

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **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

Traitement antiacnéique

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

Date de l'autorisation initiale :  
13 janvier 1995

Date de révision :  
28 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250710

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

|   |         |
|---|---------|
| 1 Indication, 1.1 Enfants (< 12 ans)  | 2021-09 |
| 1 Indication, 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)  | 2021-09 |
| 5 Surdosage   | 2021-09 |
| 7 Mises en garde et précautions, Reproduction : Potentiel chez la femme et chez l'homme | 2021-09 |
| 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes                                 | 2021-09 |

## TABLE DES MATIÈRES

|   |          |
|---|----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE</b> .....                              | <b>2</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....                              | <b>4</b> |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b> |
| 1.1 Enfants (< 12 ans) .....  | 4        |
| 1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....   | 4        |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....  | <b>4</b> |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....  | 4        |
| 4.5 Dose oubliée .....  | 5        |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....  | <b>5</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> ...                             | <b>6</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....  | <b>7</b> |
| 7.1 Populations particulières .....   | 8        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....   | 8        |
| 7.1.2 Allaitement.....  | 8        |
| 7.1.3 Enfants (< 12 ans) .....  | 8        |
| 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....   | 8        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....  | <b>9</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament .....  | 9        |
| 8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques .....                                | 9        |
| 8.2.1 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques – Enfants (de 12 à 18 ans).....    | 11       |
| 8.3 Effets indésirables moins courants du médicament observés dans les essais cliniques (< 1 %) ..... | 12       |
| 8.3.1 Effets indésirables moins courants du médicament observés dans les essais                       |          |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
|           | cliniques – Enfants (de 12 à 18 ans) .....                                    | 12        |
| 8.5       | Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance ..... | 12        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>                                      | <b>13</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses .....                                 | 13        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament.....                                       | 13        |
| 9.6       | Interactions médicament-herbe médicinale .....                                | 13        |
| 9.7       | Effets du médicament sur les essais de laboratoire .....                      | 13        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>   | <b>14</b> |
| 10.1      | Mode d'action .....   | 14        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....   | 14        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....   | 14        |
| <b>11</b> | <b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>                            | <b>15</b> |
| <b>12</b> | <b>INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....</b>                            | <b>15</b> |
|           | <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                         | <b>16</b> |
| <b>13</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>                                    | <b>16</b> |
| <b>14</b> | <b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>  | <b>17</b> |
| 14.1      | Études sur l'efficacité et l'innocuité .....                                  | 17        |
| 14.2      | Résultats de l'étude .....  | 18        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>  | <b>20</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>               | <b>24</b> |

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

### 1 INDICATIONS

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

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

#### 1.1 Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DIFFERIN et DIFFERIN XP chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 12 ans.

#### 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DIFFERIN et DIFFERIN XP chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les adultes de plus de 65 ans.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout composant de la préparation ou du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Patients atteints d'eczéma ou de dermatite séborrhéique
- Grossesse
- Femmes planifiant une grossesse

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La crème, le gel et la lotion topiques DIFFERIN (adapalène) ou le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) doivent être appliqués sur les zones touchées du visage, de la poitrine et du dos une fois par jour au coucher, après la douche/le bain. 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

tiède. Ce médicament ne doit pas être appliqué sur des coupures, des éraflures, une peau eczémateuse ou sur un coup de soleil.

Interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire locale grave. Reprendre le traitement lorsque la réaction s'est dissipée; le médicament doit alors être appliqué moins souvent au début. Les applications quotidiennes peuvent être reprises quand on juge que 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.

#### **4.5 Dose oubliée**

Le schéma posologique doit être poursuivi comme d'habitude le soir suivant, et la quantité habituelle doit être appliquée.

### **5 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 il peut en résulter une rougeur, une desquamation ou un inconfort marqués.

