

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TAZORAC**[®]

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

Agent anti-psoriasis et anti-acné

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de rédaction :
17 février 1997

Date de révision :
29 juin 2015

N° de contrôle des présentations : 183295

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TAZORAC®

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

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-psoriasis, anti-acné

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.

Il a été démontré dans le cadre de deux vastes études cliniques contrôlées par excipient que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % appliqués une fois par jour étaient nettement plus efficaces que l'excipient pour réduire la gravité des signes cliniques du psoriasis en plaques. Les gels de tazarotène se sont révélés efficaces dès la première semaine après le début du traitement et les premières améliorations ont été obtenues (bonne ou excellente réponse ou disparition complète) nettement plus tôt chez les patients traités avec les gels par rapport à

ceux qui ont reçu l'excipient. Le gel à 0,1 % était plus efficace que le gel à 0,05 %, mais le gel à 0,05 % entraînait une plus faible irritation locale que le gel à 0,1 %. Dans l'une de ces études, les patients ont également 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 gels de tazarotène à 0,1 % et à 0,05 % pendant la période de 12 semaines post-traitement.

Acné : On pense que l'action du tazarotène cible plusieurs facteurs qui contribuent à l'acné vulgaire. 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 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. Le tazarotène manifeste également une activité contre l'acné inflammatoire.

Il a été démontré dans le cadre de deux vastes études contrôlées par excipient, que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % appliqués une fois par jour étaient nettement plus efficaces que l'excipient pour le traitement de l'acné vulgaire. Le gel à 0,1 % était plus efficace que le gel à 0,05 %, mais le gel à 0,05 % entraînait une plus faible irritation locale que le gel à 0,1 %.

Pharmacocinétique : D'après des études pharmacocinétiques cliniques contrôlées portant sur le ^{14}C tazarotène (gel à 0,1 %), moins de 1 % de la dose est absorbée au niveau systémique lorsqu'elle est administrée par voie topique (sans occlusion) sur les plaques psoriasiques, et environ 5 % de la dose est absorbée après application sur la peau normale sous occlusion. Après une application topique du tazarotène (gel à 0,1 %) pendant une période de 7 jours sur une peau normale représentant 20 % de la surface corporelle (0,1 mg/kg/jour), la valeur moyenne de la concentration plasmatique maximale était de $0,72 \pm 0,58$ ng/mL après 9 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•hr/mL. Une étude clinique de pharmacocinétique menée chez cinq patients atteints de psoriasis au cours de laquelle les conditions de traitement ont été maximisées afin d'obtenir des concentrations plasmatiques suffisamment élevées, a montré que l'absorption par voie cutanée du tazarotène augmentait pendant la durée de l'étude (deux semaines). La concentration plasmatique maximale était de $12,0 \pm 7,6$ ng/mL après 6 heures et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour une période de 24 heures était de 105 ± 55 ng•hr/mL. Cette augmentation de l'absorption par voie cutanée chez les sujets atteints de psoriasis peut être attribuable non seulement à une réduction des squames épaisses avant la normalisation des plaques indurées, mais également en partie à un éventuel amincissement de la couche cornée. Après l'administration topique du tazarotène, la demi-vie de l'« acide tazaroténique », le principal métabolite actif, était d'environ 18 heures. Les demi-vies terminales du tazarotène et de l'« acide tazaroténique » étaient de 6 heures et 14 heures respectivement, après l'administration par voie intraveineuse à des volontaires sains.

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 rétinolde), puis transformé en dérivés inactifs de sulfoxyde et de sulfone par l'intermédiaire du métabolisme oxydatif. Après une administration topique du ¹⁴C-tazarotène sous occlusion à des sujets sains, 2,6 % et 2,7 % de la dose ont été excrétées dans l'urine et les fèces, respectivement, sur une période de 7 jours. Après une administration topique sans occlusion chez des patients atteints de psoriasis, 0,3 % de la dose a été excrétée dans l'urine et 0,4 % dans les fèces. Trois jours après l'arrêt du traitement, le taux d'excrétion représentait plus de 75 % de l'excrétion totale du médicament et l'excrétion de la radioactivité était égale dans les urines et les fèces. Le métabolisme systémique rapide du médicament limite la distribution tissulaire et l'exposition du corps au tazarotène.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TAZORAC[®] Gel (tazarotène à 0,05 % et 0,1 % p/p) est indiqué pour le traitement topique des affections suivantes :

- 1) psoriasis en plaques, et
- 2) acné vulgaire.

