de 12 ans ou plus, étaient admissibles pour l'inclusion dans cette étude clinique contrôlée. Dans l'étude RD.03.SRE.2673, les sujets atteints d'acné vulgaire avec 15 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 200 lésions non inflammatoires et un maximum de deux nodules / kystes étaient admissibles pour l'inclusion dans cette étude.

## Résultats de l'étude

**Tableau 6 : Résultats de l'étude nord-américaine RD.06.SRE.18081 dans l'acné vulgaire à la semaine 12 (observés)**

Critères d'efficacité primaires*	Gel d'adapalène à 0,3 % (n = 227)	Gel d'adapalène à 0,1 % (n = 237)	Excipient du gel (placebo) (n = 120)
Taux de succès [% de sujets avec la mention « Disparu » ou « presque disparu » sur l'évaluation globale de l'investigateur]	23,3 % [valeur p vs 0,1 % : 0,072] [valeur p vs excipient : 0,002]	16,97 %	10,0 %
Réduction moyenne du nombre de lésions (%)			
Total	- 55,60 [valeur p vs 0,1 % : 0,003] [valeur p vs excipient : < 0,001]	- 48,25	- 36,40
Inflammatoires	- 62,50 [valeur p vs 0,1 % : 0,099] [valeur p vs excipient : < 0,001]	- 57,80	- 47,25
Non inflammatoires	- 52,10 [valeur p vs 0,1 % : 0,003] [valeur p vs excipient : < 0,001]	- 43,45	- 29,35

\* Analyse CMH

**Table 7 : Résultats des études nord-américaines RD.06.SPR.18113 et RD.06.SPR.18114 (combinées) dans l'acné vulgaire à la semaine 12 (dernière observation à reporter, intention de traiter)**

Critères d'efficacité primaires	Lotion d'adapalène à 0,1 % (n = 1068)	Excipient de la lotion (n = 1073)	valeur p
Taux de succès [% de patients avec une évaluation globale de l'investigateur (ÉGI) à la semaine 12 au moins 2 échelons plus bas qu'au départ]	25,2 %	16,9 %	p < 0,001 <sup>a</sup>
Réduction moyenne absolue (en pourcentage) par rapport au départ du nombre de lésions :			
inflammatoires	13,7 (- 50,5 %)	10,4 (- 38,6 %)	p < 0,001 <sup>b</sup>
non inflammatoires	21,4 (- 46,4 %)	14,6 (- 33,0 %)	p < 0,001 <sup>b</sup>
Total	35,2 (- 48,0 %)	25,0 (- 35,0 %)	p < 0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par centre d'analyse

<sup>b</sup> ANCOVA (classé et non classé)

**Tableau 8 : Résultats de l'étude européenne RD.03.SRE.2673 dans l'acné vulgaire à la semaine 12 (observés)**

Critères d'efficacité primaires	Gel d'adapalène à 0,3 % (intention de traiter n = 208)	Gel d'adapalène à 0,1 % (intention de traiter n = 210)
Réduction moyenne du nombre de lésions (%)		
Total	- 67,1 %  [valeur p vs 0,1 % : 0,134]	- 61,4 %
Inflammatoires	- 65,4 %  [valeur p vs 0,1 % : 0,310]	- 64,0 %
Non inflammatoires	- 68,8 %  [valeur p vs 0,1 % : 0,145]	- 60,0 %

**Tableau 9 : Résultats de l'étude nord-américaine 9111-CD271C-EV dans l'acné vulgaire à la semaine 12 (observés)**

Critères d'efficacité primaires	Crème d'adapalène à 0,1 % (n = 162)	Excipient de la crème (n = 167)
Réduction moyenne du nombre de lésions (%)		
Total	- 32 %  [valeur p vs excipient : 0,0001]	- 15 %
Inflammatoires	- 15 %  [valeur p vs excipient : 0,2396]	- 5 %
Non inflammatoires	- 37 %  [valeur p vs 0,05 % : 0,0001]	- 15 %

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'adapalène est un composé chimiquement stable apparenté au rétinoïde. Des études sur son profil biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui représentent tous des caractéristiques importantes dans la pathologie de l'acné vulgaire. Au plan mécanique, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque mais, contrairement à la trétinoïne, il ne se lie pas à la protéine cytosolique réceptrice. Même si le mode d'action exact de l'adapalène est inconnu, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduit la formation des microcomédons. Des études cliniques 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 réactions chimiotactiques (directionnelles) et chimocinétiques (aléatoires) des leucocytes polymorphonucléaires humains dans des modèles *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipoxydation, en médiateurs inflammatoires. Ce profil indique que la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné est modifiée par l'adapalène. Des études cliniques indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire la composante inflammatoire de l'acné (papules et pustules).

