

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTAZORAC®

Tazarotène, crème à 0,05 % et à 0,1 % p/p

Traitement du psoriasis

Traitement de l'acné

Traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de rédaction :
17 février 1997

Date de révision :
8 décembre 2015

N° de contrôle : 187510

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTAZORAC®

Tazarotène, crème à 0,05 % et à 0,1 % p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement du psoriasis

Traitement de l'acné

Traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le tazarotène est une prodrogue de la classe des rétinoïdes qui est convertie en sa forme active (acide tazaroténique ou AGN 190299) par dissociation rapide de l'ester dans la plupart des systèmes biologiques. L'« acide tazaroténique » régule l'expression des gènes en se liant aux trois membres de la famille des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) du noyau, à savoir les récepteurs RAR α , RAR β , et RAR γ , mais présente une plus grande affinité pour RAR β , et RAR γ .

Psoriasis : Les mécanismes d'action précis du tazarotène dans le traitement du psoriasis ne sont pas totalement établis. Parmi les activités pharmacologiques de l'application topique du tazarotène, confirmées par des études dans des modèles cellulaires et *in vivo*, mentionnons sa capacité à bloquer l'induction de l'activité de l'enzyme ornithine décarboxylase (ODC) de l'épiderme, qui est associée à la prolifération cellulaire et à l'hyperplasie, sa capacité à supprimer l'expression de MRP8, un marqueur de l'inflammation présent à des niveaux élevés dans l'épiderme des personnes atteintes de psoriasis et sa capacité à inhiber la formation et l'accumulation de l'enveloppe kératinisée, une composante des squames psoriasiques. L'amélioration de l'état des patients atteints de psoriasis semble être associée au rétablissement de la morphologie normale de la peau et à la diminution des marqueurs inflammatoires ICAM-1 et HLA-DR. On observe également une diminution des marqueurs de l'hyperplasie et de la différenciation anormale de l'épiderme comme la transglutaminase kératinocytaire, l'involucrine et la kératine 16.

Le tazarotène induit également l'expression de TIG3 (« tazarotene induced gene 3 »), un suppresseur de tumeur, qui pourrait inhiber la prolifération excessive des cellules de l'épiderme au niveau des plaques traitées. Le tazarotène a donc des effets multiples sur la différenciation et la prolifération des kératinocytes, ainsi que sur les processus inflammatoires qui contribuent à la pathogenèse du psoriasis. L'importance clinique de ces constatations demeure inconnue.

Il a été démontré dans le cadre de deux études cliniques contrôlées par excipient d'une durée de 12 semaines que les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % étaient nettement plus efficaces que l'excipient pour réduire la gravité du psoriasis en plaques. Les crèmes de tazarotène se sont

révélées efficaces dès la première semaine après le début du traitement et les premières améliorations ont été obtenues (réponse modérée ou excellente au traitement, disparition presque complète ou complète) nettement plus tôt chez les patients traités avec les crèmes par rapport à ceux qui ont reçu l'excipient. Les taux de réussite du traitement avec la crème à 0,1 % étaient généralement supérieurs (du point de vue numérique) à ceux obtenus avec la crème à 0,05 %.

Le nombre de patients présentant uniquement des signes modérés ou légers du psoriasis ou ne présentant aucun signe de la maladie était nettement plus élevé dans le groupe ayant reçu les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % par rapport au groupe ayant reçu l'excipient lors de la plupart des visites de suivi effectuées dans le cadre de ces études.

Dans l'une de ces études, les patients ont été évalués pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement, et il a été constaté que l'effet thérapeutique se maintenait chez les sujets traités avec les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % pendant la période de 12 semaines post-traitement.

La réduction de l'épaisseur des plaques, de la desquamation et de l'érythème étaient en général nettement supérieure chez les sujets traités avec les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % par rapport à ceux qui ont reçu l'excipient. La crème de tazarotène à 0,1 % était en général plus efficace que la crème à 0,05 % pour réduire la gravité des signes de la maladie chez les patients traités. Cependant, la crème de tazarotène à 0,1 % entraînait un peu plus d'irritation locale que la crème à 0,05 %.

Acné : Les mécanismes d'action précis du tazarotène dans le traitement de l'acné ne sont pas totalement établis. L'acné est une maladie multifactorielle. Les quatre principaux facteurs qui contribuent à son apparition sont les suivants : une kératinisation folliculaire excessive, l'hyperactivité de la glande sébacée, la prolifération de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) et d'autres microbes qui se trouvent sur la peau présentant un excès de sébum et l'inflammation périfolliculaire. L'acné vulgaire, la forme la plus commune de l'acné, se caractérise par une combinaison de lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules), et de lésions non inflammatoires (comédons ouverts et comédons fermés).

L'effet thérapeutique du tazarotène chez les patients atteints d'acné vulgaire semble être associé à sa capacité à empêcher la prolifération excessive des cellules, à ses propriétés de normalisation de la différenciation et à ses effets anti-inflammatoires. Des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré que le tazarotène inhibe l'accumulation des cornéocytes dans la peau des souris rhino (*in vivo*) et la formation de l'enveloppe réticulée dans des kératinocytes humains en culture (*in vitro*). On pense donc que la normalisation de la kératinisation et une diminution de la cohérence des kératinocytes folliculaires constituent les principaux mécanismes d'action chez l'humain. Ces deux mécanismes contribuent à créer un effet comédolytique contre les comédons existants et à prévenir la formation de nouveaux microcomédons. L'hypothèse d'un effet anti-inflammatoire est appuyée par les données d'études effectuées sur des échantillons de peau qui montrent que la tazarotène inhibe l'expression d'un marqueur pro-inflammatoire présumé appelé MRP8 (« migration inhibitory factor related protein type 8 » - « protéine reliée au facteur inhibiteur de la migration de type 8 »). En outre, le tazarotène empêche de façon indirecte l'apparition de l'acné inflammatoire, en supprimant le microcomédon, la lésion précurseur de l'acné. De plus, en « nettoyant » les follicules obstrués, le tazarotène permet également de les aérer et d'éliminer le sébum accumulé, ce qui permet de créer un environnement moins favorable

pour la croissance de P. acnes au sein des follicules et d'arrêter de façon indirecte la progression de l'acné inflammatoire.

Il a été démontré dans le cadre de deux études cliniques contrôlées par excipient d'une durée de 12 semaines que la crème de tazarotène à 0,1 % était nettement plus efficace que l'excipient pour réduire le nombre total de lésions, le nombre de lésions inflammatoires et le nombre de lésions non inflammatoires. L'efficacité de la crème de tazarotène à 0,1 % pour réduire le nombre total de lésions a été constatée 4 semaines après le début du traitement.

Après 12 semaines, le nombre de patients dont l'évaluation globale de l'acné s'est améliorée d'un ou plusieurs niveaux par rapport à la valeur de référence (taux d'amélioration clinique) était nettement supérieur dans le groupe ayant reçu la crème de tazarotène à 0,1 % par rapport au groupe ayant reçu l'excipient.

Le taux de réussite du traitement avec la crème de tazarotène à 0,1 % était également nettement plus élevé que celui obtenu avec l'excipient, si l'on s'appuie sur le nombre de patients dont la réponse au traitement était au moins modérée.

Altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière : Les mécanismes d'action du tazarotène dans le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière demeurent inconnus. Les altérations de la peau qui résultent d'une exposition excessive au soleil comprennent les rides, le relâchement cutané, la pigmentation irrégulière, les taches brunes, et une peau ayant l'aspect du cuir. En revanche, la peau d'une personne âgée qui a été protégée du soleil est lisse et sans tache même si elle est mince et possède une élasticité réduite.

L'amélioration de l'apparence des patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière semble être associée à une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, une diminution du pourcentage de surface de la mélanine, et au compactage de la couche cornée. Une étude histologique portant sur l'innocuité de la crème de tazarotène à 0,1 % appliquée pendant 24 semaines sur une peau normale, mais présentant des altérations dues à l'exposition à la lumière a démontré que le tazarotène n'est pas associé à la formation ou à l'aggravation de l'atypie kératinocytaire ou de l'atypie mélanocytaire. La crème de tazarotène à 0,1 % a permis d'obtenir des améliorations de la distribution/gravité de l'atypie mélanocytaire nettement supérieures à ceux obtenus avec l'excipient. En outre, il a été démontré que la crème de tazarotène à 0,1 % était associée à (i) une importante augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et (ii) un nombre nettement plus élevé de patients présentant une augmentation du nombre de couches de cellules granulaires par rapport au niveau de référence. La crème de tazarotène à 0,1 % a été également associée à un nombre nettement plus élevé de patients présentant une augmentation d'œdème épidermique par rapport au niveau de référence. L'importance clinique de ces constatations demeure inconnue.

Il a été démontré dans le cadre de deux études cliniques contrôlées par excipient d'une durée de 24 semaines que la crème de tazarotène à 0,1 % était nettement plus efficace que l'excipient pour réduire la gravité des ridules, de l'hyperpigmentation avec présence de taches, de l'élastose, des lentigos, de la taille des pores, et de la dépigmentation irrégulière et permettait une amélioration de l'évaluation globale intégrée (EGI) des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière. (L'EGI est une évaluation par le chercheur de la gravité globale des altérations dues à l'exposition à la lumière présentes sur le visage.)

Chez les patients traités avec la crème de tazarotène à 0,1 %, la fréquence des améliorations d'un ou plusieurs niveaux par rapport au niveau de référence était nettement plus élevée que celle observée chez les patients ayant reçu l'excipient et ces améliorations étaient obtenues dès la 2^e semaine pour l'hyperpigmentation avec présence de taches et à la 8^e semaine pour les ridules. L'amélioration des lentigos a été observée dès la 4^e semaine, la réduction de l'élastose et de la taille des pores dès la 12^e semaine, et la diminution de dépigmentation irrégulière dès la 16^e semaine. L'amélioration de l'EGI a été observée dès la 8^e semaine. La crème de tazarotène à 0,1 % a également été associée à un taux de réussite du traitement nettement plus élevé que celui obtenu avec l'excipient (en s'appuyant sur le nombre de patients présentant au moins une réponse modérée au traitement).

La distribution des scores d'auto-évaluation globale des altérations dues à l'exposition à la lumière par les patients dans le groupe ayant reçu le tazarotène indiquait une amélioration par rapport au niveau de référence nettement plus élevée que celle obtenue dans le groupe ayant reçu l'excipient. (L'évaluation globale par le patient était une procédure où les patients devaient évaluer leur réponse globale au traitement par rapport à leur état au début de l'étude lors de chaque visite de suivi). Selon l'évaluation globale des patients, dans chaque étude, plus de 60 % des sujets estimaient que leur état s'était quelque peu ou beaucoup amélioré après la 4^e semaine, plus de 70 % estimaient que leur état s'était quelque peu ou beaucoup amélioré après la 8^e semaine, et ce taux s'élevait à plus de 80 % après la 12^e, la 16^e, la 20^e et la 24^e semaine. Dans le cadre de l'une de ces études, 93,1 % des patients estimaient que leur état s'était quelque peu ou beaucoup amélioré après la 24^e semaine.