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. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement avec ce médicament, il est recommandé d'interrompre le traitement et d'aviser la patiente des risques possibles pour le fœtus.

MISES EN GARDE

Les rétinoïdes topiques ne doivent pas être utilisés sur la peau eczémateuse, car ils peuvent entraîner une grave irritation.

Éviter tout contact avec les yeux, le nez, la bouche et d'autres muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau froide.

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 n'a pas été établie pour des fréquences d'utilisation inférieures à une dose unique quotidienne.

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).

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. Comme c'est le cas avec d'autres rétinoïdes, des effets tératogènes ont été observés lorsque des doses de 0,25 mg/kg/jour et de 0,2 mg/kg/jour de tazarotène ont été administrées par voie orale à des rats et des lapins, respectivement. L'administration du ¹⁴C-tazarotène à des rats et des lapins femelles en gestation n'a entraîné qu'une très faible exposition des fœtus au médicament. 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. Aucune étude appropriée et rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte.

PRÉCAUTIONS

Généralités : Usage externe seulement.

L'utilisation excessive de ce médicament doit être évitée.

TAZORAC® doit être appliqué uniquement sur les parties touchées.

En raison des risques élevés de brûlure, l'exposition au soleil (y compris les lampes solaires) doit être évitée sauf si elle est jugée nécessaire sur le plan médical, et si tel est le cas, l'exposition devrait être réduite le plus possible pendant l'utilisation de TAZORAC®. Il faut recommander 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®. Les

patients présentant des coups de soleil doivent être avisés de ne pas utiliser TAZORAC[®] avant d'être complètement guéris. 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 lors de l'utilisation de TAZORAC[®]. L'innocuité du médicament n'a pas été établie pour une application sur plus de 20 % de la surface du corps.

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

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

L'application sur la peau normale devrait être évitée chez les patients atteints de psoriasis.

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.

Interactions médicamenteuses : L'utilisation concomitante de médicaments dermatologiques et cosmétiques ayant un important effet desséchant est déconseillée. Il est également recommandé de laisser la peau du patient au « repos » jusqu'à ce que les effets de ces préparations s'estompent avant de commencer à utiliser TAZORAC[®].

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 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 des gels de tazarotène à 0,05 % et 0,1 % pour le traitement du psoriasis en plaques, 163 étaient âgés de plus de 65 ans. Les sujets âgés de plus de 65 ans ont éprouvé davantage d'effets indésirables et ont présenté un plus faible taux de réussite du traitement après 12 semaines d'utilisation de **TAZORAC®** Gel par rapport aux sujets âgés de 65 ans ou moins. Il n'existe actuellement aucune autre expérience clinique fiable sur les 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 du gel de tazarotène pour le traitement de l'acné chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Psoriasis : Les effets indésirables les plus fréquemment (≥ 5 %) signalés au cours des essais cliniques portant sur le gel de tazarotène étaient les suivants : prurit, sensation de brûlure, érythème, irritation de la peau, douleurs cutanées, et aggravation du psoriasis. Parmi les effets moins fréquemment (1 % à < 5 %) signalés, on retrouve une desquamation, une éruption cutanée, une dermatite de contact irritante, une inflammation de la peau, des picotements, et une sécheresse de la peau. On a également signalé de rares cas (< 1 %) de fissuration de la peau, de saignements, d'écoulement au niveau de la peau, d'augmentation de la fragilité de la peau, et d'œdème localisé. L'incidence et la gravité des effets indésirables semblent être liées à la dose administrée. On a observé une augmentation des cas d'« aggravation du psoriasis » et d'« érythème provoqué par le soleil » chez certains patients du 4^e au 12^e mois par rapport aux trois premiers mois dans le cadre d'une étude sur 1 an.