### Pharmacologie humaine

#### Pharmacocinétique

## Essais *in vitro*

Des expériences *in vitro* sur la peau humaine ont montré que la peau est une barrière efficace à la pénétration d'adapalène. La quantité totale d'adapalène qui a pénétré dans la peau représentait  $1,54 \% \pm 0,22$  d'une dose limitée appliquée de lotion DIFFERIN à 0,1 %. Aucun niveau détectable d'adapalène n'a été observé dans le fluide récepteur. On a trouvé que la pénétration de la peau par l'adapalène de la lotion à 0,1 % *in vitro* était plus élevée qu'avec la crème DIFFERIN à 0,1 % ( $0,64 \% \pm 0,11$ ) mais plus faible qu'avec le gel DIFFERIN à 0,1 % ( $2,75 \% \pm 0,39$ )

## **Pharmacodynamie**

Une étude clinique menée chez des sujets sains a montré que l'excipient de la lotion d'adapalène et la lotion d'adapalène à 0,1 % avaient des indices de potentiel d'irritation cumulative moyenne calculée de 0,37 et 0,58 respectivement. Le témoin positif (laurylsulfate de sodium) et le témoin négatif (vaseline) avaient des indices de potentiel d'irritation cumulative moyenne calculée de 2,86 et 0,38 respectivement. Les scores des indices de potentiel d'irritation cumulative moyenne calculée de l'excipient de la lotion d'adapalène, de la lotion d'adapalène à 0,1 % et du témoin négatif sont indicatifs des produits étudiés ayant un profil d'irritation légère. Le score d'indice de potentiel d'irritation cumulative moyenne du témoin positif est indicatif d'un agent irritant cumulatif.

Une étude clinique supplémentaire menée chez des sujets sains a montré que la lotion d'adapalène à 0,1 % avait un indice de potentiel d'irritation cumulative moyenne calculée de 0,31, ce qui est indicatif d'un produit étudié ayant un profil d'irritation légère. De plus, la réactivité observée avec la lotion d'adapalène à 0,1 % n'a pas été considérée comme une preuve de sensibilisation induite par contact.

## **TOXICOLOGIE**

**Toxicologie aiguë et chronique :** La DL<sub>50</sub> orale aiguë de l'adapalène chez des rats SpragueDawley et des souris Charles River CD1 a été établie à plus de 5 000 mg/kg. La DL<sub>50</sub> aiguë du gel ou de la solution d'adapalène à 0,3 % a été établie à plus de 6 mg/kg chez des rats SpragueDawley (voie topique) et à plus de 30 mg/kg chez des souris Iffa Credo OF1 (voie orale), respectivement. Aucun effet pharmacotoxique n'a été observé lors de ces études.

Une administration par voie générale d'adapalène a provoqué un syndrome d'hypervitaminose A chez la souris, le rat et le chien. Chez le rat, cet effet est apparu après l'administration pendant quatre semaines de 5 mg/kg d'adapalène, l'agent étant consommé par voie orale dans l'alimentation. L'organe cible principal semble être l'os.

De légères diminutions des paramètres des globules rouges ont été observées chez toutes les espèces lorsque l'adapalène était administré par voie orale. Ces légères variations ont également été observées lors de certaines études topiques chez le rat et le lapin, et sont survenues principalement

avec la solution ou le gel aqueux d'adapalène à 0,3 %. Aucune transformation morphologique ou histopathologique n'a été observée dans la moelle osseuse lors de plusieurs études orales chez le rat et d'études topiques chez le rat et le lapin pendant des périodes allant jusqu'à six mois. Les chercheurs en ont conclu que ces transformations étaient périphériques plutôt que centrales. La dose provoquant ces transformations minimales correspond à 17 fois la DMRH du gel d'adapalène à 0,3 % basé sur des comparaisons mg/m<sup>2</sup> pour le rat et 32 fois la DMRH pour le lapin.

