

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

PrARAZLO^{MC}
Lotion de tazarotène
0,045 % p/p
Topique

Traitement de l'acné

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date d'approbation initiale :
7 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 236286

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 3.1 Posologie recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 3.2 Administration..... | 5 |
| 3.3 Dose oubliée..... | 5 |
| 4 SURDOSAGE | 5 |
| 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 6 |
| 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| 6.1 Populations particulières..... | 8 |
| 6.1.1 Femmes enceintes..... | 8 |
| 6.1.2 Allaitement | 8 |
| 6.1.3 Enfants..... | 9 |
| 6.1.4 Personnes âgées | 9 |
| 7 EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| 7.1 Aperçu des effets indésirables | 9 |
| 7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques..... | 9 |
| 7.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques (< 1 % et plus fréquents que pour l'excipient dans les essais pivots de phase 3 regroupés [V01-123A-301 et V01-123A-302])..... | 11 |
| 7.4 Évaluations de l'innocuité et de la tolérabilité cutanées..... | 11 |
| 7.5 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives..... | 12 |
| 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| 8.1 Aperçu | 12 |
| 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 13 |
| 9.1 Mode d'action | 13 |
| 9.2 Pharmacocinétique | 13 |
| 10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 14 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 15 |
| 11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 15 |
| 12 ESSAIS CLINIQUES | 16 |
| 12.1 Conception des essais et aspects démographiques des essais (essais pivots) | 16 |
| 12.2 Résultats des essais | 17 |
| 13 MICROBIOLOGIE | 19 |
| 14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 19 |

| | | |
|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 15 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 22 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 23 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ARAZLO^{MC} (lotion de tazarotène), est indiqué pour :

- le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients âgés de 10 ans et plus.

1.1 Enfants

Enfants (> 10 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO chez les enfants (10 ans et plus) ont été démontrées. Dans une étude clinique de pharmacocinétique, l'exposition systémique au tazarotène et à l'acide tazaroténique était considérablement plus élevée chez les sujets de 10 à < 12 ans que chez les sujets de ≥ 12 ans en raison d'un rapport surface-volume plus élevé chez les sujets plus jeunes. Par conséquent, Santé Canada recommande que l'application d'ARAZLO dans ce groupe d'âge soit limitée au visage (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO chez les enfants de moins de 10 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Un nombre limité de sujets de > 65 ans ont été traités par ARAZLO dans le cadre d'essais cliniques; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

ARAZLO (lotion de tazarotène) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux composés de rétinoïdes ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir, ARAZLO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une patiente enceinte (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction; Populations particulières, Femmes enceintes).
- Les rétinoïdes topiques ne doivent pas être utilisés en présence d'une dermatite séborrhéique.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

ARAZLO doit être appliqué en fine couche sur la zone affectée, une fois par jour, sur une peau propre et sèche.

Chez les enfants âgés de 10 ans à moins de 12 ans, il est recommandé de limiter l'application au visage seulement. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 10 ans (*voir* INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'utilisation concomitante d'agents oxydants, comme le peroxyde de benzoyle, doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'ARAZLO et d'agents oxydants est nécessaire, appliquez chaque produit à différents moments de la journée (p. ex. un le matin et l'autre le soir).

3.2 Administration

Appliquez une fine couche d'ARAZLO une fois par jour sur les zones affectées, puis massez délicatement. Pour l'application sur le visage, appliquez des points sur le menton, les joues, le nez et le front, puis massez doucement sur tout le visage. Si un bain ou une douche sont pris avant l'application, la peau doit être sèche avant d'appliquer la lotion.

Lavez-vous les mains après l'application d'ARAZLO. Au besoin, utilisez un hydratant avant ou après l'utilisation d'ARAZLO, puis laissez suffisamment de temps à la peau pour sécher entre les deux applications.

Évitez tout contact avec les yeux, la bouche, les plis paranasaux et les muqueuses. Si ARAZLO entre en contact avec les yeux ou se trouve près de ceux-ci, rincez abondamment à l'eau.

Le traitement doit être interrompu une fois la maîtrise assurée. Le traitement peut être instauré à nouveau, au besoin. L'utilisation intermittente devrait correspondre au nombre d'applications minimum qui préviendront la récurrence de l'acné.

3.3 Dose oubliée

Appliquez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose manquée. N'utilisez pas d'autres médicaments pour compenser la dose oubliée.

4 SURDOSAGE

L'utilisation excessive d'ARAZLO ne permettra pas d'obtenir plus rapidement des résultats ou d'obtenir de meilleurs résultats et pourrait entraîner des rougeurs prononcées, de la desquamation ou de l'inconfort. Dans ce cas, cessez l'utilisation du produit et attendez que la peau soit rétablie.