Pharmacocinétique : Après l'application, le médicament est hydrolysé par des estérases en son principal métabolite actif, l'« acide tazaroténique » (le seul métabolite du tazarotène connu pour avoir une activité rétinolique), puis transformé en dérivés inactifs de sulfoxyde et de sulfone par l'intermédiaire du métabolisme oxydatif. Une faible quantité de substances dérivées du médicament peut être détectée dans le plasma. L'« acide tazaroténique » est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99 %). La demi-vie de l'« acide tazaroténique » après l'application topique du gel de tazarotène est d'environ 18 heures aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets atteints de psoriasis.

Les concentrations plasmatiques de tazarotène et d'« acide tazaroténique » ont été surveillées dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement du psoriasis avec les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 %. Seuls trois patients parmi les 139 sujets traités présentaient des taux quantifiables de tazarotène, la plus forte concentration détectée s'élevant à 0,09 ng/mL. La plupart des échantillons de plasma présentaient des concentrations d'« acide tazaroténique » situées en dessous du seuil de quantification de l'essai (<0,1 ng/mL). Seuls six patients parmi les sujets traités présentaient des concentrations plasmatiques d'« acide tazaroténique » supérieures à 1 ng/mL, la plus forte concentration détectée s'élevant à 2,4 ng/mL.

Dans le cadre d'un essai clinique de phase 3, la crème de tazarotène à 0,1 % a été appliquée une fois par jour pendant 12 semaines sur le visage de patients atteints d'acné vulgaire. Les valeurs moyennes $\pm$ ET de la concentration plasmatique d'acide tazaroténique aux semaines 4 et 8 étaient de $0,078 \pm 0,073$ ng/mL (N = 47) et de $0,052 \pm 0,037$ ng/mL (N = 42), respectivement. La plus forte concentration plasmatique d'acide tazaroténique (0,41 ng/mL) a été détectée au cours de la 4^e semaine chez un sujet de sexe féminin. Les valeurs de la concentration plasmatique

d'acide tazaroténique mesurées semblaient être indépendantes du sexe, de l'âge, et du poids corporel.

Dans le cadre d'une étude de phase 3, la crème de tazarotène à 0,1 % a été appliquée une fois par jour pendant 24 semaines en milieu clinique (période en double aveugle) sur la peau de patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière. Les valeurs moyennes de la concentration plasmatique d'acide tazaroténique après le traitement topique avec la crème de tazarotène à 0,1 % étaient de $0,092 \pm 0,073$ ng/mL (semaine 2; N = 55), $0,108 \pm 0,081$ ng/mL (semaine 12; N = 54), et $0,108 \pm 0,098$ ng/mL (semaine 24; N = 50). La plus forte concentration d'acide tazaroténique détectée dans le cadre de cette étude était de 0,423 ng/mL (au cours de la 24^e semaine). La disponibilité systémique de l'acide tazaroténique était faible et est demeurée stable après l'application une fois par jour pendant 24 semaines de la crème de tazarotène à 0,1 % sur le visage de patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière. Les concentrations plasmatiques d'acide tazaroténique observées étaient beaucoup plus faibles que les concentrations endogènes de rétinoïdes présentes naturellement dans le plasma : Des études ont révélé la présence d'acide tout-trans rétinoïque, d'acide 13-cis rétinoïque et d'acide 13-cis-4-oxo rétinoïque aux concentrations respectives de $1,32 \pm 0,46$ ng/mL, $1,63 \pm 0,85$ ng/mL et $3,68 \pm 0,99$ ng/mL.

Les résultats des études de pharmacocinétique clinique et de pharmacovigilance thérapeutique bien contrôlées portant sur l'utilisation de la crème de tazarotène pour le traitement du psoriasis en plaques, de l'acné vulgaire, et des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière indiquent une faible exposition systémique au médicament après l'application topique quotidienne de la crème de tazarotène.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TAZORAC[®] Crème (tazarotène à 0,05 % et 0,1 % p/p) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis en plaques.

TAZORAC[®] Crème à 0,1 % est indiqué pour le traitement topique des affections suivantes :

- 1) acné vulgaire
- 2) Signes et symptômes (apparence et texture) du vieillissement prématuré de la peau dû à l'exposition excessive au soleil, notamment les ridules, l'hyperpigmentation avec présence de taches, les lentigos, l'élastose, la taille des pores, et la dépigmentation irrégulière.

CONTRE-INDICATIONS

TAZORAC[®] est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux rétinoïdes, ou à l'un des excipients du produit (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES). Les rétinoïdes topiques ne doivent pas être utilisés pour soigner une dermatite séborrhéique.

TAZORAC[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. TAZORAC[®] peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme

enceinte. Des effets tératogènes et des effets sur le développement associés aux rétinoïdes ont été observés après l'administration topique ou systémique du tazarotène à des rats et des lapins (Voir « Mises en garde » et « Utilisation pendant la grossesse »).

Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle reçoit ce médicament, il est recommandé d'interrompre le traitement et d'aviser la patiente des risques possibles pour le fœtus (Voir « Mises en garde » et « Utilisation pendant la grossesse »).

MISES EN GARDE

Lorsqu'elle est utilisée pour le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière, la crème TAZORAC® à 0,1 % doit être administrée sous surveillance médicale dans le cadre d'un programme complet de protection de la peau comprenant l'utilisation d'écrans solaires et de vêtements de protection.

Les rétinoïdes peuvent provoquer une grave irritation sur la peau eczémateuse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients atteints de cette maladie.

L'utilisation excessive de TAZORAC® doit être évitée. Éviter tout contact avec les yeux, le nez, la bouche et d'autres muqueuses. Lorsqu'elle est utilisée pour le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière, la crème TAZORAC® doit être administrée avec prudence pour traiter les rides autour des yeux (pattes d'oie) et de la bouche. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau froide. La crème TAZORAC® ne doit pas être appliquée sur une peau présentant une grave inflammation ou des lésions ouvertes.

Une irritation temporaire de la peau peut survenir chez certains patients, surtout pendant les premières semaines de traitement. Si un prurit excessif, une brûlure, une rougeur de la peau ou une desquamation surviennent, il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'au rétablissement complet de la peau, ou d'ajuster la fréquence et la quantité des doses à des limites que le patient est capable de tolérer. L'application doit être étroitement surveillée en observant attentivement la réponse thérapeutique clinique et la tolérance de la peau. L'efficacité des faibles fréquences d'application n'a pas été établie.

Utilisation pendant la grossesse :

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées des risques possibles associés à l'utilisation de TAZORAC® et doivent utiliser des mesures de contraception efficaces pendant le traitement avec le médicament. La possibilité qu'une femme en âge de procréer tombe enceinte pendant le traitement doit être envisagée. La patiente doit obtenir un test de grossesse négatif dans les deux semaines précédant le début du traitement avec TAZORAC® et il est recommandé d'entreprendre l'administration du médicament pendant un cycle menstruel normal. (Voir CONTRE-INDICATIONS). Bien que le traitement de l'acné du visage uniquement entraîne une plus faible exposition systémique puisque la surface d'application du produit est plus restreinte, il est important de noter que le tazarotène est une substance tératogène, et le niveau d'exposition requis pour l'effet tératogène chez les humains est inconnu (voir la PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation **topique** du tazarotène ou d'autres rétinoïdes n'a été réalisée chez les femmes enceintes. On a signalé à de rares cas de malformations congénitales chez des nourrissons dont les mères avaient reçu un traitement topique avec un rétinoïde pendant la grossesse, bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie. Une étude rétrospective portant sur des mères ayant reçu un traitement topique avec la trétinoïne au cours du premier trimestre de la grossesse n'a relevé aucune augmentation de l'incidence des malformations congénitales.

Comme tous les rétinoïdes, le tazarotène administré par voie **orale** a des effets tératogènes. (voir **TOXICOLOGIE/Toxicité pour la reproduction**)

Des études ont démontré que le gel de tazarotène à 0,05 %, administré par voie topique pendant les jours de gestation 6 à 17 chez le rat et les jours 6 à 18 chez le lapin n'est ni tératogène, ni fœtotoxique à la dose maximale tolérée de 0,25 mg/kg/jour. Cependant, ces doses ont entraîné une légère diminution du poids et une réduction de l'ossification du squelette chez le fœtus de rat. Ces anomalies, qui sont généralement éliminées après le sevrage, pourraient être considérées comme des variantes du développement normal du fœtus. Aucune radioactivité n'a été détectée chez le fœtus après l'administration de doses multiples de 0,2 mg/kg/jour à des rats femelles en gestation. Ces observations indiquent que le traitement topique avec le tazarotène n'entraîne qu'une très faible exposition du fœtus au médicament par transfert placentaire.

PRÉCAUTIONS

Généralités : Usage externe uniquement.

TAZORAC[®] doit être appliqué uniquement sur les parties touchées. Éviter tout contact avec les yeux, les paupières et la bouche. En cas de contact avec les yeux, rincez abondamment avec de l'eau.

En raison de l'augmentation de la sensibilité au soleil, l'exposition excessive aux rayons ultraviolets, de source naturelle (soleil) ou artificielle (lampes à rayons ultraviolets) doit être réduite ou évitée sauf si elle est jugée nécessaire sur le plan médical. Les patients qui pourraient être exposés au soleil de façon excessive en raison de leur profession et les patients ayant une sensibilité inhérente au soleil devraient être particulièrement prudents pendant l'utilisation de TAZORAC[®]. Il est recommandé aux patients d'utiliser des écrans solaires ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 et des vêtements de protection pendant l'utilisation TAZORAC[®], si l'exposition au soleil ne peut être évitée.

Les patients présentant des coups de soleil doivent être avisés de ne pas utiliser TAZORAC[®] avant d'être complètement guéris.

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent causer davantage d'irritation chez les patients qui utilisent TAZORAC[®].

La partie traitée ne doit pas être recouverte de pansements ou de bandages.

L'application sur la peau normale devrait être évitée chez les patients atteints de psoriasis. Chez les patients atteints d'acné, toutes les parties de la peau propices à l'acné doivent être traitées. Chez les patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière, l'ensemble du visage doit être traité.

Interactions médicamenteuses : Il est déconseillé d'utiliser des médicaments dermatologiques et des produits cosmétiques ayant un important effet desséchant ou contenant de grandes quantités d'alcool, les astringents, les épices, l'écorce de lime, les savons ou les shampooings médicinaux, les solutions à permanente ou d'autres produits pouvant irriter la peau pendant le traitement avec TAZORAC®. Il est également recommandé de mettre la peau du patient « au repos » jusqu'à ce que les effets de ces produits disparaissent avant de commencer à utiliser TAZORAC®.

TAZORAC® doit être administré avec prudence si le patient utilise également des médicaments connus pour être photosensibilisants (p. ex., les diurétiques thiazidiques, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les phénothiazines, les sulfamides) en raison des importants risques d'augmentation de la photosensibilité.