Des changements dans les paramètres biologiques (surtout des baisses de concentrations de protéines et d'albumine, et des élévations des concentrations de triglycérides et de l'activité des phosphatases alcalines spécifiques au foie) ont été observées chez l'animal quand l'adapalène était administré par voie cutanée (rat) ou par voie orale (rat et chien). Les effets étaient proportionnels à la dose, mais étaient réversibles dans les études portant sur le rétablissement.

Administré par voie topique en solution (lapin) ou en gel aqueux (lapin et souris), l'adapalène a provoqué une irritation légère ou modérée, selon la concentration et la durée, et la fréquence du traitement.

Après 26 semaines d'application cutanée quotidienne à des rats, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 % (6 mg/kg/jour), le gel d'adapalène était bien toléré. Les changements proportionnels à la dose observés comprenaient l'érythème, la desquamation et l'acanthose au point d'application, tous étant réversibles pendant une période de rétablissement de 8 semaines.

La lotion d'adapalène à 0,1 % à des doses jusqu'à 1,2 mg/kg/jour a été appliquée sur la peau de porcs miniatures dans une étude de toxicité dermique de 3 mois avec analyse toxicocinétique. La plupart des effets liés au traitement étaient de nature dermique locale, y compris érythème très léger avec œdème très léger ou léger à formation minimale d'escarres. Ces signes légers d'irritation cutanée ont disparu essentiellement dès la fin de la période de rétablissement d'un mois. Il n'y avait aucun signe de toxicité systémique. Aucun niveau plasmatique significatif de médicament n'a été observé le jour 1, et après 91 jours d'applications répétées, les niveaux plasmatiques ont été relevés chez certains des animaux dans le groupe à 0,2 mg/kg/jour et chez la plupart des animaux dans les groupes à 0,6 et 1,2 mg/kg/jour, bien que les niveaux étaient très variables. Les niveaux plasmatiques à l'état d'équilibre n'étaient probablement pas atteints chez tous les animaux au jour 91. La DSENO pour cette étude était considérée comme la dose élevée de 1,2 mg/kg/jour.

**Études de carcinogénicité :** Des études jusqu'au décès portant sur l'adapalène ont été réalisées chez la souris avec des doses topiques de 0,6 (0,03 %), 2 (0,1 %) et 6 (0,3 %) mg/kg/jour et chez le rat avec des doses orales de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg/jour. Aucun effet carcinogène n'a été établi. Par contre, une incidence élevée d'hématopoïèse extra-médullaire splénique a été observée chez des souris mâles traitées avec 6 mg/kg/jour (0,3 %) de gel d'adapalène en application topique. Une administration orale d'adapalène à des rats Sprague-Dawley, à une dose de 1,5 mg/kg/jour pendant deux ans, a provoqué une incidence accrue chez les mâles, par rapport aux sujets témoins, de

phœochromocytome bénin de la médullosurrénale. On considère que ces transformations néoplasiques n'ont aucune pertinence pour l'application topique de l'adapalène chez des humains dans des conditions cliniques.

Des études réalisées chez l'animal ont indiqué une augmentation du risque tumorigène lors de l'utilisation de médicaments apparentés (p. ex. trétinoïne), lorsque l'administration était associée à une exposition aux rayons ultraviolets (UV) du soleil ou à d'autres sources d'UV. Aucun travail visant à déterminer si l'adapalène pouvait accélérer les effets tumorigènes des rayons UV n'a été réalisé.

**Études de mutagénicité :** Lors d'une série d'épreuves *in vivo* et *in vitro*, l'adapalène n'a démontré aucune activité mutagène ou génotoxique.

**Études de reproduction et de tératologie :** L'adapalène administré par voie orale à des doses  $\geq 25$  mg/kg/jour peut induire des transformations structurelles importantes, notamment une fente palatine, des anomalies crâniennes, et un spina-bifida chez des fœtus de rats et de lapins. Des effets tératogènes analogues ont également été signalés avec d'autres rétinoïdes.