L'ingestion accidentelle de tazarotène par voie orale peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux associés à une consommation excessive par voie orale de vitamine A (hypervitaminose) ou d'autres rétinoïdes, y compris la tératogenèse chez les femmes en âge de procréer. En cas d'ingestion accidentelle par voie orale, le patient doit être surveillé et des

mesures de soutien appropriées doivent être prises au besoin, y compris un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux* |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Topique | Lotion de tazarotène (0,045 %) Chaque gramme d'ARAZLO contient 0,45 mg (0,045 %) de tazarotène dans une lotion hydratante composée d'huile minérale légère, de sébacate de diéthyle et d'une solution de sorbitol à 70 %. | copolymère de carbomère de type B, eau purifiée, édétate disodique dihydraté, homopolymère de carbomère de type A, huile minérale légère, hydroxyde de sodium, monooléate de sorbitane, parahydroxybenzoate de méthyle, propylparabène, sébacate de diéthyle, solution de sorbitol à 70 %. |

* Le produit est exempt de parfum, de colorant et d'alcool.

ARAZLO est une lotion de couleur blanche à blanc cassé, légère et non grasse offerte dans un tube en aluminium blanc de 45 g. Les échantillons destinés aux médecins sont fournis dans des tubes en aluminium blanc de 3 g. Il est offert dans une formulation contenant des produits hydratants connus, comme le sébacate de diéthyle, l'huile minérale légère et la solution de sorbitol, qui peuvent atténuer la sécheresse de la peau.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ARAZLO est destiné à un usage topique externe seulement. Il n'est pas destiné à un usage par voie orale, ophtalmique ou intravaginal.

Il faut éviter tout contact avec les yeux, les paupières, les angles du nez, les lèvres, les muqueuses, la peau gravement enflammée, les lésions ouvertes ou d'autres zones où le traitement n'est pas indiqué. En cas de contact avec les yeux, rincez à l'eau froide.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ARAZLO sur le cuir chevelu, les aisselles ou les zones intertrigineuses.

Santé sexuelle

Reproduction

ARAZLO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*voir* CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Peau

L'utilisation de tazarotène topique peut produire une dermatite de contact. Si la sensation de brûlure ou de picotement, les démangeaisons et la sécheresse s'aggravent, le médicament doit être arrêté jusqu'à ce que l'intégrité de la peau soit rétablie ou la posologie doit être réduite à un intervalle que le patient peut tolérer.

Il faut interrompre le traitement et ne pas le reprendre en cas de dermatite de contact allergique. Les patients qui utilisent ARAZLO peuvent ressentir une douleur, une sécheresse, une exfoliation, un érythème et un prurit au site d'application. Selon la gravité de ces signes et de ces symptômes, demandez aux patients d'utiliser un hydratant, de réduire la fréquence d'application d'ARAZLO ou d'en cesser l'utilisation. Le traitement peut être repris, ou la fréquence d'application peut être augmentée, à mesure que le patient tolère le traitement.

Évitez l'utilisation concomitante de médicaments et de cosmétiques qui ont un effet desséchant puissant. Il est recommandé de reporter le traitement par ARAZLO jusqu'à ce que les effets desséchants de ces produits disparaissent.

Évitez l'application d'ARAZLO sur la peau eczémateuse ou brûlée par le soleil.

Utilisez des écrans solaires efficaces et portez des vêtements de protection lorsque vous utilisez ARAZLO. Les températures extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent être plus irritantes pour les patients qui utilisent ARAZLO.

Photosensibilité et risque de coup de soleil

L'administration topique du tazarotène s'est avérée associée à une augmentation de la phototoxicité. Cependant, comme le tazarotène est un composant d'ARAZLO, l'exposition au soleil (y compris aux lampes solaires) doit être évitée pendant l'utilisation d'ARAZLO. Les patients doivent être avisés d'utiliser des écrans solaires (indice de protection d'au moins 15) et des vêtements de protection sur les zones traitées par ARAZLO. Les patients ayant un coup de soleil doivent être avisés de ne pas utiliser ARAZLO sur les zones touchées par ce coup de soleil jusqu'à ce qu'elles se rétablissent complètement.

Prévenez les patients qui sont généralement aux prises avec de fortes expositions au soleil et ceux qui présentent une sensibilité inhérente au soleil de faire preuve de prudence.