Cancérogénicité, mutagénicité et effets sur la fertilité : Des études à long terme portant sur l'évaluation des effets du tazarotène après l'application topique chez la souris et l'administration par voie orale à des rats ont démontré que le traitement n'entraîne aucune augmentation des risques de cancérogénicité. De graves irritations de la peau, qui pourraient contribuer à l'augmentation de la carcinogenèse provoquée par la lumière, ont été observées chez des souris sans poils après l'administration topique chronique des gels de tazarotène à 0,001 %, 0,005 % et 0,01 % avec exposition intercurrente aux rayons ultraviolets pendant 40 semaines. La pertinence de ces études chez les humains n'a pas encore été établie, mais il est recommandé aux patients de réduire le plus possible l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Le tazarotène ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène dans le cadre d'une série d'essais classiques *in vitro* et *in vivo*. (Consulter la section TOXICOLOGIE pour obtenir davantage de renseignements.)

Aucune altération de la fertilité n'a été constatée chez des rats mâles traités pendant 70 jours avant l'accouplement et chez des femelles traitées pendant 14 jours avant l'accouplement avec du gel de tazarotène administré par voie topique, ainsi que pendant la gestation et l'allaitement.

L'administration topique de la dose maximale tolérée de 0,125 mg/kg/jour du gel de tazarotène à des rats femelles de la génération F0 à partir du 16^e jour de gestation jusqu'au 20^e jour de lactation n'a eu aucun effet sur les capacités de reproduction des animaux de la génération F1 et sur la survie et le développement des animaux de la génération F2.

Allaitement : Après l'application de doses topiques uniques de gels de ¹⁴C-tazarotène sur la peau de rats en lactation, de très faibles niveaux de radioactivité ont été détectés dans le lait, ce qui laisse à penser qu'une quantité limitée de substances reliées au médicament pourrait être transférée à la progéniture par le lait. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, on recommande la prudence au moment d'administrer du tazarotène à une femme qui allaite.

Enfants (moins de 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité du tazarotène n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

Parmi les sujets ayant participé aux études cliniques portant sur l'utilisation de la crème de tazarotène pour le traitement du psoriasis, 120 étaient âgés de plus de 65 ans. Globalement, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes et aucune autre expérience clinique n'a relevé des différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation de la crème de tazarotène pour le traitement de l'acné chez les personnes âgées de plus de 65 ans ou plus.

Parmi les 1131 sujets ayant participé aux études cliniques portant sur le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière, 44 patients de sexe masculin et 180 patients de sexe féminin étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence globale en termes d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes et aucune autre expérience clinique n'a relevé des différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Psoriasis : Les effets indésirables les plus fréquemment ($\geq 5\%$) signalés comme étant associés au traitement au cours des essais cliniques de phase 3 portant sur l'utilisation de la crème de tazarotène pour le traitement du psoriasis ($n = 860$) étaient les suivants : prurit (20,7 %), érythème (14,3 %), brûlure (12,7 %), and irritation (8,3 %). Parmi les effets moins fréquemment ($\geq 1\%$ à $< 5\%$) signalés, on retrouve une desquamation (2,9 %), des douleurs cutanées (2,4 %), une dermatite de contact irritante (2,3 %), l'aggravation du psoriasis (2,3 %), des picotements (2,1 %), des éruptions cutanées (2,1 %), une dermatite (2,0 %), un eczéma (1,5 %), une sécheresse de la peau (1,5 %) et une hypertriglycémie (1,0 %). L'incidence et la gravité de ces effets indésirables semblent être liées à la dose administrée.

Acné : Les effets indésirables les plus fréquemment ($\geq 5\%$) signalés comme étant associés au traitement au cours des essais cliniques de phase 3 portant sur l'utilisation de la crème de tazarotène à 0,1 % pour le traitement du psoriasis ($n = 424$) étaient les suivants : desquamation (29,2 %), sécheresse cutanée (26,9 %), érythème (20,5 %) et sensation de brûlure (13,9 %). Un prurit (4,5 %), des irritations (4,0 %), de la douleur au visage (1,9 %), et des picotements (1,7 %) faisaient partie des effets indésirables moins fréquemment ($\geq 1\%$ à $< 5\%$) signalés.

Altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière : Les effets indésirables associés au traitement les plus fréquemment ($\geq 5\%$) signalés au cours des essais cliniques portant sur l'utilisation de TAZORAC[®] pour le traitement des signes et symptômes du vieillissement prématuré de la peau dû à l'exposition excessive au soleil ($n = 567$) étaient les suivants : desquamation (39,3 %), érythème (33,2 %), sensation de brûlure (24,5 %), sécheresse cutanée (15,7 %), irritation de la peau (9,3 %), prurit (8,8 %) et dermatite de contact irritante (7,2 %).

Parmi les effets indésirables moins fréquemment signalés (>1 % à <5 %), on retrouve des picotements (3,2 %), l'apparition d'acné (2,3 %) et des éruptions cutanées (1,9 %).

Aucun cas de sensibilisation par contact, de phototoxicité ou de photoallergie n'a été signalé lors d'études portant sur l'innocuité de l'application topique des crèmes de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % chez humain, mais le médicament provoquait une irritation modérée après l'application de doses exagérées. (Voir la section TOXICOLOGIE.)

Expérience post-commercialisation : Aucun effet indésirable du médicament n'a été signalé après sa commercialisation.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'usage topique excessif de TAZORAC[®] peut entraîner des rougeurs prononcées, une desquamation, ou un inconfort (voir la section MISES EN GARDE). L'ingestion par inadvertance de tazarotène peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux associés à la prise orale d'une quantité excessive de vitamine A, notamment des effets tératogènes chez les femmes en âge de procréer. En cas d'ingestion accidentelle, il faut surveiller le patient et prendre des mesures de soutien appropriées au besoin, notamment un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdosage, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, un service des urgences hospitalier ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

POSOLOGIE

Généralités : Pour usage topique uniquement

L'application du médicament peut provoquer une irritation excessive de la peau chez les personnes à peau sensible. Dans les cas où il a été nécessaire de traiter temporairement, ou de réduire la posologie à une plus faible concentration (chez les patients atteints de psoriasis) ou à des niveaux pouvant être tolérés par le patient, il est possible de poursuivre le traitement, ou d'augmenter la concentration du médicament ou la fréquence d'application lorsque le patient devient capable de tolérer le traitement. L'application doit être étroitement surveillée grâce à une observation attentive de la réponse thérapeutique clinique et de la tolérance de la peau. L'efficacité n'a pas été établie pour des fréquences d'utilisation inférieures à une dose unique quotidienne.

Pour le traitement du psoriasis : Il est recommandé de commencer le traitement avec TAZORAC[®] Crème à 0,05 %, et d'augmenter la dose à 0,1 % si celle-ci est tolérée ou indiquée sur le plan médical. Appliquer une mince couche (2 mg/cm²) de TAZORAC[®] une fois par jour, en soirée, de manière à recouvrir uniquement la lésion de psoriasis. Si vous prenez un bain ou une douche avant l'utilisation, attendez que la peau soit sèche avant d'appliquer la crème. Si vous utilisez des émollients, veillez à les appliquer au moins une heure avant l'utilisation de

TAZORAC®. Il faudra soigneusement éviter d'appliquer TAZORAC® sur la peau saine, car elle pourrait être plus sensible à l'irritation.

Pour le traitement de l'acné : Nettoyez délicatement le visage. Attendez que la peau soit sèche et appliquez une mince couche (2 mg/cm^2) de TAZORAC® Crème à 0,1 % une fois par jour, en soirée, sur les lésions d'acné. Utilisez suffisamment de produit pour recouvrir entièrement la partie touchée.

Pour le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière : Pour le traitement des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière (vieillesse prématurée de la peau due à une exposition excessive au soleil), appliquez une toute petite quantité du médicament une fois par jour de manière à recouvrir légèrement l'ensemble du visage, y compris les paupières si vous le souhaitez. Vous pouvez utiliser des hydratants pour le visage aussi fréquemment que vous le souhaitez. Les hydratants peuvent être utilisés avant ou après l'application de la crème de tazarotène, mais il est important d'attendre que le premier produit appliqué soit absorbé dans la peau avant d'utiliser le suivant. Si vous avez du maquillage sur le visage, démaquillez d'abord votre peau avant d'appliquer TAZORAC®.

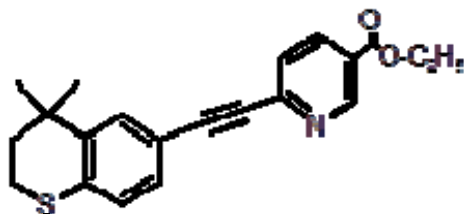
La durée du maintien des effets bénéfiques sur les ridules du visage, sur l'hypopigmentation ou l'hyperpigmentation avec présence de taches et sur les lentigos bénins du visage après l'arrêt du traitement avec la crème TAZORAC® à 0,1 % n'a pas été établie.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commun : tazarotène

Nom chimique : 6-[2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)] nicotinate d'éthyle

Formule de structure :



Formule moléculaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$

Poids moléculaire : 351,46

Numéro CAS : 118292-40-3

Description :

Poudre ou cristaux jaunâtres, insolubles dans l'eau, légèrement solubles dans l'éthanol, très solubles dans l'alcool benzylique.

Composition :

Une crème émoulliente de couleur blanc à légèrement blanc cassé contenant du tazarotène à 0,1 % ou 0,05 % (p/p). Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique 1,0 % (p/p) comme agent de conservation, carbomer 934P, carbomer 1342, édétate disodique, triglycérides à chaînes moyennes, huile minérale, eau purifiée, thiosulfate de sodium, monooléate de sorbitane et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage :

TAZORAC[®] doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25 °C).

DISPONIBILITÉ DES FORMES DE POSOLOGIE

TAZORAC[®] est disponible en concentrations de available in concentrations de tazarotène à 0,1 % ou 0,05 % (p/p). Il est offert dans un tube en aluminium souple de 30 grammes. Un échantillon pour médecin dans un format de 3,5 grammes est également disponible.

PHARMACOLOGIE**Phase préclinique**Métabolisme et pharmacocinétique**Absorption :**

L'exposition systémique à l'« acide tazaroténique » après l'administration de doses multiples quotidiennes de la crème de tazarotène à 0,1 % par voie topique a été évaluée dans le cadre de plusieurs études toxicologiques :

Durée	C _{max} (ng/mL)	ASC (ng·h/mL)	N
Rats			
3 mois	11,4 ± 10,9	111 ± 15	4
Porcs miniatures			
3 mois	3,74 ± 2,11	61,5 ± 31,2	10

L'absorption systémique du tazarotène chez le rat et le singe était de 40 % et 2 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique de gel de tazarotène par voie topique. Après l'administration de multiples doses topiques de gel de tazarotène à des rats, la demi-vie apparente du principal métabolite actif, l'« acide tazaroténique » dans la circulation systémique, était de trois jours.