Acné : Les effets indésirables les plus fréquemment (≥ 5 %) signalés au cours des essais cliniques portant sur l'utilisation du gel de tazarotène pour le traitement de l'acné étaient les suivants : brûlure, desquamation, sécheresse de la peau, érythème et prurit. Parmi les effets indésirables moins fréquemment signalés (1 % à < 5 %), on retrouve une irritation cutanée et des picotements. De rares cas d'effets indésirables suivants ont été également signalés (< 1 %) par certains sujets de l'étude : douleurs cutanées, tiraillements de la peau, fissures de la peau, chéilite, décoloration de la peau, aggravation de l'acné, dermatite de contact irritante, et œdème localisé. L'incidence et la gravité des effets indésirables semblent être liées à la dose administrée.

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 gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % chez humain. (Voir la section TOXICOLOGIE.)

Expérience post-commercialisation : Les effets indésirables suivants ont été cernés pendant l'utilisation après commercialisation de TAZORAC® en pratique clinique. Étant donné que ces effets sont signalés de façon volontaire dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Il s'agit des effets indésirables suivants : ampoule, éruption cutanée, décoloration de la peau (notamment hyperpigmentation ou hypopigmentation de la peau), douleur

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.

<p>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.</p>

POSOLOGIE

Pour usage topique uniquement

Généralités : 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 d'interrompre temporairement le traitement, 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® à 0,05 %, et d'augmenter la dose à 0,1 % si celle-ci est tolérée ou indiquée sur le plan médical. Appliquer TAZORAC® une fois par jour, en soirée, sur les lésions psoriasiques,

en utilisant la quantité de produit nécessaire (2 mg/cm²) pour recouvrir uniquement la lésion d'une fine couche, en prenant soin de ne pas utiliser le médicament sur plus de 20 % de la surface du corps. Si vous prenez un bain ou une douche avant l'utilisation, attendez que la peau soit sèche avant d'appliquer le gel. Si vous utilisez des émoullients, veillez à les appliquer au moins une heure avant l'utilisation de TAZORAC[®]. Il faudra veiller à éviter d'appliquer le tazarotène sur la peau saine, car elle pourrait être plus sensible à l'irritation. TAZORAC[®] a été étudiée dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 12 mois pour le traitement du psoriasis.

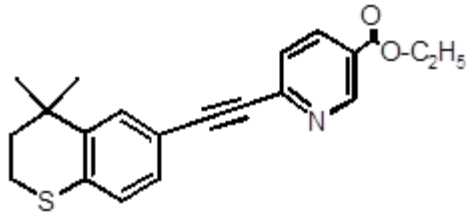
Pour le traitement de l'acné : Nettoyez délicatement le visage. Attendez que la peau soit sèche et appliquez une mince couche de TAZORAC[®] à 0,1 % (2 mg/cm²) une fois par jour, en soirée, sur les lésions d'acné. Utilisez suffisamment de produit pour recouvrir entièrement la partie touchée. TAZORAC[®] a été étudié dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 12 mois pour le traitement de l'acné.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commun : tazarotène

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

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₂₁H₂₁NO₂S

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 :

Gel homogène translucide, incolore à jaune clair, contenant du tazarotène à 0,1 % ou 0,05 % (p/p); Ingrédients non médicinaux : Alcool benzylique 1,0 % (p/p) comme agent de conservation; acide ascorbique, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène comme antioxydants; carbomère 934P, édétate disodique, hexylèneglycol, eau purifiée, le poloxamère 407, polyéthylèneglycol 400, polysorbate 40 et trométhamine.