Lors des études topiques à des concentrations cliniques de 0,3 % (équivalent de 6 mg/kg/jour d'adapalène appliqué et correspondant à 17 fois la DMRH pour le rat ou 32 fois la DMRH pour le lapin), des augmentations de côtes surnuméraires chez le fœtus ont été enregistrées tant chez le rat que le lapin. Chez le rat, d'autres augmentations minimales ont également été relevées dans les anomalies du squelette, comme une petite fissure supplémentaire de l'os pariétal et un pelvis asymétrique. Chez le lapin, les anomalies du squelette comprenaient de petites fissures supplémentaires de l'os interpariétal, 27 vertèbres présacrées, une ossification incomplète de la tête des os longs des membres et des anomalies caudales.

Lors des études topiques à la concentration clinique de 0,1 % (équivalent de 2 mg/kg/jour d'adapalène appliqué), aucun effet indésirable n'a été observé chez le lapin et seulement une augmentation marginale de l'incidence de côtes lombaires surnuméraires rudimentaires a été observée chez le rat. Les doses utilisées lors des études topiques de tératologie correspondent à un écart d'environ 51 et 96 fois la DMRH d'adapalène à 0,1 % chez le rat et le lapin, respectivement.

Aucun effet de l'adapalène (doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour) n'a été constaté chez le rat en ce qui concerne le rendement reproducteur ou la fécondité des femelles ou des mâles F<sub>0</sub>. Une perte totale des portées a été observée chez 3 des 25 rates F<sub>0</sub> (12 %) recevant des doses orales de 15 mg/kg/jour; ces femelles avaient des tissus mammaires pâles et inactifs. Il n'y a en outre eu aucun effet décelable sur la croissance, le développement et la fonction reproductive ultérieure de la progéniture F<sub>1</sub>.

## RÉFÉRENCES

1. Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacol* 1993;6(suppl 1):61-69.
2. Griffiths CEM, Elder JT, Bernard BA, Rossio P, Cromie MA, Finkel LJ, Shroot B, Voorhees JJ. 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;101:325-328.
3. Hensby CN, Cavey D, Bouclier M, Chatelus A, Algate D, Eustache J, Shroot B. The *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of CD271, a new retinoid-like modulator of cellular differentiation. *Pharmacol Skin* 1989;3:160-162.
4. Jamouille 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;3:198-200.
5. 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;124:368-371.
6. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids; Their uses in dermatology. *Dermatol Clin* 1993;11:107-115.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrDIFFERIN®

crème topique d'adapalène

0,1 % p/p

gel topique d'adapalène

0,1 % p/p

lotion topique d'adapalène

0,1 % p/p

### PrDIFFERIN XP®

gel topique d'adapalène

0,3 % p/p

Ce feuillet constitue la partie III de la « Monographie du produit » en trois parties publiée lorsque la vente des produits DIFFERIN et DIFFERIN XP a été approuvée au Canada et il est spécialement conçu pour les consommateurs. Ce feuillet sommaire ne renferme pas toute l'information sur les produits DIFFERIN et DIFFERIN XP. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

### Ce médicament est utilisé pour :

- le traitement de l'acné chez les patients âgés de 12 ans et plus.

### Son action :

On croit que les produits DIFFERIN et DIFFERIN XP agissent en modifiant l'action des cellules de la peau pour produire moins de boutons.

### N'utilisez pas ce médicament :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous êtes allergique à l'adapalène ou à tout autre ingrédient du médicament (voir la rubrique **Ingrédients non médicinaux importants** ci-dessous) ou composant d'emballage. Consultez votre médecin si vous savez que vous êtes allergique à certains ingrédients ou composants d'emballage, afin de vous assurer de pouvoir prendre DIFFERIN ou DIFFERIN XP.
- Si vous faites de l'eczéma ou si votre peau est très irritée (notamment en raison d'une dermatite séborrhéique).

### Ingrédient médicinal :

Adapalène

### Ingrédients non médicinaux :

#### Crème DIFFERIN à 0,1 % p/p :

Carbomère 934P, cyclométhicone, édétate disodique, glycérine, gluceth-20 sesquitéarate de méthyle, sesquitéarate de méthylglucose, méthylparabène, phénoxyéthanol, propylparabène, squalane, trolamine et eau purifiée.

#### Gel DIFFERIN à 0,1 % p/p :

Carbomère 940, édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 182, propylène glycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau purifiée.