Les demi-vies d'élimination du tazarotène après administration intraveineuse chez la souris, le hamster, le cobaye, le lapin et le singe étaient courtes (moins de 20 minutes), mais quantifiables. L'élimination de l'« acide tazaroténique » était limitée sur le plan du taux de formation avec une demi-vie de 1,3 à 3 heures. Les demi-vies terminales du tazarotène et de l'« acide tazaroténique » étaient de 5,7 heures et 11 heures respectivement chez le porc miniature. En raison de l'hydrolyse rapide du tazarotène en son principal métabolite, l'« acide tazaroténique », le

tazarotène n'a pas été détecté chez le rat après administration par voie intraveineuse ou par voie orale et l'« acide tazaroténique » était la seule substance dérivée du médicament présente dans la circulation systémique.

Distribution : Après administration par voie intraveineuse du ^{14}C -tazarotène à des rats, des concentrations élevées de radioactivité ont été détectées dans les tissus après 30 minutes, puis ces taux ont baissé pour atteindre de très faibles niveaux dans la plupart des tissus après 48 heures. Le foie, la rate, et le plasma étaient les tissus qui présentaient la plus forte concentration initiale de radioactivité. Des niveaux élevés de radioactivité dus à l'excrétion biliaire ont été observés dans le tractus gastro-intestinal. Les niveaux de radioactivité ont baissé plus lentement dans les glandes surrénales, la moelle osseuse, l'ovaire, le foie et la rate par rapport aux niveaux détectés dans le plasma.

Lorsqu'une dose unique de crème à 0,1 % a été appliquée par voie topique, le ^{14}C -tazarotène était rapidement distribué dans les différentes couches de la peau de porcs miniatures et sa concentration dans la peau atteignait des niveaux élevés après 24 heures, c.-à-d. 10,5 µg-éq/g dans l'épiderme et 0,412 µg-éq/g dans le derme. Les concentrations de tazarotène dans la peau ont augmenté pour atteindre 76,8 µg-éq/g dans l'épiderme et 0,732 µg-éq/g dans le derme après l'application topique quotidienne de la crème pendant 7 jours.

La distribution tissulaire du ^{14}C -tazarotène chez le rat après administration par voie topique a entraîné des concentrations nettement inférieures à celles détectées après l'administration intraveineuse dans tous les tissus à l'exception de la peau. Une faible quantité de ^{14}C -tazarotène traverse le placenta chez les rats et les lapins en gestation. Après administration topique du ^{14}C -tazarotène à des rates allaitantes, les taux de radioactivité détectés dans le plasma étaient comparables à ceux observés dans le lait. Ces résultats indiquent que les substances dérivées du médicament présentes dans le plasma sont diffusées dans le lait maternel.

Plus de 99 % de l'« acide tazaroténique » présent dans la circulation est lié aux protéines plasmatiques, ce qui entraîne un faible volume de distribution correspondant à environ 0,5 L/kg chez la souris, le rat, le lapin et le singe. Le volume de distribution du tazarotène était <2 L/kg chez la souris, le hamster, le lapin et le singe, et d'environ 8 L/kg chez le porc miniature.

L'« acide tazaroténique » était la principale substance dérivée du médicament dans tous les tissus des mères et des fœtus examinés (sauf dans le foie des mères). Le métabolisme systémique rapide du médicament limite la distribution tissulaire et l'exposition du corps au tazarotène.

Métabolisme : Les voies métaboliques du tazarotène étaient similaires chez les animaux et chez l'humain et étaient bien caractérisées, notamment l'hydrolyse de l'ester pour former l'acide libre et la réaction d'oxydation pour former les métabolites sulfoxyde et sulfone. Le tazarotène n'était pas excrété sous forme inchangée. Chez la plupart des espèces, le principal métabolite urinaire était l'AGN 190844, le sulfoxyde de l'acide libre, « acide tazaroténique », qui représentait près de 90 % de la radioactivité excrétée dans l'urine. Les métabolites excrétés dans les fèces étaient l'« acide tazaroténique », l'AGN 190844, l'AGN 190843 (le sulfone de l'« acide tazaroténique ») et un métabolite polaire identifié comme un dérivé oxygéné de l'« acide tazaroténique ».

Lorsqu'il a été injecté par voie intrapéritonéale chez les rats pendant huit jours à des doses entraînant des taux sanguins environ 100 fois supérieurs aux niveaux prévus chez l'humain, le tazarotène n'a eu aucun effet sur le poids du foie, le contenu en P-450, ou les activités de P-450 et de l'UDP-glucuronyltransférase.

Excrétion : L'excrétion fécale était la principale voie d'élimination du médicament, en raison de l'importante excrétion biliaire. Chez les singes, le taux d'excrétion du médicament dans les urines et les fèces était similaire.

Phase clinique

Pharmacodynamie

Psoriasis :

Les effets pharmacologiques du gel de tazarotène à 0,05 % ont été évalués en fonction de plusieurs marqueurs de différenciation de l'épiderme et de l'inflammation des lésions psoriasiques qui se sont révélés anormaux dans le cadre de différentes études. Dans le cadre d'une étude, sept patients atteints de psoriasis ont appliqué le gel de tazarotène à 0,05 % sur des plaques bilatérales deux fois par jour pendant deux semaines, puis ont appliqué le gel excipient deux fois par jour pendant deux semaines supplémentaires. Tous les cinq marqueurs de différenciation (TGase K, filaggrine, kératine 16, involucrine, EGF-R) étaient normaux pendant la durée de l'étude (quatre semaines), même si les changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'expression des marqueurs de l'inflammation ICAM-1 et HLA-DR était réduite aussi bien dans l'épiderme que dans le derme. À l'exception de celles qui ont été observées dans les cellules dermiques HLA-DR, ces diminutions étaient statistiquement significatives. L'absence de cellules épidermiques ICAM-1 + était marquée chez six des sept sujets.

Métabolisme et pharmacocinétique

Absorption et demi-vie : Les études pharmacocinétiques contrôlées portant sur le gel de ¹⁴C-tazarotène à 0,1 % indiquent que moins de 1 % de la dose est absorbée lorsqu'une dose topique unique (sans occlusion) est appliquée sur les plaques psoriasiques, et qu'environ 5 % de la dose est absorbée après l'application sur la peau normale sous occlusion.

Lorsque les gels de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % ont été appliqués sur la peau normale de manière à recouvrir plus de 20 % de la surface corporelle pendant 10 heures, le tazarotène n'était pas détectable dans le plasma, et les concentrations plasmatiques maximales de l'« acide tazaroténique » ($0,33 \pm 0,17$ et $0,47 \pm 0,25$ ng/mL, respectivement) ont été atteintes environ 15 heures après l'administration.

Après l'application topique du gel de tazarotène à 0,1 % pendant sept jours sur une peau normale de manière à recouvrir plus de 20 % de la surface du corps (0,1 mg/kg/jour), la concentration plasmatique maximale était de $0,72 \pm 0,58$ ng/mL après neuf heures, et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour une période de 24 heures était de $10,1 \pm 7,2$ ng·h/mL.

Dans le cadre d'une étude d'une durée 14 jours menée chez neuf patients atteints de psoriasis, des doses mesurées de la crème de tazarotène à 0,1 % ont été appliquées quotidiennement par le personnel médical les lésions sans occlusion (5 % à 35 % de la surface du corps); moyenne $\pm$ ET : 14 ± 11 %). La $C_{\max}$ était de $2,31 \pm 2,78$ ng/mL, 8 heures après l'administration de la dernière dose et l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ était de $31,2 \pm 35,2$ ng·h/mL chez les cinq patients qui ont reçu des

doses cliniques de 2 mg de crème/cm². Après l'administration d'une dose exagérée de 10 mg de crème/cm², la C_{max} était de 3,07 ng/mL ± 2,63 ng/mL (N = 4) 7 heures plus tard, et l'ASC_{0-24 h} était de 46,4 ± 37,6 ng·h/mL. La dose clinique recommandée (2 mg de crème/cm²) et la dose exagérée (10 mg de crème/cm²) ont entraîné une exposition systémique à l'« acide tazaroténique » similaire chez les sujets atteints de psoriasis. L'extrapolation de ces résultats afin d'estimer les valeurs pour une dose exagérée (10 mg de crème/cm²) appliquée sur 20 % de la surface du corps, a donné une C_{max} de 6,04 ± 1,09 ng/mL et une ASC_{0-24 h} de 98,4 ± 18,6 ng·h/mL.

Dans le cadre d'une étude portant sur l'utilisation de TAZORAC[®] pour le traitement des patients atteints d'acné vulgaire, la crème de tazarotène à 0,1 % a été appliquée une fois par jour pendant environ 30 jours sur le visage (N = 8) ou 15 % des sujets (dose exagérée) ou sur le corps (N = 10) de femmes atteintes d'acné vulgaire modérée ou grave. Les valeurs moyennes maximales de la C_{max} et de l'ASC de l'« acide tazaroténique » ont été atteintes au 15^e jour et la valeur de C_{max} la plus élevée chez les patientes du groupe ayant reçu la dose exagérée était de 1,91 ng/mL. Les valeurs moyennes ± ET de la C_{max} et de l'ASC_{0-24 h} de l'acide tazaroténique au jour 15 étaient de 1,20 ± 0,41 ng/mL (N = 10) et de 17,01 ± 6,15 ng·h/mL (N = 10), respectivement. Chez les patientes du groupe ayant reçu un traitement du visage uniquement, les valeurs moyennes ± ET de la C_{max} et de l'ASC_{0-24 h} étaient de 0,10 ± 0,06 ng/mL (N = 8) et de 1,54 ± 1,01 ng·h/mL (N = 8), respectivement, au jour 15.

La crème de tazarotène 0,1 % a été administrée par voie topique à des doses normales (application sur le visage uniquement, N = 8 [6 femmes et 2 hommes]) et à des doses exagérées (application sur 15 % de la surface du corps présentant des altérations dues à l'exposition à la lumière, N = 16 [8 femmes et 8 hommes]) après une seule dose et après une application topique répétée pendant quatre semaines chez des patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière.

Les résultats de cette étude ont démontré que les concentrations plasmatiques d'acide tazaroténique détectées après l'application sur le visage uniquement étaient très faibles. Chez les patientes du groupe ayant reçu un traitement du visage uniquement, les valeurs moyennes maximales de la C_{max} et de l'ASC de l'acide tazaroténique ont été atteintes au jour 15, les valeurs moyennes ± ET de la C_{max} et de l'ASC_{0-24 h} de l'acide tazaroténique étant de 0,236 ± 0,255 ng/mL (N = 8) et de 2,44 ± 1,38 ng·h/mL (N = 8), respectivement. La biodisponibilité systémique de l'acide tazaroténique était indépendante du sexe.