L'ingestion accidentelle d'adapalène par voie orale peut provoquer les mêmes effets indésirables que ceux associés à une prise excessive de vitamine A par voie orale, y compris la 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 de surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|---|

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / teneur / composition | Ingrédients non médicamenteux  |
|-----------------------|--|--|
| topique               | crème 0,1 % p/p (1 mg)                   | Carbomère 934P, cyclométhicone, édétate disodique, glycérine, gluceth-20 sesquistéarate de méthyle, sesquistéarate de méthylglucose, méthylparabène, phénoxyéthanol, propylparabène, squalane, trolamine et eau purifiée   |
|                       | gel 0,1 % p/p (1 mg)                     | Carbomère 940, édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 182, propylèneglycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau purifiée   |
|                       | lotion 0,1 % p/p (1 mg)                  | Carbomère 941, édétate disodique, triglycérides à chaîne moyenne, méthylparabène, phénoxyéthanol, poloxamère 124, polyoxyl-6-polyoxyl-32-palmitostéarate, copolymère PPG-12/SMDI, propylèneglycol, propylparabène, hydroxyde de sodium, alcool stéarylique et eau purifiée |
|                       | gel 0,3 % p/p (3 mg)                     | Homopolymère de carbomère (type C), édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 124, propylèneglycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau purifiée  |

La **crème topique DIFFERIN (adapalène), 0,1 % p/p** est offerte dans les formats suivants :

Tube métal-plastique de 60 g

Le **gel topique DIFFERIN (adapalène), 0,1 % p/p** est offert dans les formats suivants :

Tube métal-plastique de 60 g

La **lotion topique DIFFERIN (adapalène), 0,1 % p/p** est offerte dans les formats suivants :

Flacon en PEHD de 60 ml avec pompe

Flacon en PEHD de 120 ml avec pompe

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

Tube métal-plastique de 60 g

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Pour usage externe seulement. Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres, les sillons du nez, les 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 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 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 la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme pour tous les rétinoïdes, il faut éviter l'exposition excessive au soleil, lampes solaires comprises, pendant l'utilisation du médicament. On recommande d'utiliser un écran solaire efficace et de couvrir d'un vêtement protecteur convenable les régions traitées si on ne peut éviter l'exposition au soleil. 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.

### Cancérogénèse et mutagenèse

Voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

### Reproduction : Potentiel chez la femme et chez l'homme

- **Risque tératogène (effet de classe)**

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) (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).*

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

DIFFERIN et DIFFERIN XP sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (voir la section **2 CONTRE-INDICATIONS**).

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

Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Selon des études pharmacologiques chez l'animal, il semble que l'adapalène passe dans le lait à une concentration inférieure à la concentration plasmatique. 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.

### **7.1.3 Enfants (< 12 ans)**

Aucun suivi particulier ou danger n'est associé à l'utilisation du produit chez les enfants âgés de 12 à 16 ans. L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

### **7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)**

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables du 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 entraîne 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 deux à quatre semaines de traitement (voir la section 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

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

Dans des essais cliniques avec la crème et le gel topiques DIFFERIN 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 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 gravité légère ou modérée, 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 0,3 % une fois par jour pendant 12 semaines. Parmi les patients qui ont signalé une irritation cutanée (érythème, desquamation, sécheresse et/ou sensation de brûlure/piqûre), la majorité des cas était de gravité légère à

modérée, et elle 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 signalé 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**

|  | DIFFERIN XP<br>gel<br>d'adapalène<br>0,3 %<br>n = 1087<br>(%) | DIFFERIN<br>gel<br>d'adapalène<br>0,1 %<br>n = 1463<br>(%) | DIFFERIN<br>crème<br>d'adapalène<br>0,1 %<br>n = 311<br>(%) | DIFFERIN<br>lotion<br>adapalène<br>0,1 %<br>n = 1068<br>(%) | Excipient<br>du gel<br>n = 134<br>(%) | Excipient de<br>la lotion<br>n = 1073<br>(%) |
|--|---|--|---|---|---------------------------------------|--|
| Nombre total (%)<br>de sujets<br>présentant un ou<br>des effets<br>indésirables liés au<br>traitement <sup>1</sup> | 267 (24,6 %)  | 153 (10,5 %)   | 16 (5,1 %)  | 109<br>(10,2 %)   | 6 (4,5 %)                             | 49 (4,6 %)                                   |
| <b>Peau et annexes<br/>cutanées</b>  | 263 (24,2 %)  | 164 (11,2 %)   | 17 (5,5 %)  | 109<br>(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 %)                                   |
| Érythème   | 27 (2,5 %)  | 18 (1,2 %)   | 0 (0 %)   | 2 (0,2 %)   | 0 (0 %)                               | 0 (0,0 %)                                    |
| Sensations<br>cutanées<br>désagréables   | 70 (6,4 %)  | 40 (2,7 %)   | 1 (0,3 %)   | 5 (0,5 %)   | 0 (0 %)                               | 0 (0,0 %)                                    |
| Desquamation   | 28 (2,6 %)  | 9 (0,6 %)  | 0 (0 %)   | 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 de<br>contact avec un<br>irritant  | 59 (5,4 %)  | 33 (2,3 %)   | 0 (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>a</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 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 gravité légère à modérée.

