

ET SI VOS PATIENTS ACNÉIQUES
BÉNÉFICIAIENT
D'UN TRAITEMENT PRATIQUE?



Traitements cutanés de l'acné vulgaire en présence
de comédons, papules et pustules



TraITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES



TraITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES



Traitements cutanés de l'acné vulgaire en présence
de comédons, papules et pustules



**NOUVEAU
CONDITIONNEMENT**
1^{er} traitement
de l'acné en
flacon pompe

Traitements cutanés de l'acné vulgaire en présence
de comédons, papules et pustules



NOUVEAU
CONDITIONNEMENT

1^{er} traitement
de l'acné en
flacon pompe

Epiduo, gel
adapalène / peroxyde de benzoïle

L'action **rapide et efficace** d'Epiduo
dans un système de pompe
pratique et innovant

Les premiers signes d'amélioration
clinique apparaissent habituellement
après 1 à 4 semaines de traitement

TraITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES



NOUVEAU
CONDITIONNEMENT

1^{er} traitement
de l'acné en
flacon pompe

Epiduo, gel

adapalène / peroxyde de benzoïle

Accéder aux mentions légales
en cliquant ici

EPIDUO, gel

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Adapalène : 1mg (0,1%) Peroxyde de benzoyle : 25mg (2,5%) pour 1 g de gel. Excipient : propylèneglycol (E1520). Autres excipients : Edéate disodique, docusate sodique, glycérol, poloxamère, SIMULGEL 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, iso hexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan), eau purifiée.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Gel opaque de couleur blanche à jaune très pâle.

DONNEES CLINIQUES -

Indication thérapeutique : Traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ») –

Posologie et mode d'administration : EPIDUO doit être appliqué sur l'ensemble de la zone affectée par l'acné, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée. Le gel doit être appliquée en fine couche du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant non-comédogène, d'espacer les applications d'EPIDUO gel (par exemple tous les 2 jours), de suspendre provisoirement le traitement ou de l'arrêter définitivement. La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement. La tolérance et l'efficacité d'EPIDUO n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 9 ans.

Contre-indications : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients –

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : EPIDUO, gel ne doit pas être appliqué sur une peau lésée (coupures, écorchures, peau eczémateuse). EPIDUO ne doit pas entrer en contact avec les yeux, la bouche, les narines ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède. Le produit contient du propylèneglycol (E 1520) qui peut entraîner une irritation de la peau. Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'EPIDUO devra être interrompue. L'exposition excessive au soleil ou aux lampes à ultraviolets doit être évitée. EPIDUO ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées (cheveux ou fibres textiles teintés) en raison du risque de blanchiment et de décoloration –

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec EPIDUO. En se basant sur l'expérience précédente d'adapalène et du peroxyde de benzoyle, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments topiques qui pourraient être utilisés simultanément à EPIDUO. Cependant, d'autres médicaments contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle, ou d'autres substances actives de mode d'action similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante. L'utilisation de produits cosmétiques astringents, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec EPIDUO. L'absorption d'adapalène à travers la peau humaine est faible (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques ») ; en conséquence, une interaction avec un médicament pris par voie systémique est peu probable. La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible et le principe actif est complètement métabolisé en acide benzoïque, qui est rapidement éliminé. En conséquence, une interaction potentielle de l'acide benzoïque avec un médicament pris par voie systémique est très peu probable.

Grossesse et allaitement – Grossesse : Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). L'expérience clinique avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle appliqués localement pendant la grossesse est limitée mais les quelques données disponibles ne montrent pas d'effet nocif chez les patientes exposées en début de grossesse. En raison des données disponibles limitées et du fait qu'un très faible passage cutané de l'adapalène est possible, EPIDUO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de grossesse inattendue, le traitement doit être arrêté – **Allaitement :** Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après application cutanée d'EPIDUO (adapalène/peroxyde de benzoyle) gel. Aucun effet chez le nourrisson allaité n'est attendu car l'exposition systémique à EPIDUO de la femme allaitante est négligeable. EPIDUO peut être utilisé pendant l'allaitement. Afin d'éviter une exposition cutanée accidentelle du bébé, l'application d'EPIDUO sur la poitrine

doit être évitée durant l'allaitement - **Effets indésirables** : EPIDUO peut entraîner les effets indésirables suivants au niveau du site d'application.