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 sous forme de gels à 0,1 % et 0,05 %. Il est offert dans un tube en aluminium souple de 30 grammes

PHARMACOLOGIE**Phase préclinique**Métabolisme et pharmacocinétique

Absorption : 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 diverses espèces animales sont inférieures à 20 minutes, sauf chez le porc miniature où la demi-vie d'élimination est de 5,7 heures. En raison de l'hydrolyse rapide du tazarotène en « acide tazaroténique », le tazarotène n'a pas été détecté chez le rat après administration par voie intraveineuse, par voie orale ou par voie topique, et l'« acide tazaroténique » était la seule substance dérivée du médicament présente dans la circulation systémique. L'élimination de l'« acide tazaroténique » après l'administration d'une dose intraveineuse de tazarotène était limitée sur le plan du taux de formation avec une demi-vie de 1,3 à deux heures chez la souris, le rat, le hamster, le cobaye, le lapin et le singe.

Distribution : Après administration par voie intraveineuse du ¹⁴C-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 gel à 0,1 % a été appliquée par voie topique, le ¹⁴C-tazarotène était rapidement distribué dans les différentes couches de la peau de rats et de porcs miniatures et sa concentration dans la peau atteignait des niveaux élevés à l'issue d'une journée d'administration, p. ex., 14,7 et 0,185 µg-eq/g chez le rat et 38,4 et 0,128 µg-eq/g chez le porc miniature pour l'épiderme et le derme, respectivement. Chez le porc miniature, les concentrations dans l'épiderme et le derme atteignaient 13,0 µg-eq/g et 0,0310 µg-eq/g, respectivement, deux heures après une application topique unique. Ces concentrations sont demeurées stables jusqu'au retrait de la dose 24 heures après l'application du médicament.

Les concentrations du produit dans la peau ont baissé, en raison de l'augmentation du taux d'absorption percutanée dans le cadre d'une posologie sur sept jours chez le rat, mais pas chez le porc miniature.

La distribution tissulaire du ¹⁴C-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 ¹⁴C-tazarotène traverse le placenta chez les rats et les lapins en gestation. Après administration topique du ¹⁴C-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-glucuryltransférase.

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

Pharmacodynamique :

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·hr/mL.

Les résultats d'une étude clinique de pharmacocinétique menée chez cinq patients atteints de psoriasis et au cours de laquelle les conditions de traitement ont été maximisées afin d'obtenir des concentrations plasmatiques suffisamment élevées, indiquaient que l'absorption par voie cutanée du tazarotène a augmenté pendant la durée de l'étude (deux semaines). La concentration plasmatique maximale était de $12,0 \pm 7,6$ ng/mL après 6 heures et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour une période de 24 heures était de 105 ± 55 ng·hr/mL. Cette augmentation de l'absorption cutanée chez les sujets psoriasiques est probablement attribuable à la normalisation de la peau (c.-à-d., diminution de la gravité du psoriasis). Après l'administration topique du tazarotène, la demi-vie de l'« acide tazaroténique » était d'environ 18 heures.

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.

Au cours des essais cliniques portant sur l'utilisation des gels à 0,1 % ou 0,05 % pour le traitement de l'acné et du psoriasis, de très faibles concentrations du tazarotène ont été détectées de façon sporadique dans le plasma (<0,23 ng/mL) chez seulement 2 % des patients évalués. Au cours de ces mêmes études, les concentrations plasmatiques de l'« acide tazaroténique » variaient de <0,05 ng/mL (en dessous du seuil de quantification) à 6,1 ng/mL chez un seul patient. Les concentrations observées chez la plupart des patients qui présentaient des niveaux d'« acide tazaroténique » détectables étaient inférieures à 1 ng/mL. Chez 9 % des patients traités, les concentrations plasmatiques de l'« acide tazaroténique » étaient supérieures à 1 ng/mL, mais aucun de ces patients n'a éprouvé des effets indésirables systémiques reliés au traitement.

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 seul métabolite du tazarotène connu pour avoir une activité pharmacologique.