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés avec la lotion DIFFERIN 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 les études RD.06.SPR.18113 et RD.06.SPR.18114 (combinées)**

| Études combinées                                  | Gravité maximale pendant le traitement (N = 1057) |         |       | Gravité à la fin du traitement (12 semaines) (N = 950) |         |       |
|---|---|---------|-------|--|---------|-------|
|   | Légère  | Modérée | Grave | Légère   | Modérée | Grave |
| 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 brûlure/picotements                  | 22,1 %  | 7,0 %   | 0,9 % | 4,6 %  | 1,0 %   | 0,4 % |

### 8.2.1 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques – Enfants (de 12 à 18 ans)

De façon générale, la proportion d'enfants (de 12 à 18 ans) présentant des événements indésirables liés au traitement était plus élevée pour le groupe de traitement DIFFERIN XP par rapport aux groupes du gel d'adapalène 0,1 %.

En ce qui concerne la catégorie de système organique Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents comprenaient l'irritation cutanée liée à une peau sèche, l'irritation de la peau, l'érythème, les sensations cutanées désagréables et le prurit, pour tous les groupes de traitement.

En ce qui a trait à la catégorie de système organique Peau et annexes cutanées, les événements indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe de traitement DIFFERIN XP par rapport aux groupes du gel d'adapalène 0,1 %; ils comprenaient la peau

sèche, les sensations cutanées désagréables, la desquamation et le coup de soleil. Très peu d'événements indésirables liés au traitement ont été signalés par rapport à toutes les autres catégories de système organique (par terme préférentiel).

### **8.3 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 :

**Troubles sanguins et du système lymphatique** : 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.

**Troubles généraux et affections au site d'administration** : Douleur, œdème facial

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : 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.

**Sens** : Douleur oculaire, kératoconjonctivite

#### **8.3.1 Effets indésirables moins courants du médicament observés dans les essais cliniques – Enfants (de 12 à 18 ans)**

De façon générale, la proportion d'enfants (de 12 à 18 ans) présentant des événements indésirables liés au traitement moins courants (< 1 %) était plutôt semblable entre le groupe de traitement DIFFERIN XP et les groupes du gel d'adapalène 0,1 %. En ce qui concerne la catégorie de système organique Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, les événements indésirables liés au traitement survenant chez < 1 % des enfants comprenaient l'irritation cutanée liée à un prurit et la sensation de brûlure sur la peau, pour tous les groupes de traitement. En ce qui a trait à la catégorie de système organique Peau et annexes cutanées, les événements indésirables liés au traitement moins courants (< 1 %) comprenaient l'irritation cutanée liée à une peau sèche, les sensations cutanées désagréables, la desquamation et le coup de soleil. Très peu d'événements indésirables liés au traitement moins courants (< 1 %) ont été signalés par rapport à toutes les autres catégories de système organique (par terme préférentiel).

### **8.5 Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance**

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

**Troubles du système immunitaire** : réaction anaphylactique, œdème de Quincke

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : dermatite allergique (dermatite de contact allergique), douleur cutanée, enflure de la peau, brûlure au site d'application\*, hypopigmentation de la peau, hyperpigmentation de la peau

\* La plupart des cas de « brûlure au site d'application » étaient des brûlures superficielles, mais des cas de réactions de brûlure au deuxième degré ont été signalés.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

**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 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.**

### **9.4 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 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 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 topiques DIFFERIN ou DIFFERIN XP sont appliqués le soir.

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

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

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

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

Des études réalisées chez des patients atteints d'acné indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire les lésions non inflammatoires de l'acné (comédons ouverts et fermés). L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (directionnelles) et chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polymorphonucléaires humains dans 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).