Les concentrations plasmatiques d'acide tazaroténique étaient plus élevées après l'application sur 15 % de la surface du corps présentant des altérations dues à l'exposition à la lumière. Chez les patientes du groupe ayant reçu des doses exagérées, les valeurs moyennes maximales de la C_{max} et de l'ASC de l'acide tazaroténique ont été atteintes au jour 22. La valeur moyenne ± ET de l'ASC_{0-24 h} de l'acide tazaroténique au jour 22 était de 23,8 ± 7,0 ng·h/mL (N = 16). La concentration maximale moyenne était de 1,75 ± 0,53 ng/mL. Cette concentration maximale moyenne était similaire aux concentrations individuelles endogènes de l'acide tout-trans rétinolique et de ses métabolites, qui varieraient de 1 à 4 ng/mL, leur concentration totale pouvant atteindre 6,63 ng/mL.

Après l'administration d'une dose de 15 µg/kg de tazarotène par voie intraveineuse à des volontaires sains, le médicament a été éliminé de la circulation systémique sous forme

inchangée, la demi-vie terminale étant d'environ 6 heures. Les concentrations d'« acide tazaroténique » ont augmenté rapidement pour atteindre des niveaux plus élevés que ceux du tazarotène, puis ont diminué de manière biexponentielle, avec une demi-vie terminale de 14 heures. Après l'administration d'une dose unique du gel de tazarotène à 0,1 % par voie topique aux mêmes volontaires (2 mg de gel/cm² sur 20 % de la surface du corps et retrait de la dose après 12 heures), il a été déterminé que la biodisponibilité systémique du tazarotène était inférieure à 1 % de la dose appliquée. La demi-vie terminale de l'« acide tazaroténique » après administration topique du gel de tazarotène était similaire à la demi-vie terminale du tazarotène administré par voie intraveineuse.

Les concentrations plasmatiques de tazarotène et d'« acide tazaroténique » ont été surveillées dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement du psoriasis avec les crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 %. Seuls trois patients parmi les 139 sujets traités présentaient des taux quantifiables de tazarotène, la plus forte concentration détectée s'élevant à 0,09 ng/mL. La plupart des échantillons de plasma présentaient des concentrations d'« acide tazaroténique » situées en dessous du seuil de quantification de l'essai (<0,1 ng/mL). Seuls six patients parmi les sujets traités présentaient des concentrations plasmatiques d'« acide tazaroténique » supérieures à 1 ng/mL, la plus forte concentration détectée s'élevant à 2,4 ng/mL.

Dans le cadre d'un essai clinique de phase 3, la crème de tazarotène à 0,1 % a été appliquée une fois par jour pendant 12 semaines sur le visage de patients atteints d'acné vulgaire. Les valeurs moyennes $\pm$ ET de la concentration plasmatique d'acide tazaroténique aux semaines 4 et 8 étaient de $0,078 \pm 0,073$ ng/mL (N = 47) et de $0,052 \pm 0,037$ ng/mL (N = 42), respectivement. La plus forte concentration plasmatique d'acide tazaroténique (0,41 ng/mL) a été détectée au cours de la 4^e semaine chez un sujet de sexe féminin. Les valeurs de la concentration plasmatique d'acide tazaroténique mesurées semblaient être indépendantes du sexe, de l'âge, et du poids corporel.

Des essais de pharmacovigilance thérapeutique ont été également menés dans le cadre de l'une des deux études de phase 3 afin d'évaluer l'exposition systémique après l'application de la crème de tazarotène à 0,1 % une fois par jour pendant 24 semaines en milieu clinique (période en double aveugle) à des patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière. Les valeurs moyennes de la concentration plasmatique d'acide tazaroténique après le traitement topique avec la crème de tazarotène à 0,1 % étaient de $0,092 \pm 0,073$ ng/mL (semaine 2; N = 55), $0,108 \pm 0,081$ ng/mL (semaine 12; N = 54), et $0,108 \pm 0,098$ ng/mL (semaine 24; N = 50). La plus forte concentration d'acide tazaroténique détectée dans le cadre de cette étude était de 0,423 ng/mL (au cours de la 24^e semaine). La disponibilité systémique de l'acide tazaroténique était faible et est demeurée stable après l'application une fois par jour pendant 24 semaines de la crème de tazarotène à 0,1 % sur le visage de patients présentant des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière. Les concentrations plasmatiques d'acide tazaroténique observées étaient beaucoup plus faibles que les concentrations endogènes de rétinoïdes présentes naturellement dans le plasma : Des études ont révélé la présence d'acide tout-trans rétinoïque, d'acide 13-cis rétinoïque et d'acide 13-cis-4-oxo rétinoïque aux concentrations respectives de $1,32 \pm 0,46$ ng/mL, $1,63 \pm 0,85$ ng/mL et $3,68 \pm 0,99$ ng/mL.

La demi-vie plasmatique apparente de l'« acide tazaroténique » après l'administration topique d'une dose quotidienne unique de tazarotène était d'environ 18 heures. L'« acide tazaroténique » est le principal métabolite du tazarotène.

Distribution : Après administration topique du gel de tazarotène sur une peau normale sous occlusion, 5 % et 0,5 % de la dose appliquée ont été récupérés dans la couche cornée et dans les couches de l'épiderme-derme, respectivement. Chez les patients atteints de psoriasis, 1,4 % et 2,4 % des doses topiques appliquées sans occlusion ont été récupérés dans la couche cornée et dans les couches de l'épiderme-derme, respectivement.

Le tazarotène et l'« acide tazaroténique » sont fortement liés (plus de 99 %) au plasma humain et à l'albumine. Le ratio sang-plasma du ¹⁴C-tazarotène était inférieur à un, ce qui indique une plus grande affinité pour les protéines plasmatiques par rapport aux globules rouges.

Métabolisme : Après application topique, *in vitro*, sur la peau humaine fraîchement prélevée, le ¹⁴C-tazarotène a été métabolisé en « acide tazaroténique » dans la peau.

Après administration topique à des sujets sains, le gel de ¹⁴C-tazarotène a été rapidement hydrolysé par des estérases en « acide tazaroténique » puis transformé en dérivés inactifs de sulfoxyde et de sulfone par l'intermédiaire du métabolisme oxydatif. Les métabolites secondaires de l'« acide tazaroténique » (sulfoxyde, sulfone, et un dérivé oxygéné de l'« acide tazaroténique ») ont été détectés dans l'urine et les fèces humaines.

Le métabolisme systémique rapide du médicament limite la distribution tissulaire et l'exposition du corps au tazarotène.

Excrétion : Le tazarotène n'était pas excrété sous forme inchangée. Après l'administration topique du gel de ¹⁴C-tazarotène sous occlusion à des volontaires sains, l'absorption systémique représentait environ 5 % de la dose appliquée; 2,6 % et 2,7 % de la dose ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement sur une période de 7 jours. Après l'application d'une dose topique sans occlusion à des patients atteints de psoriasis, l'absorption systémique totale était inférieure à 0,8 % de la dose appliquée; 0,3 % et 0,4 % de la dose ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement. Trois jours après le retrait du médicament, le taux d'excrétion représentait plus de 75 % de l'excrétion totale du médicament et l'excrétion de la radioactivité était similaire dans les urines et les fèces.

TOXICOLOGIE

Études chez les animaux

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du tazarotène a été évaluée chez le rat, le lapin, le chien et le singe par administration topique, orale, ou intraveineuse. L'administration topique du tazarotène sur la peau a entraîné une légère irritation, mais aucune toxicité systémique. L'application de doses topiques uniques (jusqu'à 0,1 mg) de gels de tazarotène sur la peau intacte rasée de rats sans occlusion et sur la peau intacte et abrasée de lapins sous occlusion n'a entraîné qu'un érythème léger sur la peau traitée, mais aucune toxicité systémique.

Les fortes doses de tazarotène administrées par voie systémique ont été bien tolérées. L'administration d'une dose unique de 2 g/kg par voie orale à des rats n'a entraîné aucune létalité. L'administration de doses uniques de tazarotène administrées par voie intraveineuse à des rats (2 mg/kg) et des singes cynomolgus (0,75 mg/kg) n'a entraîné aucun effet indésirable.

L'administration par voie intraveineuse (dans la veine de l'oreille) de doses de tazarotène pouvant atteindre 0,75 mg/kg (dans un excipient constitué d'éthanol à 95 %) à des lapins, a entraîné une irritation locale reliée à l'excipient, tandis que des doses allant jusqu'à 0,060 mg/kg (dans un excipient constitué d'éthanol à 45 %) n'ont entraîné aucun effet indésirable. L'administration d'une dose de 0,75 mg/kg de tazarotène (dans un excipient constitué d'éthanol à 45 %) par voie intraveineuse à des chiens n'a entraîné aucun effet local ou systémique.

Toxicité par administration répétée (subchronique/chronique)

Études de toxicité par administration de doses topiques multiples - Crème de tazarotène

a. Rat

L'administration par voie topique de doses de 0,05, 0,125 ou 0,25 mg/kg/jour de crèmes de tazarotène à 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 %, respectivement, pendant 3 mois à des rats a entraîné une irritation de la peau réversible de gravité proportionnelle à la dose administrée. Parmi les effets systémiques caractéristiques de l'exposition aux rétinoïdes qui ont été observés aux doses de 0,125 ou 0,25 mg/kg/jour, on retrouve une baisse du gain moyen de poids corporel, une diminution des taux de globules rouges, d'hémoglobine, de l'hématocrite, d'albumine et de cholestérol et une augmentation des enzymes hépatiques. Une vacuolisation hépatocellulaire a été observée après l'administration de la dose de 0,25 mg/kg/jour. Après l'administration des doses de 0,05, 0,125 ou 0,25 mg/kg/jour, les valeurs de la $C_{\max}$ de l'« acide tazaroténique » étaient de 1,22, 2,89 et 11,4 ng/mL, respectivement, et les valeurs de l'ASC étaient de 20,2, 49,1 et 111 ng·h/mL, respectivement.

b. Porcs miniatures

L'administration par voie topique de doses de 0,05, 0,125 et 0,25 mg/kg/jour de crèmes de tazarotène à 0,025 %, 0,05 % et 0,1 %, respectivement, pendant 3 mois à des porcs miniatures a entraîné une irritation de la peau réversible de gravité proportionnelle à la dose administrée. Aucun effet systémique n'a été observé. Après l'administration des doses de 0,05, 0,125 ou 0,25 mg/kg/jour, les valeurs de la $C_{\max}$ de l'« acide tazaroténique » étaient de 0,386, 1,57 et 3,74 ng/mL, respectivement, et les valeurs de l'ASC étaient de 7,12, 27,6 et 65,5 ng·h/mL, respectivement.

