

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**DIFFERIN**[®]

crème topique d'adapalène
0,1 %
gel topique d'adapalène
0,1 %

Pr**DIFFERIN**[®] **XP**^{MC}

Gel topique d'adapalène
0,3 %

Traitement antiacnéique

GALDERMA CANADA INC.
105 Commerce Valley Dr. W.
Suite 300
Thornhill, Ontario L3T 7W3
N° de contrôle : 096223

Date de préparation :
13 janvier 1995

Date de révision :
19 décembre 2005

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES.....	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	21

Pr DIFFERIN®
crème topique d'adapalène
0,1 %
gel topique d'adapalène
0,1 %

Pr DIFFERIN® XPMC
gel topique d'adapalène
0,3 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
topique	crème, 0,1 %	Aucun
	gel, 0,1 %, 0,3 %	Aucun
		<i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour une liste complète.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

- le traitement de l'acné vulgaire

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.

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 ou du gel topiques 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 le médicament moins souvent ou d'interrompre temporairement son application jusqu'à ce que les symptômes disparaissent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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.

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Grossesse : *Il est recommandé que l'adapalène topique ne soit pas utilisé par les femmes enceintes. L'adapalène topique ne doit être utilisé par les femmes en âge de procréer qu'après avoir consulté un professionnel de la santé à propos des méthodes contraceptives.*

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.

Il a été démontré que l'adapalène administré par voie orale à des doses ≥ 25 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain [DMRH] basée sur des comparaisons en mg/m² 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 ou le gel topiques DIFFERIN ou le gel topique DIFFERIN XP sont administrés à une mère qui allaite.

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 piquûre. 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.

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, 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 : Événements indésirables liés au traitement observés dans l'étude ouverte, et les études contrôlées par excipient et par ingrédient actif

	DIFFERIN XP gel d'adapalène à 0,3 % n = 1087 (%)	DIFFERIN gel d'adapalène à 0,1 % n = 1463 (%)	DIFFERIN crème d'adapalène à 0,1 % n = 311 (%)	Excipient du gel n = 134 (%)
Nbre total (%) de sujets présentant un (des) événement(s) indésirable(s) lié(s) au traitement ¹	267 (24,6 %)	153 (10,5 %)	16 (5,1 %)	6 (4,5 %)
Peau et annexes cutanées	263 (24,2 %)	164 (11,2 %)	17 (5,5 %)	6 (4,5 %)
Peau sèche	117 (10,8 %)	58 (4,0 %)	1 (0,3 %)	2 (1,5 %)
Érythème	27 (2,5 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gêne cutanée	70 (6,4 %)	40 (2,7 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)

Desquamation	28 (2,6 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Prurit	18 (1,7 %)	13 (0,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Coup de soleil	21 (1,9 %)	13 (0,9 %)	3 (1,0 %)	2 (1,5 %)
Dermatite irritante	59 (5,4 %)	33 (2,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Irritation cutanée	0 (0 %)	4 (0,4 %)	5 (1,6 %)	0 (0 %)

¹ Lié(s) au traitement = possiblement, probablement ou certainement lié(s) au traitement

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.

Effets indésirables moins courants 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.

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

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 ou le gel topiques 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 ou le gel topiques 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 ou le gel topiques 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 et le gel topiques DIFFERIN (adapalène) ou le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) doivent être appliqués sur les régions affectées 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. 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 et le gel 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, une méthode appropriée de lavage gastrique peut être envisagée.

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 2 : 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)	$ASC_{0-24 h}$	Clairance
Moyenne des doses répétées	$0,553 \pm 0,466$ ng/mL ^a	13 - 16 ^b	$8,94 \pm 8,99$ ng•h/mL ^c	Intervalle de 72 heures

^a Tiré de 15/16 sujets

^b Tiré de 7/16 sujets

^c 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' $ASC_{(0-24 h)}$ 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' $ASC_{(0-24 h)}$ 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.

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 ³H-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^e 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 et le gel 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 % se présente dans les formats suivants :

Tube métal-plastique de 60 g

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

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

Tube métal-plastique de 60 g

Chaque gramme de gel topique DIFFERIN contient 0,1 % d'adapalène (1 mg) dans un excipient composé de carbomère 940, d'édétate disodique, de méthyleparabène, de poloxamer 182, de

propylèneglycol, d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et d'eau purifiée.

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

Tube métallo-plastique de 60 g

Chaque gramme de gel topique DIFFERIN XP contient 0,3 % d'adapalène (3 mg) dans un excipient composé de carbomère 940, d'édétate disodique, de méthyleparabène, 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

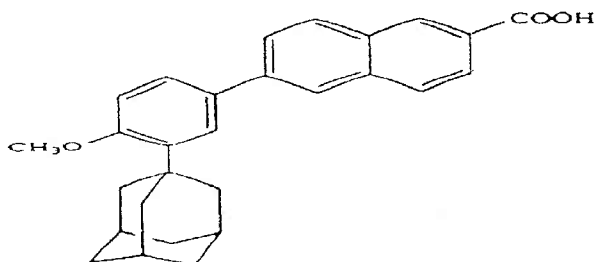
Substance médicamenteuse

Nom propre : adapalène

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

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 soluble dans le tétrahydrofurane, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et organisation de l'étude

Tableau 3 : 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
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.