#### Lotion DIFFERIN à 0,1 % p/p :

Carbomère 941, édétate disodique, triglycérides à chaîne moyenne, méthylparabène, phénoxyéthanol, poloxamer 124, palmitostéarate de polyoxyle 6-polyoxyle-32, copolymère PPG-12 / SMDI, propylène glycol, propylparabène, hydroxyde de sodium, alcool stéarylique et eau purifiée.

#### Gel DIFFERIN XP à 0,3 % p/p :

Homopolymère de carbomère (type C), édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 124, propylène glycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau purifiée.

*Liste complète des ingrédients non médicinaux dans la partie I de la monographie du produit.*

### Formes du médicament :

Crème DIFFERIN à 0,1 % p/p en tube de 60 g

Gel DIFFERIN à 0,1 % p/p en tube de 60 g

Lotion DIFFERIN à 0,1 % p/p en flacon de 60 mL et 120 mL avec pompe\*.

Gel DIFFERIN XP à 0,3 % en tube de 60 g

*\* À l'heure actuelle, la lotion DIFFERIN n'est pas commercialisée au Canada.*

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devriez cesser l'emploi du médicament DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Si vous êtes une femme en âge de procréer, utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP uniquement après avoir consulté votre médecin au sujet de la contraception.**

AVANT d'utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP, consultez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne sait pas encore si ce médicament peut se transmettre dans le lait maternel. Pour éviter l'exposition par contact du nourrisson, n'appliquez pas DIFFERIN ou DIFFERIN XP sur la poitrine lors de l'utilisation pendant l'allaitement.
- Si vous prenez tout autre médicament contre l'acné. DIFFERIN et DIFFERIN XP ne doivent pas être utilisés avec un autre médicament contre l'acné, à moins d'une recommandation de votre médecin.
- Si vous prenez tout autre médicament (avec ou sans ordonnance) ou remède naturel.



Plusieurs des médicaments utilisés pour traiter l'acné peuvent rendre la personne plus vulnérable aux coups de soleil. Il faut donc éviter de trop s'exposer au soleil, ou à une lampe solaire, lorsque l'on utilise DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Si l'exposition au soleil est inévitable, utilisez un bon écran solaire (FPS de 15 ou plus) conçu pour ne pas boucher les pores (non comédogène) et portez des vêtements de protection sur les régions traitées.

N'utilisez pas de cire épilatoire près de la région où vous avez appliqué DIFFERIN ou DIFFERIN XP, car ceci pourrait augmenter la sensibilité de votre peau.

Évitez les crèmes ou produits de maquillage gras, les produits qui peuvent dessécher ou desquamer la peau ou causer une irritation comme les savons ou nettoyants abrasifs, les astringents, l'alcool ou les produits contenant des épices ou de la lime. Ces produits pourraient aggraver votre acné.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interaction entre médicaments

Puisque le médicament DIFFERIN ou DIFFERIN XP peut causer une irritation localisée, il se peut que l'emploi de ce médicament simultanément avec des produits nettoyants abrasifs, des agents asséchants puissants ou des produits irritants, ait pour effet d'augmenter l'irritation. Vous devrez faire très attention si vous utilisez des préparations renfermant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique, avec DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Si vous avez déjà utilisé ces préparations, attendez que les effets de ces préparations se soient dissipés avant de commencer le traitement avec DIFFERIN.

Sur l'avis de votre médecin, si vous utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP le soir, il se peut que vous puissiez utiliser le matin un autre traitement topique contre l'acné (ex. : solution topique d'érythromycine, solution topique de phosphate de clindamycine à 1 % ou produits de peroxyde de benzoyle en concentrations allant jusqu'à 10 %).

### Interaction entre médicaments et produits naturels

L'interaction entre ces médicaments et les produits naturels n'a pas été établie.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie normale :

Utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP une fois par jour au coucher. Lavez d'abord votre visage avec un nettoyant doux et épongez-le avec une serviette douce – ne frottez pas votre visage. Appliquez ensuite une mince couche de DIFFERIN ou DIFFERIN XP sur les régions atteintes d'acné. Habituellement, une application équivalant à la grosseur de quatre petits pois de crème ou de gel DIFFERIN ou de DIFFERIN XP devrait suffire pour couvrir tout le visage. Pour la lotion DIFFERIN, faites une application équivalente à la grosseur d'une pièce de cinq cents (3 - 4 activations de la pompe) pour couvrir

tout votre visage. N'APPLIQUEZ PAS LE PRODUIT PAR ENDROITS – couvrez toute la région touchée.