Études de toxicité par administration de doses multiples par voie orale

a. Rats

L'administration de tazarotène par voie orale chez le rat a entraîné une toxicité systémique avec des taux sanguins du médicament indiquant une absorption par voie gastro-intestinale. Des concentrations sanguines d'« acide tazaroténique » de 0,4 à 1,6 ng/mL ont été observées après l'incorporation de doses de 0,05, 0,1 ou 0,5 mg/kg/jour de tazarotène dans l'alimentation. L'administration d'une faible dose (0,05 mg/kg/jour) n'a entraîné aucun effet néfaste important. L'incorporation de doses de 0,025, 0,050 ou 0,250 mg/kg/jour de tazarotène dans l'alimentation pendant 26 semaines a entraîné des moyennes de concentration sanguine maximale d'« acide tazaroténique » de 0,5, 0,7, et 1,8 ng/mL, respectivement. L'administration d'une dose de 0,025 mg/kg/jour a entraîné une légère diminution des taux d'albumine et de cholestérol sériques uniquement chez les mâles. Aucun effet n'a été observé chez les femelles. Dans l'ensemble, parmi les signes de toxicité les plus souvent observés après l'administration de fortes doses, on retrouve une diminution des taux d'albumine, de calcium et de cholestérol sériques et une augmentation des taux de phosphatase alcaline. Une réduction du gain de poids, des signes d'insuffisance hépatique comme une augmentation des taux de bilirubine et d'aminotransférases et des effets sur le squelette ont été observés, mais ces effets étaient réversibles après l'arrêt du

traitement. Les décès associés à une dose excessive seraient attribuables à une hémorragie interne et à une surcharge des fonctions hépatiques. Le rat semble être l'espèce la plus sensible au tazarotène et la dose de 0,05 mg/kg/jour est considérée comme la dose sans effet.

b) Singes

L'administration de tazarotène par voie orale à des singes cynomolgus a entraîné divers effets qui étaient proportionnels aussi bien à la dose administrée qu'à la durée du traitement. Après l'administration de doses atteignant 1,60 mg/kg/jour dans le cadre d'études sur 3 mois, les principaux effets semblaient être une insuffisance rénale et une minéralisation secondaire de plusieurs tissus mous. L'administration d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg/jour pendant 3 mois n'a entraîné aucun effet néfaste important chez les singes mâles et femelles. Les taux sanguins moyens d'« acide tazaroténique » observés au cours de l'étude après l'administration de doses de 0,05, 0,125 et 0,25/0,50 mg/kg/jour de solutions de tazarotène pendant 6 mois (la dose de 0,5 mg/kg/jour a été réduite à 0,25 mg/kg/jour au début de la 11^e semaine) étaient de 10,3, 26,1 et 37,0/49,8 ng/mL respectivement, deux heures après l'administration de la dose. Aucune des doses n'a entraîné une altération hématologique ou une modification de la composition chimique du sang. L'examen histologique du fémur a révélé une perturbation et/ou une ossification prématurée du cartilage de conjugaison chez les sujets ayant reçu les doses de 0,125 et 0,50/0,25 mg/kg/jour. Une réduction de la calcification au niveau des jonctions costo-chondrales des côtes a été observée chez les femelles après l'administration de la dose de 0,125 mg/kg/jour et chez les sujets des deux sexes ayant reçu des doses élevées. Au niveau des vertèbres et du sternum, une ankylose et une perturbation du cartilage de conjugaison ont été observées aussi bien chez les mâles que chez les femelles ayant reçu des doses élevées. Une perturbation du cartilage de conjugaison a également été observée au niveau des vertèbres des mâles ayant reçu la dose de 0,125 mg/kg/jour.

Une étude portant sur l'évaluation des effets des doses de 0,0125, 0,025 et 0,125 mg/kg/jour (réduction de la dose initiale de 0,250 mg/kg/jour chez les mâles après 6 mois de traitement) de tazarotène administré par voie orale pendant 52 semaines a été menée chez le singe. Aucun effet lié au traitement ni signe radiologique de toxicité osseuse n'a été observé après 12 mois de traitement avec des doses faibles et intermédiaires. Des signes évidents d'effets sur les os ont été observés chez les mâles ayant reçu de fortes doses et dans une moindre mesure, chez les femelles. Parmi ces effets, mentionnons des effets sur le développement du squelette, des altérations articulaires, une cyphose et une ossification prématurée du cartilage de conjugaison. Les concentrations sanguines d'« acide tazaroténique » mesurées après l'administration de doses de 0,0125, 0,025, 0,125, et 0,25 mg/kg/jour aux mâles uniquement, indiquaient des valeurs moyennes de $C_{\max}$ de 3,72, 5,29, 22,5 et 54,1 ng/mL, respectivement.

Cancérogénicité/Photocancérogénicité

Aucun signe d'augmentation de la cancérogénicité attribuable au traitement n'a été observé après l'application topique de doses de 0,05, 0,125, 0,25, 1,00 mg/kg/jour (femelles), et 1,00/0,50 mg/kg/jour (mâles) de gels de tazarotène à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % et 0,1 % respectivement, à des souris pendant environ 21 mois. En raison d'une grave irritation cutanée, le traitement de souris mâles avec une forte dose (1,00 mg/kg/jour) a été interrompu à la 42^e semaine, puis a été repris avec la moitié de la dose (0,50 mg/kg/jour), à la 53^e semaine. Les concentrations sanguines d'« acide tazaroténique » mesurées aux semaines 16, 53 et 79, indiquaient des valeurs moyennes de $C_{\max}$ variant de 11,1 ng/mL (0,05 mg/kg/jour) à 67,6 ng/mL

(1,0 mg/kg/jour). Aucune augmentation de la cancérogénicité attribuable au traitement avec le tazarotène n'a été observée dans le cadre de cette étude.

Aucun signe de cancérogénicité attribuable au traitement n'a été observé après l'administration par voie alimentaire de doses de 0,025, 0,050 et 0,125 mg/kg/jour de composés du tazarotène à des rats pendant deux ans. Les taux sanguins moyens d'« acide tazaroténique » variaient de 0,746 ng/mL (dose de 0,025 mg/kg/jour) à 2,96 ng/mL (dose de 0,125 mg/kg/jour) à la fin de la période de traitement. Les taux sanguins observés pour les fortes doses étaient trois fois plus élevés que les niveaux considérés sans danger en comparaison avec les concentrations moyennes maximales d'« acide tazaroténique » observées après l'administration topique à des volontaires sains.

Des souris sans poils ont été traitées avec des gels de Tazarotène à 0 %, 0,001 %, 0,005 % et 0,01 %, puis exposées aux rayons ultraviolets (UV) une fois par jour, cinq jours par semaine, pendant 40 semaines dans le cadre d'une étude de photocancérogénicité chronique. En raison d'une grave irritation cutanée attribuable à la substance étudiée chez certaines souris mâles et femelles ayant reçu les gels à 0,005 % et 0,01 %, le traitement a été interrompu pour ces groupes au cours de la 24^e semaine. L'exposition aux UV a été poursuivie pour toutes les souris. Une augmentation de la carcinogenèse provoquée par la lumière a été observée chez tous les animaux traités avec les gels à 0,001 %, 0,005 % et 0,01 %. On a observé une accélération de la prévalence cumulée des tumeurs, une diminution de la durée médiane des périodes de latence et une augmentation marquée des risques ($p < 0,001$) d'apparition de tumeurs. Une augmentation similaire de la carcinogenèse provoquée par la lumière a été observée dans le cadre d'études portant sur des substances apparentées, notamment la trétinoïne (concentrations de 0,001 % et 0,01 %) administrée par voie topique. Bien que la pertinence de cette étude chez l'humain ne soit pas clairement établie, les patients devraient réduire le plus possible l'exposition au soleil ou aux rayons UV.

Études de mutagénicité

Une série d'essais classiques *in vitro* et *in vivo* a été réalisée pour évaluer la mutagénicité du tazarotène. Parmi les essais *in vitro* qui ont été effectués, on retrouve un test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains en culture, et un test de mutation HPRT sur des cellules de mammifère CHO (cellules ovariennes de hamsters chinois). Un test *in vivo* du micronoyau chez la souris a également été effectué. Ces différents essais n'ont révélé aucune activité mutagène ou clastogène du tazarotène.

Toxicité pour la reproduction

Aucun signe de toxicité systémique ni d'altération de la fertilité ou des capacités de reproduction n'a été observé après l'administration topique de doses de 0,025 et 0,050 mg/kg/jour de la crème de tazarotène à 0,01 % et d'une dose de 0,125 mg/kg/jour de la crème à 0,05 % à des rats mâles et femelles de la génération F0. Aucune altération de la croissance, du développement, du comportement, de la fertilité ou des capacités de reproduction n'a été observée chez les animaux de la génération F1.

Chez le rat, aucun signe d'activité tératogène n'a été observé après l'application topique de doses comparables de 0,05, 0,125, 0,250 et 0,500 mg/kg/jour de tazarotène et de trétinoïne dans le cadre d'études de détermination des doses et de doses 0,05, 0,125, et 0,250 mg/kg/jour dans le

cadre de l'étude principale. Aucun effet néfaste sur le comportement ou les capacités de reproduction de la progéniture n'a été observé au cours de ces études. L'application topique de doses 0,050, 0,125 et 0,500 mg/kg/jour de gel de tazarotène à des lapins dans le cadre de l'étude de détermination des doses et de doses de 0,05, 0,125, et 0,250 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude principale n'a entraîné aucun effet tératogène et la dose de 0,050 mg/kg/jour n'a eu aucun effet important sur le poids corporel des mères, sur les conclusions de l'autopsie avec examen à l'œil nu, ou sur le développement du fœtus.

L'administration par voie orale de doses de 0,05, 0,25 et 1,0 mg/kg/jour de gels de tazarotène à 0,025 % dans le cadre d'une étude de tératologie chez le rat a entraîné des effets sur le poids corporel des mères et sur le développement du fœtus aux doses de 0,25 et 1,0 mg/kg/jour, tandis que la dose 0,05 mg/kg/jour a été considérée comme la dose sans effet. Une étude définitive sur le lapin a démontré que les doses de 0,025 et 0,050 mg/kg/jour de tazarotène n'entraînaient aucune toxicité chez la mère, l'embryon ou le fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapins après l'administration d'une dose de 0,200 mg/kg/jour. Comme on pouvait s'y attendre, l'administration de fortes doses de tazarotène par voie orale a entraîné des effets néfastes sur la reproduction aussi bien chez le rat que chez le lapin. Les taux moyens du médicament dans le sang des mères après l'administration de la dose sans effet (0,050 mg/kg/jour) étaient de 17,2 ng/mL et 60,4 ng/mL chez le rat et le lapin, respectivement.

L'administration topique de doses de 0,025, 0,050 et 0,125 mg/kg/jour du gel de tazarotène à des rats femelles de la génération F0 a entraîné une irritation cutanée proportionnelle à la dose administrée chez les animaux ayant reçu le traitement; toutefois, aucun signe de toxicité systémique n'a été observé, quelle que soit la dose administrée. L'administration de doses de 0,050 et 0,125 mg/kg/jour a entraîné une toxicité pour le développement des mâles de la génération F1, caractérisée par une diminution du poids des rats pendant la période d'allaitement. Aucun signe d'altération du comportement, de la fertilité ou des capacités de reproduction n'a été observé chez les animaux de la génération F1, quelle que soit la dose administrée. La croissance et le développement des rats de la génération F2 semblaient normaux pendant la période d'allaitement.