### 10.3 Pharmacocinétique

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

|                                   | <b>C<sub>max</sub></b>              | <b>t<sub>2</sub> (h)</b> | <b>ASC<sub>0-24H</sub></b>          | <b>Absence de lésions</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| <b>Moyenne des doses répétées</b> | 0,553 ± 0,466<br>ng/ml <sup>a</sup> | 13-16 <sup>b</sup>       | 8,94 ± 8,99<br>ng.h/ml <sup>c</sup> | Dans les 72 heures        |

<sup>a</sup> Données provenant de 15 sujets sur 16

<sup>b</sup> Données provenant de 7 sujets sur 16

<sup>c</sup> Données provenant de 14 sujets sur 16

#### **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 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 0,3 % pendant 10 jours, l'ASC (0-24 h) moyenne était de 8,94 ng.h/ml (É.-T. : 8,99) et la C<sub>max</sub> moyenne était de 0,553 ng/ml (É.-T. : 0,466) le jour 10. La C<sub>max</sub> 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.

L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'une application topique de lotion d'adapalène 0,1 % a été étudiée dans une étude clinique. Quatorze sujets adultes atteints d'acné grave 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. Une série d'échantillons plasmatiques a été recueillie 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.

### **Élimination :**

L'excrétion semble se faire principalement par la voie biliaire. La majeure partie d'une dose administrée de gel 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 quantité totale moyenne de substance médicamenteuse excrétée sous forme inchangée dans les fèces était de 0,07 % ± 0,06 % de la dose totale appliquée (fourchette : de 0,02 % à 0,19 %).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

La crème, le gel et la lotion topiques DIFFERIN (adapalène) et le gel topique DIFFERIN XP (adapalène) doivent être conservés à température ambiante (de 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.

## **12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Il n'existe aucune instruction spéciale de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

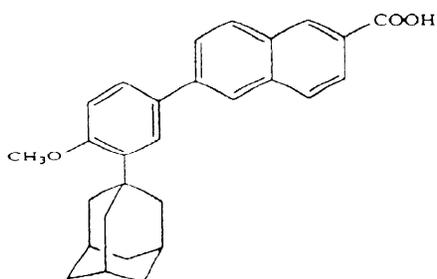
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : adapalène

Nom chimique : acide 6-[3-(1-adamanty)-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 %).

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

**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                            | Méthodologie de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée  | Sujets inclus dans l'étude (n = nombre) | Âge moyen (fourchette) en années | Sexe % H/F                       |
|--|---|--|---|----------------------------------|----------------------------------|
| RD.06.SRE.18081                          | À double insu, en groupes parallèles, contrôlée (ingrédient actif et excipient)             | Gel d'adapalène 0,3 %<br>Gel d'adapalène 0,1 %<br>Excipient du gel<br>Topique<br>12 semaines | (653)<br>258<br>261<br>134              | 18,2<br>(12-52)                  | 49,5 /<br>50,5                   |
| RD.06.SPR.18113<br>et<br>RD.06.SPR.18114 | À double insu, en groupes parallèles, contrôlée (ingrédient actif et excipient)             | Lotion d'adapalène 0,1 %<br>Excipient de la lotion<br>Topique<br>12 semaines                 | 1068<br>1073                            | 19,3 (12-54)<br>19,0 (12-64)     | 45,4 /<br>54,6<br>47,6 /<br>52,4 |
| 9111-CD271C-EV                           | En groupes parallèles, randomisée, à double insu, contrôlée (ingrédient actif et excipient) | Crème d'adapalène 0,1 %<br>Excipient de la crème<br>Topique<br>12 semaines                   | (350)<br>175<br>175                     | 19<br>(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 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 obtenu un score d'évaluation globale de l'investigateur de 3 (modérée) ou 4 (grave) 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  | Méthodologie de l'essai  | Posologie, voie d'administration et durée                                | Sujets inclus dans l'étude (n = nombre) | Âge moyen (fourchette) en années | Sexe % H/F  |
|----------------|--|--|---|----------------------------------|-------------|
| RD.03.SRE.2673 | À double insu, en groupes parallèles, contrôlée par ingrédient actif | Gel d'adapalène 0,3 %<br>Gel d'adapalène 0,1 %<br>Topique<br>12 semaines | (418)<br>208<br>210                     | 19,1<br>(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.