Système Organique Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affection oculaire	Fréquence indéterminée***	Œdème palpébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée***	Sensation de gorge serrée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Sécheresse cutanée, dermatite irritante de contact, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème, exfoliation cutanée (desquamation)
	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Prurit, brûlure à type coup de soleil
	Fréquence indéterminée***	Dermite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement)

*Données recueillies après la mise sur le marché

**Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Si une irritation cutanée apparaît après l'application d'EPIDUO, les signes d'intolérance locale et les symptômes (érythème, sécheresse cutanée, aspect squameux de la peau, sensation de brûlure et douleur cutanée (picotements douloureux)) sont en général d'intensité légère à modérée, avec un pic durant la première semaine, puis une diminution spontanée. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. – **Surdosage** : EPIDUO doit être appliquée par voie cutanée une fois par jour seulement. En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises –

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES –

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : préparations anti-acnéiques à usage topique, code ATC : D10AD53.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques : EPIDUO associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires. Adapalène : L'adapalène est un dérivé de l'acide naphtoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'*acné vulgaire* : c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, et il a des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests *in vitro* ; il inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études *in vitro* ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par adapalène.

Peroxyde de benzoyle : Le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne ; en particulier contre *P. acnes*, qui est anormalement présent dans le follicule pilo-sébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique. Le peroxyde de benzoyle est aussi sébostatique, agissant contre la production excessive de sébum associée à l'acné.

Efficacité clinique d'EPIDUO chez les patients âgés de 12 ans et plus : La tolérance et l'efficacité d'EPIDUO, appliquée une fois par jour pour le traitement de l'*acné vulgaire*, ont été évaluées lors de deux études cliniques de conception semblable, contrôlées, multicentriques, sur 12 semaines, comparant EPIDUO versus ses principes actifs individuels, l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, le véhicule sur des patients présentant de l'acné. Un total de 2185 patients a été enrôlé dans l'étude 1 et l'étude 2. La répartition des patients âgés de 12 ans et plus dans ces 2 études, était approximativement de 49% d'hommes et 51% de femmes ; la moyenne d'âge était de 18,3 ans (intervalle de 12 ans à 50 ans) et les patients présentaient 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non-inflammatoires, au début de l'étude. Les patients ont appliqué le produit sur le visage et les autres surfaces affectées si nécessaire, une fois par jour le soir. Les critères d'efficacité étaient : 1. le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès

« totale » ou « presque » à la 12^{ème} semaine, basé sur une « évaluation globale de l'investigateur » (EGI). 2. l'évolution et le pourcentage d'évolution du début de l'étude jusqu'à la 12^{ème} semaine dans le : • nombre de lésions inflammatoires • nombre de lésions non-inflammatoires • nombre de lésions totales. Les résultats d'efficacité sont présentés pour chaque étude dans le tableau 1 et les résultats combinés dans le tableau 2. EPIDUO a présenté une efficacité supérieure comparée à ses monades et au véhicule du gel dans chacune des études. Globalement, le bénéfice clinique net (substance active moins véhicule) obtenu avec EPIDUO était plus important que la somme des bénéfices nets obtenus avec les composants individuels, indiquant une potentialisation des effets thérapeutiques de ces substances quand elles sont utilisées dans une association à doses-fixes. Les premiers effets du traitement avec EPIDUO ont été successivement observés dans l'étude 1 et l'étude 2 pour les lésions inflammatoires entre la première semaine et la quatrième semaine de traitement. Pour les lésions non-inflammatoires (comédons ouverts et fermés), une nette amélioration a été observée entre la première et la quatrième semaine de traitement. Le bénéfice sur les nodules acnéiques n'a pas été établi. Tableau 1 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives :

Etude 1				
Etude 1 Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène + PBO N=149	Adapalène N=148	PBO N=149	Véhicule N=71
Taux de succès (total ou presque total)	41 (27,5%) p=0,008	23 (15,5%) p=0,003	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	17 (62,8%) p<0,001	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Nombre de lésions non-inflammatoires	22 (51,2%) p<0,001	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Nombre de lésions totales	40 (51,0%) p<0,001	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Etude 2				
Etude 2 Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène + PBO N=415	Adapalène N=420	PBO N=415	Véhicule N=418
Taux de succès (total ou presque total)	125 (30,1%) p<0,001	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16 (62,1%) p<0,001	14 (50,0%) p=0,068	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Nombre de lésions non-inflammatoires	24 (53,8 %) p=0,048	22 (49,1%) p<0,001	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Nombre de lésions totales	45 (56,3 %) p=0,002	39 (46,9%) p<0,001	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tableau 2 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives combinées :