Autres études de toxicité

Des études ont été menées pour déterminer la présence d'une hypersensibilité de contact retardée, d'une photoallergie, et d'une phototoxicité après l'administration topique de la crème de tazarotène à des cobayes. Des études visant à évaluer l'irritation oculaire et la comédogénicité après l'administration topique du tazarotène ont également été menées chez le lapin.

Des concentrations aussi élevées que 0,1 % de la crème de tazarotène ont été jugées non phototoxiques et non photoallergéniques lors d'études menées chez le cobaye, mais une très faible réaction d'hypersensibilité a été observée après l'administration des crèmes de tazarotène à 0,05 % et 0,1 %.

Une instillation oculaire unique de 0,1 mL de la crème tazarotène (crème à 0,1 % contenant du thiosulfate de sodium à 0,1 %) a entraîné une gêne oculaire légère à grave et une hyperémie modérée réversible chez le lapin. Ces réactions oculaires, qui ont disparu après 90 minutes, indiquent que les ingrédients de la substance étudiée sont irritants pour les yeux. Éviter tout contact direct avec les yeux.

Aucune réaction de comédogénicité n'a été observée après l'administration topique de la crème de tazarotène (jusqu'à 0,1 %).

Études sur l'innocuité du médicament chez l'humain

Le potentiel d'irritation cumulatif de différentes concentrations (0,1 %, 0,05 %, 0,025 % et 0,01 %) de la crème de tazarotène a été comparé à celui d'une crème excipient et d'une solution de laurylsulfate de sodium à 0,5 % dans le cadre d'une étude sur 21 jours. Quarante sujets sains de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude et 35 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Les formulations étudiées ont été appliquées sur des timbres semi-occlusifs qui ont ensuite été fixés avec du ruban adhésif hypoallergénique sur le dos de chaque sujet pendant 21 jours (sur la même partie du dos) consécutifs. Les scores d'effet irritant cumulatif étaient proportionnels à la concentration de tazarotène administrée et augmentaient de façon considérable avec les concentrations de tazarotène. Les potentiels d'irritation des formulations de crème de tazarotène étaient similaires à ceux d'autres rétinoïdes topiques. Chacune des formulations de crème de tazarotène affichait cependant un profil d'innocuité acceptable en ce qui concerne l'administration par voie topique.

Le potentiel de sensibilisation par contact des crèmes de tazarotène à 0,1 %, 0,05 %, 0,025 % et 0,01 % a été comparé à celui d'une crème excipient dans le cadre d'une étude. Deux cent trente sujets sains de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude et 201 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Chaque sujet a reçu chacune des cinq formulations, appliquées sur des timbres semi-occlusifs qui ont ensuite été fixés avec du ruban adhésif hypoallergénique sur le dos (sur la même partie du dos des sujets) au cours de la période d'induction. Neuf timbres ont été appliqués pendant 3 semaines et après une période de 2 semaines sans traitement, de nouveaux timbres ont été appliqués sur des parties qui n'avaient pas été précédemment exposées aux substances étudiées. Les crèmes de tazarotène n'ont entraîné aucune réaction de sensibilisation par contact dans le cadre de l'essai épicutané fermé par applications répétées. Les résultats indiquent que ces crèmes sont peu susceptibles de provoquer une réaction allergique (sensibilisation) par contact, et qu'elles présentent des profils d'innocuité acceptables.

Les potentiels phototoxique et photoallergique des crèmes de tazarotène à 0,1 %, 0,05 %, 0,025 % et 0,01 % ont été comparés à ceux d'une crème excipient dans le cadre d'une étude. Trente sujets sains de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude et 28 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Chaque sujet a reçu chacune des cinq formulations, appliquées sur des timbres semi-occlusifs qui ont ensuite été fixés avec du ruban adhésif hypoallergénique à deux endroits sur le dos.

Dans le cadre du volet de l'étude portant sur la phototoxicité, des sites de contrôle pour le potentiel d'irritation (un ensemble de sites traités non irradiés) et pour les réponses induites par l'irradiation (un site adjacent aux sites irradiés qui a été irradié, mais non traité avec les substances étudiées) ont été ajoutés. Environ 24 heures plus tard, les timbres ont été retirés et la présence d'irritation a été évaluée sur chaque site traité. Les sites d'essai désignés pour l'irradiation ont ensuite été exposés aux rayons UVA (10 équivalents de la dose érythémale minimale ou MED) et aux rayons UVA/UVB (0,5 X MED). L'évaluation des sites d'essai a été effectuée environ 5 minutes, 20 minutes, 3 heures, 24 heures et 48 heures après l'irradiation.

Pour l'évaluation du potentiel photoallergique, les timbres ont été retirés environ 24 heures plus tard et la présence d'irritation a été évaluée sur chaque site d'essai. Les sites d'essai désignés pour l'irradiation ont ensuite été exposés aux rayons UVA/UVB (2 X MED). L'évaluation des sites d'essai a été effectuée environ 5 minutes et 24 heures après l'irradiation. Six séries d'applications des substances étudiées et d'irradiation ont été effectuées en tout au cours de la période d'induction (3 semaines). Après une période de 2 semaines sans traitement, de nouveaux timbres de « vérification » ont été appliqués sur des parties qui n'avaient pas été précédemment exposées aux substances étudiées. Environ 24 heures plus tard, les timbres ont été retirés. Les sites ont ensuite été exposés aux rayons UVA (10 équivalents MED) et évalués environ 5 minutes, 20 minutes, 3 heures, 24 heures et 48 heures après l'irradiation.

On notait généralement un léger érythème réversible (pas de signe d'irritation) dans les 24 à 48 heures sur les premières couches des sites irradiés. D'après les chercheurs de l'étude, aucune des substances étudiées n'a entraîné des réactions phototoxiques. Au cours de la période d'induction subséquente, de faibles irritations ont été observées sur les sites irradiés pour l'ensemble des substances étudiées. Pendant la phase de « vérification », la plupart des sites irradiés ont été jugés normaux. D'après les chercheurs de l'étude, aucune des substances étudiées n'a entraîné des réactions photoallergiques. Toutes les formulations de la crème de tazarotène étudiées présentent des profils d'innocuité acceptables et semblent avoir un faible potentiel de phototoxicité ou de photoallergie.

Une seconde étude a été menée afin d'évaluer le potentiel photoallergique et l'innocuité des crèmes de tazarotène (contenues dans des timbres semi-occlusifs) à 0,05 % et 0,1 % par rapport à la crème excipient chez des sujets sains. Trente sujets de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude et 29 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. L'étude a été réalisée comme décrit ci-dessus, mais au cours de la phase de « vérification », les sites ont été exposés aux rayons UVA (10 équivalents MED), puis immédiatement irradiés aux rayons UVB (0,5 X MED) et évalués environ 5 minutes, 20 minutes, 3 heures, 24 heures, 48 heures et 72 heures après l'exposition aux rayons UV.

Au cours de la période d'induction subséquente, seules de faibles irritations ont été observées sur les sites irradiés aussi bien pour l'ensemble des substances étudiées que pour l'excipient. Pendant la phase de « vérification », la plupart des sites irradiés ont été jugés normaux. D'après les chercheurs de l'étude, les substances étudiées provoquaient des irritations, mais n'ont entraîné aucune réaction photoallergique. Toutes les formulations de la crème de tazarotène étudiées présentent des profils d'innocuité acceptables. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chien D., Sandri R.B., Tang-Lui D. Systemic pharmacokinetics of acitretin, etretinate, isotretinoin and acetylenic retinoids in guinea pigs and obese rats. *Drug Metab Disp* 1992; 20(2):211-217.
2. Tong P., Horowitz N., Wheeler L. Trans retinoic acid enhances the growth response of epidermal keratinocytes to epidermal growth factor and transforming growth factor. *J Invest Dermatol* 1990; 94(1):126-131.
3. Esgleyes-Ribot T., Chandraratna R.A., Lew-Kaya D.A., Sefton J., Duvic M. Response of psoriasis to a new topical retinoid AGN 190168. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30(4):581-590.
4. Chandraratna R.A.S. Tazarotene - first of a new generation of receptor-selective retinoids. *British Journal of Dermatology* 1996; 135 (49): 18-25.
5. Marks R. Early clinical development of tazarotene. *British Journal of Dermatology* 1996; 135 (49): 26-31.
6. Weinstein G.D. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1996; 135 (49): 32-36.
7. Esgleyes-Ribot T. *et coll.* Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 581-90.
8. Marks R. Measurement of the response to treatment in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* 1996; 7, (1): S7-S10.
9. Weinstein G.D., White G.M. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454-9.
10. Berth-Jones J. *et coll.* A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1992; 127: 266-271.
11. Lebwohl M. *et coll.* Topical therapy for psoriasis. *International Journal of Dermatology*, Octobre 1995; Vol. 34, No. 10: 673-683.
12. Di Sepio D. *et coll.* Identification and characterization of a retinoid-induced class II tumor suppressor/growth regulatory gene. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 14811-14815.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TAZORAC®** Crème

Tazarotène à 0,05 % et 0,1 % p/p

Le présent dépliant fait partie de la « monographie de produit » publiée lorsque la vente de TAZORAC® a été approuvée au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur TAZORAC®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

TAZORAC® est un médicament utilisé pour le traitement topique du psoriasis en plaques, de l'acné et des altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière, ainsi que le traitement des signes et symptômes du vieillissement prématuré de la peau dû à l'exposition excessive au soleil, tels que les ridules, la sécheresse de la peau, la pigmentation irrégulière ou avec présence de taches, et les lentigos séniles sur la peau.

Les effets de ce médicament :

TAZORAC® est une crème titrée qui contient du tazarotène (un rétinoïde) comme ingrédient actif. Les mécanismes d'action précis demeurent inconnus. On pense que le médicament soulage le psoriasis et l'acné en maintenant la croissance des cellules de la peau à un taux normal et en réduisant l'inflammation.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

TAZORAC® ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Si vous devenez enceinte pendant le traitement avec TAZORAC®, cessez d'utiliser TAZORAC® et consultez votre médecin immédiatement.

N'utilisez pas TAZORAC® si vous avez une maladie de la peau appelée dermatite séborrhéique ou une inflammation de la peau avec rougeurs, démangeaisons, plaques et squames.

N'utilisez pas TAZORAC® si vous êtes allergique au tazarotène, aux rétinoïdes, ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants »).

Les ingrédients médicamenteux :

Tazarotène

Les ingrédients non médicinaux importants :

Alcool benzylique 1,0 % (p/p) comme agent de conservation, carbomer 934P, carbomer 1342, édétate disodique, triglycérides à chaînes moyennes, huile minérale, eau purifiée, thiosulfate de sodium, mono-oléate de sorbitane et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Formes posologiques :

Crème à 0,05 % et à 0,1 % p/p

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent causer davantage d'irritation chez les patients qui utilisent TAZORAC®.