## 14.2 Résultats de l'étude

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

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

\* Analyse CMH

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

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

<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 pour l'acné vulgaire à la semaine 12 (observés)**

| Critères d'évaluation principaux           | Gel d'adapalène 0,3 % (ITT : n = 208)     | Gel d'adapalène 0,1 % (ITT : n = 210) |
|--|---|---------------------------------------|
| Réduction médiane (%) du nombre de lésions |   |                                       |
| Total                                      | -67,1 %<br>[valeur p p/r à 0,1 % : 0,134] | -61,4 %                               |
| Inflammatoires                             | -65,4 %<br>[valeur p p/r à 0,1 % : 0,310] | -64,0 %                               |
| Non inflammatoires                         | -68,8 %<br>[valeur p p/r à 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'évaluation principaux              | Crème d'adapalène 0,1 %<br>(n = 162)           | Excipient de la crème<br>(n = 167) |
|---|--|------------------------------------|
| Réduction moyenne (%)<br>du nombre de lésions |  |                                    |
| Total   | -32 %<br>[valeur p p/r à l'excipient : 0,0001] | -15 %                              |
| Inflammatoires                                | -15 %<br>[valeur p p/r à l'excipient : 0,2396] | -5 %                               |
| Non inflammatoires                            | -37 %<br>[valeur p p/r à 0,05 % : 0,0001]      | -15 %                              |

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

La DL<sub>50</sub> orale aiguë de l'adapalène chez des rats Sprague-Dawley et des souris Charles River CD1 a été établie à plus de 5000 mg/kg. La DL<sub>50</sub> aiguë du gel ou de la solution d'adapalène 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.

La toxicité orale aiguë du gel topique à base d'adapalène 0,1 % chez la souris et le rat est supérieure à 10 ml/kg (10 mg/kg).

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 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 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 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 aient été 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.

### **Cancérogénicité :**

Des études jusqu'au décès portant sur l'adapalène ont été réalisées chez la souris avec des doses topiques de 0,6 (0,03 %), de 2 (0,1 %) et de 6 (0,3 %) mg/kg/jour et chez le rat avec des doses orales de 0,15, de 0,5 et de 1,5 mg/kg/jour. Aucun effet cancérogène 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 de rayons UV. Aucune étude visant à déterminer si l'adapalène pouvait accélérer les effets tumorigènes des rayons UV n'a été menée.

### **Génotoxicité :**

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

### **Toxicité reproductive et 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 similaires ont également été signalés avec d'autres rétinoïdes.

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 %), de 2,0 (0,1 %) et de 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 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 0,3 %), outre l'augmentation signalée 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.

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 signalées 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 bassin 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 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>.

## VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

#### 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

Lisez ceci attentivement avant de commencer à utiliser **DIFFERIN** et **DIFFERIN XP** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements concernant **DIFFERIN** et **DIFFERIN XP**.

#### À quelle utilisation **DIFFERIN** et **DIFFERIN XP** sont-ils destinés?

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

#### Quel est le mode d'action de **DIFFERIN** et **DIFFERIN XP**?

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

#### Quels sont les ingrédients de **DIFFERIN** et **DIFFERIN XP**?

Ingrédient médicamenteux : adapalène

Ingrédients non médicamenteux :

**Crème DIFFERIN 0,1 % p/p** : Carbomère 934P, cyclométhicone, édétate disodique, glycérine, gluceth-20 sesquistéarate de méthyle, sesquistéarate de méthylglucose, méthylparabène, phénoxyéthanol, propylparabène, squalane, trolamine et eau purifiée.

**Gel DIFFERIN 0,1 % p/p** : Carbomère 940, édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 182, propylèneglycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le

pH et eau purifiée.

**Lotion DIFFERIN 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, propylèneglycol, propylparabène, hydroxyde de sodium, alcool stéarylique et eau purifiée.

**Gel DIFFERIN XP 0,3 % p/p** : Homopolymère de carbomère (type C), édétate disodique, méthylparabène, poloxamer 124, propylèneglycol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau purifiée.