Éloignez le produit DIFFERIN ou DIFFERIN XP des yeux, des lèvres, des coins du nez et des muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincez les immédiatement à l'eau chaude propre. N'appliquez pas ce médicament sur une coupure, une éraflure, une région eczémateuse (éruption cutanée rougeâtre avec démangeaison) ni sur une peau brûlée par le soleil.

Utilisez uniquement la quantité recommandée par votre médecin. Le fait de dépasser cette quantité ne fera pas agir DIFFERIN OU DIFFERIN XP plus efficacement ni plus rapidement.

Vous devriez constater une amélioration en 4 à 8 semaines et cette amélioration devrait augmenter avec l'emploi soutenu de DIFFERIN ou DIFFERIN XP.

### Surdose :

Le médicament DIFFERIN ou DIFFERIN XP est conçu pour être appliqué en une mince couche uniquement aux endroits où la peau est atteinte d'acné. Si vous appliquez trop de médicament, vous n'obtiendrez pas de meilleurs résultats ni plus rapides. De fait, une surdose peut causer une rougeur ou une desquamation accrue qui pourrait provoquer une sensation de brûlure ou de chaleur excessive sur la peau.

Un tube de DIFFERIN XP de 60 g renferme un total de 180 mg d'adapalène. Même si une personne consomme un tube complet de DIFFERIN ou DIFFERIN XP, il ne renferme pas suffisamment d'ingrédient actif pour causer une toxicité grave. Toutefois, dans un tel cas, il vaudrait mieux communiquer avec le centre antipoison de votre région et si vous êtes une femme en âge de procréer, effectuez un test de grossesse.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée:

Si vous omettez une dose, nul besoin de la reprendre. Attendez au lendemain soir et appliquez DIFFERIN ou DIFFERIN XP comme d'habitude, en respectant la même quantité, sans en appliquer davantage.

## QUE FAIRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

Ne vous découragez pas si DIFFERIN ou DIFFERIN XP cause de la rougeur, une sensation de brûlure sur la peau ou de la desquamation lorsque vous commencerez le traitement (2 à 4 semaines). Ceci se produit lorsque votre peau s'ajuste à l'action de DIFFERIN ou DIFFERIN XP alors qu'il débouche les pores. Si ces problèmes continuent de se produire ou s'ils s'aggravent, parlez-en à votre médecin qui vous suggérera d'utiliser un hydratant ou qui vous recommandera peut-être de modifier votre dose ou sa

fréquence. DIFFERIN ou DIFFERIN XP peut également favoriser l'irritation de la peau, la peau sèche, la gêne cutanée, la douleur cutanée, l'enflure de la peau, les démangeaisons, l'acné et la dermatite de contact ou allergique, ou vous rendre plus vulnérable aux coups de soleil.

Si DIFFERIN ou DIFFERIN XP entre en contact avec l'oeil, rincez-le rapidement avec beaucoup d'eau. Le contact avec l'oeil peut provoquer une enflure, une conjonctivite et une irritation de l'oeil. Si l'irritation persiste, consultez votre médecin. DIFFERIN ou DIFFERIN XP peut favoriser l'irritation des paupières, les démangeaisons, la rougeur ou l'enflure.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez l'emploi et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Peu commun	La peau devient très sèche, rougeâtre, enflée ou cloquée			✓

*Ceci ne constitue pas la liste complète des effets secondaires. Si un effet inattendu se produit durant l'emploi de DIFFERIN ou DIFFERIN XP, consultez votre médecin ou pharmacien.*

#### CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Le médicament DIFFERIN ou DIFFERIN XP doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C). Protéger du gel. Garder hors de la portée des enfants.

#### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (sans frais) en composant le 1 866 234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (sans frais) au 1 866 678-6789, ou
  - par la poste à l'adresse :

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives pour la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Galderma Canada Inc., au 1 800 467-2081 ou en visitant notre site web à [www.galderma.ca](http://www.galderma.ca).

Galderma Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 5 décembre 2018