AVANT d'utiliser TAZORAC® veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien :

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant votre traitement
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter
- Si vous utilisez déjà d'autres produits qui assèchent votre peau (voir la section « INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT »)
- Si vous avez récemment subi une intervention cutanée comme la desquamation de la peau, la dermabrasion ou une autre intervention semblable, attendez que votre peau guérisse avant de commencer à utiliser TAZORAC®
- Si vous avez une maladie de la peau appelée eczéma. TAZORAC® peut entraîner une irritation grave si elle est appliquée sur la peau eczémateuse
- Si vous êtes sensible à la lumière du soleil

Autres mises en garde :

- Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses, les yeux, les lèvres, le nez. En cas de contact accidentel avec les yeux et les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.
- TAZORAC® peut entraîner une irritation de la peau, des brûlures ou des démangeaisons. Veuillez consulter votre médecin si ces effets deviennent inconfortables.

Grossesse :

- Ce produit peut avoir des effets néfastes sur le fœtus. On a signalé de rares cas de malformations congénitales chez des nourrissons dont les mères avaient reçu un traitement topique avec un rétinoïde pendant la grossesse, même si aucune relation de cause à effet n'a été établie avec les rétinoïdes. Évitez de devenir enceinte pendant le traitement avec TAZORAC®.
- Utiliser des moyens de contraception adéquats pendant le traitement. Votre médecin pourrait vous demander de faire un test de grossesse dans les 2 semaines précédant le début du traitement avec TAZORAC®. (Consultez les sections « Mises en garde » et « Utilisation pendant la grossesse » de la monographie de produit)
- Si vous devenez enceinte pendant l'utilisation de TAZORAC®, veuillez interrompre immédiatement le traitement et consulter votre médecin.

Éviter l'exposition excessive au soleil, y compris l'exposition aux lampes solaires, car vous pourriez courir un plus grand risque de souffrir de coups de soleil pendant le traitement avec **TAZORAC**[®]. Utiliser des écrans solaires ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 et des vêtements de protection pendant l'utilisation du médicament. Si vous attrapez un coup de soleil, attendez d'être guéri avant d'utiliser **TAZORAC**[®].

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Signalez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec **TAZORAC**[®] :

- les médicaments qui sont appliqués sur la peau et les produits cosmétiques ayant un important effet d'assèchement de la peau, tels que ceux contenant de l'alcool, des astringents, des épices, de l'écorce de lime, des savons ou des shampooings médicinaux, des solutions à permanente, l'électrolyse, des dépilatoires ou des cires ou d'autres produits ou processus pouvant assécher ou irriter la peau. Votre médecin peut vous recommander de ne plus utiliser ces produits et de permettre à votre peau de guérir avec de commencer un traitement avec **TAZORAC**[®].
- Les médicaments qui augmentent votre sensibilité au soleil comme les diurétiques thiazidiques et les antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones, sulfamides). Votre médecin peut vous conseiller de ne plus utiliser ces médicaments pendant le traitement avec **TAZORAC**[®].

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Usage externe uniquement.

Lors de chaque utilisation :

Lavez-vous les mains après l'application du médicament sauf si vous appliquez le produit sur vos mains pour traiter le psoriasis. Si la crème est appliquée accidentellement sur des parties qui n'ont pas besoin d'être traitées, nettoyez-les à l'eau afin d'éviter une irritation de la peau.

Psoriasis :

Dose habituelle pour les adultes et dose pour les enfants âgés de plus de 12 ans :

Si vous prenez un bain ou une douche, attendez que votre peau soit sèche avant d'appliquer **TAZORAC**[®]. Appliquez une mince couche de crème sur les lésions du psoriasis une fois par jour, le soir au coucher.

Si vous utilisez une crème ou une lotion pour adoucir ou pour humidifier votre peau, veuillez appliquer des émollients d'abord, au moins une heure avant **TAZORAC**[®]. Appliquez **TAZORAC**[®] seulement après vous être assuré que la première crème ou lotion a été absorbée dans la peau.

Évitez d'appliquer le médicament sur une peau normale. **TAZORAC**[®] entraîne parfois davantage d'irritations après l'application sur une peau normale.

Les patients atteints de psoriasis peuvent commencer à constater une amélioration de leur état à peine une semaine après le début du traitement avec **TAZORAC**[®]. Continuer à utiliser **TAZORAC**[®] conformément aux directives de votre médecin. Consultez votre médecin si votre psoriasis s'aggrave.

Acné :

Dose habituelle pour les adultes et dose pour les enfants âgés de plus de 12 ans :

Nettoyez délicatement votre peau. Attendez que votre peau soit sèche et appliquez **TAZORAC**[®] à 0,1 % une fois par jour, en soirée, sur les parties touchées. Utilisez suffisamment de produit pour recouvrir entièrement la partie touchée d'une mince couche de crème.

Pour ce qui concerne les autres soins courants de la peau et l'utilisation de maquillage, veuillez suivre les instructions de votre médecin. Signalez à votre médecin tous les produits cosmétiques que vous utilisez, en particulier ceux qui assèchent la peau.

Les patients atteints d'acné peuvent commencer à constater une amélioration de leur état à peine 4 semaines après le début du traitement avec **TAZORAC**[®]. Continuer à utiliser **TAZORAC**[®] conformément aux directives de votre médecin.

Consultez votre médecin si votre acné s'aggrave.

**Altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière –
Signes et symptômes du vieillissement prématuré de la peau
dû à l'exposition excessive au soleil :
Dose habituelle pour les adultes et dose pour les enfants âgés
de plus de 12 ans :**

Enlevez toute trace de maquillage (s'il y en a) avant d'appliquer **TAZORAC®**. Si vous vous lavez le visage avant d'utiliser **TAZORAC®**, attendez que votre peau soit sèche avant d'appliquer la crème. Appliquez une toute petite quantité du médicament de manière à recouvrir légèrement l'ensemble du visage. Vous pouvez appliquer la crème (avec précaution) sur les paupières si vous le souhaitez. Ne pas effectuer des traitements localisés. **TAZORAC®** doit être appliqué une fois par jour.

Lorsque vous appliquez la crème sur les paupières ou sur les rides autour des yeux (pattes d'oie) et de la bouche, il faut veiller tout particulièrement à réduire autant que possible le contact avec les yeux, les lèvres et les muqueuses.

Pour ce qui concerne les autres soins courants de la peau et l'utilisation de maquillage, veuillez suivre les instructions de votre médecin. Il est recommandé d'utiliser un écran solaire avec un FPS d'au moins 15 pendant la journée, mais vous devriez suivre les instructions de votre médecin concernant l'utilisation des écrans solaires, des hydratants et des produits cosmétiques. En général, vous pouvez utiliser des hydratants pour le visage aussi fréquemment que vous le souhaitez. Si vous utilisez des émollients ou des hydratants, vous pouvez les appliquer avant ou après la crème de tazarotène, mais il est important d'attendre que le premier produit appliqué soit absorbé dans la peau avant d'utiliser le suivant.

Même si les résultats varient d'un patient à un autre, vous pourriez commencer à constater une amélioration environ 2 semaines après le début du traitement pour la pigmentation avec présence de taches, 8 semaines pour les ridules, et diverses durées pour d'autres signes et symptômes. Continuer à utiliser **TAZORAC®** conformément aux directives de votre médecin. Consultez votre médecin si les altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière s'aggravent.

Mode d'emploi :

Votre médecin pourrait vous avoir demandé d'utiliser **TAZORAC®** d'une façon différente de celle qui est recommandée dans ce dépliant. Si c'est le cas, veuillez suivre les instructions de votre médecin concernant le moment et la manière d'utiliser la crème. Lisez attentivement les instructions qui figurent sur votre étiquette d'ordonnance. Consultez votre médecin ou votre pharmacien afin qu'il vous explique les points que vous ne comprenez pas.

Retirez le bouchon et vérifiez que le sceau n'est pas brisé avant la première utilisation de la crème. Utilisez l'arrière du bouchon pour briser le sceau.

La partie traitée ne doit pas être recouverte de pansements ou de bandages.

L'utilisation excessive de **TAZORAC®** ne permettra pas d'obtenir plus rapidement des résultats ou d'obtenir de meilleurs résultats et pourrait entraîner une grave irritation ou un inconfort important.

TAZORAC® vous a été expressément prescrit par votre médecin pour traiter votre affection et pour votre seul usage. Ne le partagez pas avec autrui. Il pourrait nuire à la santé d'autres personnes, même si les problèmes de peau qu'elles présentent semblent être les mêmes que les vôtres.

Surdosage :

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdosage, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

N'essayez pas de compenser une dose oubliée en prenant une dose supplémentaire de **TAZORAC®**, reprenez plutôt votre programme de traitement normal dès que possible.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Très fréquent	Survient chez plus d'un patient sur 10
Fréquent	Survient chez entre 1 et 10 patients sur 100

Comme tous les médicaments, **TAZORAC®** peut avoir des effets secondaires. La plupart des effets secondaires ne sont pas graves. S'ils persistent ou deviennent cause de préoccupations, consultez votre médecin.

Psoriasis :

Très fréquent

- Brûlures et rougeurs de la peau
- Démangeaisons et irritations (peau)

Fréquent

- Inflammation et douleurs (peau)
- Desquamation
- Aggravation du psoriasis
- Eczéma
- Éruption cutanée
- Sensation de picotement (peau)

Acné :

Très fréquent

- Brûlures, desquamation et rougeurs de la peau
- Peau sèche

Fréquent

- Démangeaisons et irritations (peau)
- Picotement

Altérations de la peau dues à l'exposition à la lumière :

Très fréquent

- Brûlures, desquamation et rougeurs de la peau
- Peau sèche
- Inflammation de la peau

Fréquent

- Démangeaisons et irritations (peau)
- Sensation de picotement (peau)
- Acné
- Éruption cutanée

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement avec TAZORAC®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

TAZORAC® doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25 °C)

Ne pas utiliser TAZORAC® après la date d'expiration indiquée sur le pli à la base du tube.

Garder le tube hermétiquement fermé lorsque le produit n'est pas utilisé. Conservez le médicament dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à rendre plus sûre l'utilisation des produits de santé au pays en signalant les effets secondaires graves et inattendus de ce médicament à Santé Canada. Cela pourrait permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et d'apporter les modifications nécessaires aux renseignements sur l'innocuité du produit.

Il existe 3 façons de signaler des effets secondaires :

- signalement en ligne sur le portail MedEffect;
- appeler le 1-866-234-2345 (sans frais);
- remplir un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et l'envoyer par les moyens suivants :
 - Télécopieur au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
 - Envoyer par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles auprès de MedEffect.

Remarque : Communiquer avec votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la façon d'atténuer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Allergan Inc. au : 1-800-668-6424

Ce dépliant a été préparé par Allergan Inc.

Dernière révision : 8 décembre 2015

©2015 Allergan Inc., Markham (Ontario), L6G 0B5.

® Marques appartenant à Allergan Inc. Tous droits réservés.