Distribution : Après administration topique 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 ¹⁴, C-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 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

a. Souris

L'application topique d'une dose quotidienne de 0,05 mg/kg de gel de tazarotène à 0,005 % à des souris femelles et d'une dose quotidienne de 0,10 mg/kg de gel de tazarotène à 0,01 % à des souris mâles pendant 13 semaines n'a entraîné aucune irritation cutanée. Les doses de 0,25 et 0,50 mg/kg/jour, ont entraîné une irritation cutanée réversible et légère caractérisée par la présence d'érythème et de sécheresse de la peau sur le plan clinique et par une acanthose et une hyperkératose sur le plan histologique. Des essais en laboratoire ont révélé une baisse des taux d'albumine et de cholestérol sériques chez les animaux qui ont reçu une dose quotidienne de 0,25 mg/kg ou plus. Une hyperplasie focale réversible et une acanthose ont été observées de façon fréquente dans le préestomac après l'administration de doses de 0,50 mg/kg/jour ou plus. On estime que ces effets surviennent lorsque l'animal ingère la

substance étudiée en léchant la partie traitée pendant son « auto-toilettage » et que celle-ci entre en contact avec l'épithélium pavimenteux du préestomac. Ces réactions ne sont pas pertinentes pour la sécurité humaine, car les humains ne possèdent pas de préestomac. Les taux sanguins moyens de l'« acide tazaroténique » variaient de 13,4 ng/mL à la dose de 0,05 mg/kg/jour à 71,5 ng/mL à la dose maximale de 1,0 mg/kg/jour. Une dose de 0,10 mg/kg/jour associée à un taux sanguin moyen de 20 ng/mL n'a entraîné aucune toxicité systémique et pourrait être considérée sans équivoque comme la dose sans effet.

b) Rats

L'application topique du gel de tazarotène à des doses variant de 0,01 % à 0,1 % a entraîné une irritation locale proportionnelle à la dose administrée caractérisée par un érythème avec ou sans œdème, une desquamation, la formation de croûtes, un épaississement et un durcissement de la peau. Parmi les autres effets indésirables observés, mentionnons un gain pondéral, une diminution des taux d'albumine, de calcium et de cholestérol sériques, une augmentation des taux de phosphatase alcaline et de triglycérides sériques et une diminution du volume globulaire moyen des érythrocytes et de l'hématocrite. La rate (diminution du poids) et les surrénales (augmentation du poids) font partie des organes dont le poids a été modifié par le traitement avec le tazarotène. Dans l'ensemble, les femelles semblent être plus sensibles au tazarotène que les mâles. Il n'y avait aucune différence apparente en ce qui a trait à la toxicité lors de la comparaison des gels contenant la trométhamine ou la trolamine comme agent de neutralisation. Les taux sanguins moyens de l'« acide tazaroténique » variaient de 2,0 à 3,4 ng/mL (moyenne pour les deux sexes) pendant les 5 semaines d'administration de doses topiques de 0,125 et 0,25 mg/kg/jour des deux formulations.

c. Porcs miniatures

L'application topique de gels de tazarotène à 0,025 %, 0,05 % et 0,1 % a entraîné une irritation cutanée de légère à grave, réversible, et proportionnelle à la dose administrée. L'administration d'une dose élevée du médicament 0,50 mg/kg/jour a entraîné une irritation cutanée dans le cadre d'une étude sur 3 mois seulement dans la mesure où cette dose, pour des raisons humanitaires, ne pouvait pas être utilisée dans l'étude sur 12 mois. L'application de doses quotidiennes pouvant atteindre 0,50 mg/kg/jour pendant 3 mois et 0,25 mg/kg/jour pendant 12 mois n'a entraîné aucun effet systémique néfaste et aucun effet sur le squelette chez le porc miniature et ces doses sont donc considérées comme les doses sans effet. Les taux sanguins moyens de l'« acide tazaroténique » étaient de 2,2 ng/mL après 3 mois de traitement avec une dose de 0,50 mg/kg/jour et de 1,1 ng/mL après 1 an de traitement avec une dose de 0,25 mg/kg/jour. L'irritation cutanée observée chez les animaux était un facteur limitant pour la dose la plus élevée pouvant être administrée dans ces études.