Tableau 4 : 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 5 : 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

Tableau 6 : 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 % (sujets retenus au départ n = 208)	Gel d'adapalène à 0,1 % (sujets retenus au départ 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 7 : 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 chimiostatiques (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).

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë et chronique : La DL₅₀ orale aiguë de l'adapalène chez des rats Sprague-Dawley et des souris Charles River CD1 a été établie à plus de 5 000 mg/kg. La DL₅₀ aiguë du gel ou de la solution d'adapalène à 0,3 % a été établie à plus de 6 mg/kg chez des rats Sprague-

Dawley (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/m² 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.

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 F₀. Une perte totale des portées a été observée chez 3 des 25 rates F₀ (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 F₁.

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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

SECTION III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

Pr **DIFFERIN**[®]
Crème topique d'adapalène
0,1 %
Gel topique d'adapalène
0,1 %

Pr **DIFFERIN**[®] XP^{MC}
Gel topique d'adapalène
0,3 %

Ce feuillet constitue la section III de la « Monographie du produit » à trois sections 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, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

CONCERNANT CE MÉDICAMENT

Ce médicament est utilisé pour :

- le traitement de l'acné

Son action :

Les produits DIFFERIN et DIFFERIN XP agissent en débouchant les glandes sébacées bloquées et en prévenant la formation de tels bouchons.

N'utilisez pas ce médicament :

- 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 (en raison d'une dermatite séborrhéique).

Ingrédient médicinal :

Adapalène

Ingrédients non médicinaux importants :

Crème DIFFERIN 0,1 % :

Édétate disodique, glycérine, méthylparaben, propylparaben, squalane, trolamine

Gel DIFFERIN 0,1 %, Gel DIFFERIN XP 0,3 % :

Édétate disodique, méthylparaben, propylène glycol

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

Formes du médicament :

Crème DIFFERIN 0,1 % en tube de 60 g

Gel DIFFERIN 0,1 % en tube de 60 g

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous êtes enceinte, 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.
- 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 et tout produit renfermant de l'alcool, car ils pourraient aggraver votre acné.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

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 la crème ou le gel topique 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 au DIFFERIN.

Sur l'avis de votre médecin, si vous utilisez le gel ou la crème topique 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 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 devrait suffire pour couvrir tout le visage. N'APPLIQUEZ PAS LE PRODUIT PAR ENDROITS – couvrez toute la région affectée.

Éloignez le produit DIFFERIN ou DIFFERIN XP des yeux, des lèvres et des coins du nez. En cas de contact avec les yeux, rincez-les immédiatement à l'eau propre. N'appliquez pas ce médicament sur une coupure, une lésion, 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 le médicament 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 une trop forte dose du 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 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 contacter le centre anti-poison de votre région et si vous êtes une femme en âge de procréer, effectuez un test de grossesse.

Dose omise :

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.

EFFETS SECONDAIRES ET QUOI FAIRE

Ne vous découragez pas si DIFFERIN ou DIFFERIN XP cause de la rougeur, une sensation de brûlure ou de l'esquamation lorsque vous commencerez le traitement (2 à 4 semaines). Ceci se produit lorsque votre peau s'ajuste à l'action du 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 recommandera peut-être de modifier votre dose ou sa fréquence. DIFFERIN ou DIFFERIN XP peut également irriter ou dessécher votre peau ou vous rendre plus vulnérable aux coups de soleil.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES – LEUR FRÉQUENCE ET QUOI FAIRE

Symptôme / Effet		Parlez-en à votre médecin ou pharmacien		Cessez l'emploi et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si grave	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.

EFFETS SECONDAIRES SUSPECTS SIGNALÉS

Pour surveiller la sûreté des médicaments, Santé Canada recueille l'information sur leurs effets secondaires graves et imprévus. Si vous croyez faire une réaction grave ou imprévue à ce médicament, vous pouvez en aviser Santé Canada comme suit :

par téléphone sans frais : 866-234-2345
par télécopieur sans frais : 866-678-6789
par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

par la poste :
National AR Centre
Marketed Health Products Safety and Effectiveness
Information Division
Marketed Health Products Directorate
Tunney's Pasture, AL 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

REMARQUE : Avant de contacter Santé Canada, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien.

POUR PLUS D'INFORMATION

Vous pouvez vous procurer ce document, ainsi que la monographie du produit, qui ont été préparés par des professionnels de la santé, en vous adressant au commanditaire, Galderma Canada Inc., au 1-800-467-2081.

Ce feuillet a été préparé par Galderma Canada Inc.
Dernière révision : le 19 décembre 2005