**DIFFERIN est offert sous les formes posologiques suivantes :**

crème, en tube de 60 g

gel, en tube de 60 g

lotion, en flacon de 60 ml et 120 ml avec pompe\*

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

**DIFFERIN XP est offert sous les formes posologiques suivantes :**

gel, en tube de 60 g

**N'utilisez pas DIFFERIN et DIFFERIN XP si :**

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients de DIFFERIN et DIFFERIN XP?**). Consultez votre médecin si vous savez que vous êtes allergique à certains ingrédients du médicament 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).

**Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant d'utiliser DIFFERIN et DIFFERIN XP. Parlez des affections ou des problèmes de santé que vous présentez, notamment si :**

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

- 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.
- Vous prenez tout autre médicament (avec ou sans ordonnance) ou remède naturel.

### **Autres mises en garde importantes :**

L'utilisation de DIFFERIN ou de DIFFERIN XP peut augmenter le risque d'un coup de soleil. Évitez de trop vous exposer au soleil, ou à une lampe solaire, pendant l'utilisation de DIFFERIN ou DIFFERIN XP. En cas d'exposition au soleil, il faut utiliser un écran solaire efficace (FPS 15 ou supérieur) conçu pour ne pas obstruer les pores (non comédogène). Il faut aussi porter des vêtements protecteurs sur les zones traitées.

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent également être irritantes pour les patients utilisant DIFFERIN ou DIFFERIN XP.

N'utilisez pas de cire épilatoire près de la région où vous avez appliqué DIFFERIN ou DIFFERIN XP. L'épilation à la cire peut rendre votre peau plus sensible.

Évitez les crèmes ou produits de maquillage gras. Évitez également d'utiliser des produits qui dessèchent ou desquament la peau, ou qui provoquent une irritation. Ces produits peuvent comprendre des savons ou des nettoyants abrasifs, des astringents, de l'alcool ou des produits contenant des épices ou de la lime. Ces produits pourraient aggraver votre acné. Vous devez utiliser du maquillage à base d'eau seulement lorsque vous utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Assurez-vous de bien nettoyer votre peau et de vous démaquiller avant d'utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP.

DIFFERIN et DIFFERIN XP sont destinés à un usage externe seulement. Évitez d'utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP autour des yeux, des lèvres, du nez et des muqueuses. Vous devez également éviter d'utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP sur des plaies ouvertes.

Pendant que vous utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP, vous pouvez ressentir les effets secondaires suivants :

- rougeurs
- sécheresse
- desquamation
- sensation de brûlure
- démangeaisons

Ces effets secondaires surviennent généralement au cours des deux à quatre premières semaines de traitement. Ces effets secondaires disparaissent généralement d'eux-mêmes lorsque votre peau s'adapte à DIFFERIN ou à DIFFERIN XP. Selon la gravité de vos effets secondaires, votre professionnel de la santé peut vous recommander ce qui suit :

- Utiliser un hydratant avec DIFFERIN ou DIFFERIN XP.
- Utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP moins souvent.
- Arrêter d'utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP jusqu'à ce que les effets secondaires s'atténuent.

DIFFERIN et DIFFERIN XP peuvent provoquer une irritation locale. L'utiliser avec des nettoyants abrasifs, des agents desséchants puissants ou des produits irritants en même temps peut irriter votre peau davantage.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, ou si vous avez recours à de la médecine douce.**

**Les ingrédients suivants peuvent interagir avec DIFFERIN et DIFFERIN XP :**

- Soufre
- Résorcinol
- Acide salicylique

Vous devez être très prudent lorsque vous utilisez des produits contenant l'un des ingrédients énumérés ci-dessus avec DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Si vous avez utilisé ces produits, vous devez attendre que leurs effets s'atténuent. Ensuite, vous pouvez commencer le traitement par DIFFERIN ou DIFFERIN XP.

Si vous utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP la nuit, vous pouvez utiliser d'autres traitements topiques contre l'acné le matin. Ces traitements peuvent comprendre les suivants :

- Solution topique d'érythromycine, traitements topiques contre l'acné
- Solution topique de phosphate de clindamycine 1 %, traitements topiques contre l'acné
- Peroxyde de benzoyle, traitements topiques contre l'acné

Vérifiez d'abord auprès de votre professionnel de la santé avant de commencer à utiliser tout autre traitement pendant que vous utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP.