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. Après l'administration de fortes doses, on a observé des signes évidents d'effets sur les os chez les mâles 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 du gel de tazarotène à 0,01 % et d'une dose de 0,125 mg/kg/jour du gel 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 tréтиноïne 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 ratons 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 ratons 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 sensibilisation cutanée, d'une photoallergie, et d'une phototoxicité après l'administration topique du tazarotène à des cobayes. Des études visant à évaluer l'irritation oculaire primaire et la comédogénicité après l'administration topique du tazarotène ont également été menées chez le lapin.

Chez les cobayes, les gels à 0 %, 0,01 %, 0,05 % et 0,1 %, ont été jugés non sensibilisants et non phototoxiques et les gels à 0 %, 0,05 % et 0,1 % ont été jugés non photoallergéniques.

Une instillation oculaire unique des gels de tazarotène à 0 %, 0,05 % et 0,1 % a entraîné un inconfort passager et une hyperémie de la conjonctive chez le lapin. Les réactions oculaires (qui ont disparu après 90 minutes) observées, indiquent que le gel placebo lui-même est irritant pour les yeux et qu'il serait préférable d'éviter tout contact oculaire direct.

Des essais effectués sur l'oreille interne du lapin ont permis de démontrer que les gels de tazarotène à 0 %, 0,05 % et 0,1 % étaient non comédogènes.

Études sur l'innocuité du médicament chez l'humain

Irritation : Le potentiel d'irritation cumulatif de deux concentrations (0,1 % et 0,05 %) du gel de tazarotène a été évalué dans le cadre d'une étude sur 21 jours. Trente volontaires sains de sexe masculin ont été recrutés dans le cadre de l'étude et 29 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Les formulations étudiées (contenues dans des timbres semi-occlusifs) ont été appliquées sur le dos de chaque volontaire (sur des zones d'essai prédéterminées) pendant 21 jours consécutifs. Les résultats ont révélé que les gels à 0,05 % et 0,1 % entraînaient une irritation modérée.

Sensibilisation par contact/phototoxicité/photosensibilisation : Le potentiel de sensibilisation par contact de deux concentrations (0,1 % et 0,05 %) du gel de tazarotène a été évalué dans le cadre d'une étude. Deux cent trois volontaires sains de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude, et 181 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Les formulations étudiées (contenues dans des timbres semi-occlusifs) ont été appliquées (sur des zones d'essai prédéterminées) sur le dos de chaque volontaire. Neuf timbres d'induction 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 résultats indiquaient que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % ont entraîné une très légère irritation locale, mais n'ont entraîné aucune réaction cutanée pouvant laisser soupçonner une sensibilisation par contact. Il a été conclu que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % ne présentent aucun potentiel de sensibilisation par contact, et que les deux gels présentent des profils d'innocuité acceptables.

Les risques de phototoxicité liés à deux concentrations (0,1 % et 0,05 %) du gel de tazarotène ont été évalués chez 10 volontaires sains de sexe féminin. Les formulations étudiées (contenues dans des timbres semi-occlusifs) ont été appliquées (sur des zones d'essai prédéterminées) sur les avant-bras de chaque volontaire. Vingt-quatre heures après l'application, l'un des avant-bras des sujets a été exposé aux rayons UVA, tandis que l'autre avant-bras était considéré comme le témoin non irradié. L'administration des formulations étudiées n'a entraîné aucune réaction cutanée ni aucun signe de phototoxicité. Il a été conclu

que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % ne présentent aucun potentiel de phototoxicité, et que les deux gels présentent des profils d'innocuité acceptables.