	Adapalène + PBO N=564	Adapalène N=568	PBO N=564	Véhicule N=489
Taux de succès (total ou presque total)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16,0 (62,1%)	14,0 (50,0%)	15,0 (54,0%)	10,0 (35,0%)
Nombre de lésions non-inflammatoires	23,5 (52,8%)	21,0 (45,0%)	19,0 (42,5%)	14,0 (30,7%)
Nombre de lésions totales	41,0 (54,8%)	34,0 (44,0%)	33,0 (44,9%)	23,0 (29,1%)

Efficacité clinique d'Epiduo chez l'enfant âgé de 9 à 11 ans : Au cours d'une étude clinique pédiatrique, 285 enfants atteints d'acné vulgaire, âgés de 9 à 11 ans (53% des sujets étaient âgés de 11 ans, 33% de 10 ans et 14% de 9 ans) avec un score de 3 (modéré) sur l'échelle EGI et avec, à l'inclusion, un minimum de 20 lésions (non inflammatoires et / ou inflammatoires) sur le visage (y compris le nez) mais pas plus de 100 au total ont été traités avec Epiduo gel une fois par jour pendant 12 semaines. L'étude conclut que les profils d'efficacité et de sécurité d'Epiduo gel dans le traitement de l'acné du visage dans ce groupe d'âge spécifique concordent avec les résultats d'autres études pivots réalisées chez des sujets atteints d'acné vulgaire âgés de 12 ans et plus, avec une efficacité significative et une tolérance acceptable. Un effet précoce et prolongé du traitement avec Epiduo gel comparé au véhicule du gel a été systématiquement observé pour toutes les lésions (inflammatoires, non-inflammatoires, et totales) dès la semaine 1 et cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 12.

Etude 3		
Population ITT: Semaine 12 (LOCF)	Adapalène+PBO N=142	Véhicule du gel N=143
Taux de succès (total ou presque total)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Réduction médiane (% de réduction)		
Nombre de lésions inflammatoires	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Nombre de lésions non-inflammatoires	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Nombre total de lésions	26 (66,9%)	8 (18,4%)

Propriétés pharmacocinétiques : Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'EPIDUO sont similaires au profil PK de l'adapalène 0,1% gel seul. Durant une étude clinique de PK sur 30 jours, conduite chez des patients acnéiques qui ont reçu soit l'association fixe en gel soit l'adapalène 0,1% (dans le gel véhicule de l'association fixe) dans des conditions maximisées (application de 2 grammes de gel par jour), l'adapalène n'était pas quantifiable dans la majorité des échantillons de plasma (limite de quantification 0,1 ng/ml). Des taux bas d'adapalène (C_{max} entre 0,1 et 0,2 ng/ml) ont été mesurés dans 2 échantillons de sang pris chez des patients traités avec EPIDUO et dans 3 échantillons de sujets traités avec adapalène 0,1% gel. La plus grande ASC0-24h d'adapalène déterminée dans le groupe traité par l'association fixe était 1,99 ng.h/ml. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors des études cliniques précédentes de PK sur différentes formulations d'adapalène 0,1%, au cours desquelles l'exposition systémique à l'adapalène était constamment basse. L'absorption percutanée du peroxyde de benzoyle est faible ; quand il est appliqué sur la peau, il est entièrement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

Données de sécurité préclinique : Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de phototoxicité et de carcinogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec adapalène par voie orale et cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25mg/kg/jour). A des expositions inférieures (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), il a été observé une modification du nombre de côtes et de vertèbres. Des études chez l'animal conduites avec EPIDUO ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administration cutanée répétée chez le rat, le chien et le mini-porc jusqu'à 13 semaines et ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyle. L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées d'EPIDUO gel chez l'animal est très faible, ceci est en accord avec les données pharmacocinétiques cliniques. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau, et est éliminé dans les urines après absorption, avec une exposition systémique limitée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES –

Durée de conservation : 2 ans. Les études de stabilité après ouverture d'EPIDUO montrent une durée de conservation d'au moins 6 mois après la première ouverture.

Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur -

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I - 30g en récipient multi-dose blanc avec système de fermeture sans entrée d'air et capuchon protecteur ; en polypropylène, polyéthylène faible densité et polyéthylène haute densité. n AMM n°34009 276 111 1 7 - Non remb. Séc. Soc. Non agréé Coll. –

GALDERMA INTERNATIONAL - TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4 - 20, AVENUE ANDRE PROTHIN - 92927 LA DEFENSE CEDEX – DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 30 octobre 2013.