**Comment utiliser DIFFERIN et DIFFERIN XP :**

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.

Si vous ressentez des effets secondaires graves là où vous avez appliqué DIFFERIN ou DIFFERIN XP, arrêtez le traitement. Une fois les effets secondaires résolus, vous pouvez recommencer à utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Commencez par utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP moins souvent. Au fur et à mesure que votre peau s'adapte au traitement, vous pouvez utiliser DIFFERIN ou DIFFERIN XP plus souvent jusqu'à ce que votre peau puisse tolérer une utilisation quotidienne.

**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.

L'acné devrait s'améliorer en 4 à 8 semaines. Vous devriez constater une amélioration continue 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 ou 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 un préjudice grave. Toutefois, dans un tel cas, il vaudrait mieux communiquer avec le centre antipoison de votre région. Si vous êtes une femme en âge de procréer, effectuez un test de grossesse.

Si vous croyez avoir utilisé trop de DIFFERIN ou DIFFERIN XP, ou si cela est le cas d'une personne dont vous prenez soin, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous omettez une dose, nul besoin de la reprendre. Attendez le soir suivant et utilisez DIFFERIN ou DIFFERIN XP comme d'habitude. Appliquez la même quantité que normalement. Ne dépassez pas la quantité recommandée.

## Quels sont les effets secondaires possibles de DIFFERIN et DIFFERIN XP?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez éprouver en utilisant DIFFERIN ou DIFFERIN XP. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés dans le présent document, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

Ne vous découragez pas si DIFFERIN ou DIFFERIN XP cause de la rougeur, une sensation de brûlure ou de picotement 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 subsistent ou s'aggravent, parlez-en à votre médecin. Il vous suggérera d'utiliser un hydratant ou vous recommandera peut-être de modifier votre dose ou sa fréquence. DIFFERIN ou DIFFERIN XP peut aussi causer les effets secondaires suivants :

- irritation de la peau
- desquamation
- peau sèche
- sensations cutanées désagréables
- douleur cutanée ou enflure de la peau
- sensation de brûlure au point d'application
- assombrissement ou éclaircissement de la peau
- démangeaisons
- acné
- dermatite de contact (réaction allergique)
- risque accru de coups de soleil

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

| <b>Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre</b>   |   |                          |   |
|---|---|--------------------------|---|
| <b>Symptôme/effet</b>   | <b>Parlez à votre professionnel de la santé</b>     |                          | <b>Cessez l'emploi du médicament et recherchez immédiatement de l'aide médicale</b> |
|   | <b>Seulement pour les effets secondaires graves</b> | <b>Dans tous les cas</b> |   |
| <b>PEU COURANTS</b>   |   |                          |   |
| <b>Troubles cutanés</b> (peau sèche, rouge, enflée, brûlée ou boursouflée)  | ✓   |                          |   |
| <b>Réactions allergiques</b> (éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge) |   |                          | ✓   |
| <b>Réactions anaphylactiques</b>  |   |                          | ✓   |

| <b>Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre</b>  |   |                          |   |
|--|---|--------------------------|---|
| <b>Symptôme/effet</b>  | <b>Parlez à votre professionnel de la santé</b>     |                          | <b>Cessez l'emploi du médicament et recherchez immédiatement de l'aide médicale</b> |
|  | <b>Seulement pour les effets secondaires graves</b> | <b>Dans tous les cas</b> |   |
| (comprennent les éruptions cutanées généralisées ou les réactions cutanées associées à des troubles respiratoires; principalement représentées par un œdème, une enflure de la gorge, des difficultés respiratoires et de l'urticaire) |   |                          |   |

Si vous êtes atteint de symptômes ou d'effets secondaires gênants non mentionnés dans le présent document, ou si certains effets secondaires s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

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

#### **Conservation :**

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

#### **Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur DIFFERIN ou DIFFERIN XP :**

- Parlez à votre professionnel de la santé

- Consultez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements sur le médicament destinés aux patients en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web de Galderma Canada Inc. (<https://www.galderma.com/canada>), ou en composant le 1 800 467-2081.

Galderma Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 28 septembre 2021