Une étude a été menée pour déterminer les risques de photoallergie liés à deux concentrations (0,1 % et 0,05 %) du gel de tazarotène. Vingt-huit volontaires sains de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans le cadre de l'étude, et 22 d'entre eux ont participé à l'ensemble de l'étude. Les formulations étudiées (contenues dans des timbres semi-occlusifs) ont été appliquées (sur des zones d'essai prédéterminées) sur les avant-bras de chaque volontaire. Neuf timbres d'induction ont été appliqués pendant 3 semaines et les parties traitées ont été exposées aux rayons UVA. L'un des avant-bras des sujets a été exposé aux rayons UVA, tandis que l'autre avant-bras était considéré comme le témoin non irradié. 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, puis les parties traitées ont été exposées aux rayons UVA 24 heures plus tard. Plusieurs volontaires présentaient une irritation modérée ou grave au cours de la phase d'induction de l'étude, mais aucune des formulations étudiées n'a entraîné des réactions photoallergiques. Il a été conclu que les gels de tazarotène à 0,1 % et 0,05 % ne présentent aucun risque de réactions photoallergiques, et que les deux gels présentent des profils d'innocuité acceptables.

Références :

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. Rhee 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.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TAZORAC® Gel

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®. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, veuillez communiquer 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 et de l'acné. Il est appliqué sur la peau.

Les effets de ce médicament :

TAZORAC® est un gel titré qui contient du tazarotène (un rétinoïde) comme ingrédient actif. Les mécanismes d'action précis du tazarotène dans le traitement du psoriasis et de l'acné n'ont pas encore été établis. 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 une grossesse survient pendant l'utilisation du médicament, la patiente doit interrompre le traitement et discuter avec son médecin.

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 ou 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; acide ascorbique, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène comme antioxydant; carbomère 934P, édétate disodique, hexylèneglycol, eau purifiée, poloxamère 407, polyéthylèneglycol 400, polysorbate 40 et trométhamine.

La présentation :

Gel à 0,05 % et 0,1 % (p/p)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent entraîner 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 rendent votre peau sèche (voir la section « INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT »)
- Si vous avez une maladie de la peau appelée eczéma. TAZORAC® peut entraîner une irritation grave si elle est appliquée sur la peau eczémateuse

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. 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®. (Consulter 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. 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®**.
- Les médicaments qui augmentent votre sensibilité au soleil comme les diurétiques thiazidiques et les antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones, sulfamides).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Usage externe uniquement.

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 gel sur les lésions du psoriasis une fois par jour, le soir au coucher.

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

Si vous appliquez le produit sur vos mains, évitez tout contact avec vos yeux.

Habituellement, les patients atteints de psoriasis constatent une amélioration de leur état après environ une semaine. 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®** sur les lésions d'acné une fois par jour, le soir au coucher. Utilisez suffisamment de produit pour recouvrir entièrement la partie touchée d'une mince couche de gel.

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.

Habituellement, les patients atteints d'acné commencent à constater une amélioration de leur état après environ 4 semaines. Continuer à utiliser **TAZORAC®** conformément aux directives de votre médecin.

Consultez votre médecin si votre acné s'aggrave.

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 le gel. 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.

Si vous utilisez une crème ou une lotion pour lubrifier votre peau, veuillez à les appliquer sur votre peau avant d'utiliser **TAZORAC®**.

Retirez le bouchon et vérifiez que le sceau n'est pas brisé avant la première utilisation du gel. 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.

Lavez-vous les mains après l'application du médicament sauf si vous appliquez le produit sur vos mains pour traiter le psoriasis. Si le gel est appliqué accidentellement sur des parties qui n'ont pas besoin d'être traitées, nettoyez-les à l'eau.

Ce médicament vous a été expressément prescrit 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.

Surdose :

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.

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 1 % à 10 % des patients

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)
- Douleurs cutanées
- Aggravation du psoriasis

Fréquent

- Desquamation de la peau
- Peau sèche
- Enflure de la peau
- Éruption cutanée
- Sensation de picotement (peau)

Acné :

Très fréquent

- Brûlures, desquamation et rougeurs de la peau
- Sécheresse ou démangeaisons de la peau

Fréquent

- Irritation cutanée
- Sensation de picotement (peau)

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 :

- par télécopieur au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
- par la poste à l'adresse :

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 rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : 29 juin 2015

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

® Marques appartenant à Allergan Inc. Tous droits réservés.