ARAZLO doit être administré avec prudence si le patient prend également des médicaments connus comme photosensibilisateurs (p. ex. thiazides, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfonamides) en raison de la possibilité accrue de photosensibilité augmentée.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Selon les données tirées d'études sur la reproduction animale, la pharmacologie des rétinoïdes et le potentiel d'absorption systémique, ARAZLO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une patiente enceinte. Étant donné que les risques potentiels pour le fœtus l'emportent sur les bienfaits potentiels pour la mère, ARAZLO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

De rares cas d'anomalies congénitales ont été signalés chez les bébés nés de femmes exposées à des rétinoïdes topiques pendant la grossesse. Cependant, aucune étude prospective adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tazarotène ou d'autres rétinoïdes topiques pendant la grossesse pour connaître les risques d'anomalies congénitales majeures, de fausse couche ou de résultats indésirables pour la mère ou le fœtus qui sont associés au médicament; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de la lotion de tazarotène à 0,045 % chez les femmes enceintes n'ont pas été démontrées.

Les femmes en âge de procréer doivent être prévenues des risques potentiels et utiliser des moyens de contraception adéquats pendant l'utilisation d'ARAZLO. La possibilité qu'une femme en âge de procréer soit enceinte au moment de l'établissement du traitement doit être envisagée. Une confirmation que la patiente n'est pas enceinte doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement et avant chaque nouveau schéma thérapeutique. Le traitement par ARAZLO devrait commencer pendant les menstruations.

Dans les études sur la reproduction et le développement chez l'animal, le tazarotène a produit des effets tératogènes et développementaux fréquemment associés aux rétinoïdes après une administration topique ou systémique chez les rats et les lapins (*voir* TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale).

L'exposition systémique à l'acide tazaroténique dépend de l'étendue de la surface corporelle traitée. Chez les patients traités localement sur une surface corporelle suffisante, l'exposition pourrait être de la même ampleur associée à la tératogénicité chez les animaux traités par voie orale. Le tazarotène, comme d'autres rétinoïdes, est une substance tératogène chez les animaux, et on ne sait pas le niveau d'exposition requis associé à la tératogénicité chez les humains.

Si ARAZLO est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend ce médicament, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus.

6.1.2 Allaitement

L'utilisation sécuritaire d'ARAZLO pendant l'allaitement n'a pas été démontrée.

On ne sait pas si le tazarotène ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel après l'application topique d'ARAZLO; cependant, le tazarotène a été détecté dans le lait des rates en lactation exposées au gel de ¹⁴C-tazarotène. La décision d'interrompre l'allaitement ou le médicament doit être fondée sur le besoin clinique de la mère pour ARAZLO, en tenant compte de tout effet indésirable potentiel d'ARAZLO sur l'enfant allaité et des bienfaits pour le développement et la santé de l'allaitement.

Étant donné qu'une certaine quantité de tazarotène peut être excrétée dans le lait maternel, il faut user de prudence lorsqu'ARAZLO est administré à une femme qui allaite.

Les femmes qui allaitent ne doivent pas appliquer ARAZLO directement sur le mamelon et l'aréole pour éviter une exposition directe du nourrisson.

6.1.3 Enfants

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO pour le traitement topique de l'acné vulgaire ont été évaluées chez 344 patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus dans le cadre de deux essais cliniques pivots de phase 3 de 12 semaines. Cependant, seul un nombre limité de patients (n = 14) ont reçu ARAZLO dans le groupe d'âge préadolescent de 10 ans à < 12 ans et les expositions systémiques au tazarotène et à l'acide tazaroténique étaient considérablement plus élevées chez les sujets âgés de 10 ans à < 12 ans que chez les sujets âgés de ≥ 12 ans. Par conséquent, Santé Canada recommande que l'application d'ARAZLO dans ce groupe d'âge soit limitée au visage (*voir* INDICATIONS; ESSAIS CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO chez les enfants de moins de 10 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Un nombre limité de sujets âgés de > 65 ans ont été traités par ARAZLO dans le cadre d'essais cliniques; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez cette population de patients.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'ensemble des essais cliniques qui ont contribué à l'évaluation de l'innocuité d'ARAZLO, les événements les plus fréquemment signalés étaient généralement associés à des réactions au site d'application et à d'autres événements cutanés topiques connexes. La plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée. Quelques événements dans les essais étaient graves et aucun des événements indésirables graves n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

Dans deux essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par excipient, des sujets âgés de 9 ans et plus ont appliqué ARAZLO ou l'excipient une fois par jour, pendant 12 semaines. La majorité des sujets étaient de race blanche (74 %) et de sexe féminin (66 %). Sur un total de 779 sujets ayant appliqué ARAZLO, 42 % des sujets étaient de moins de 18 ans et 1,8 %-étaient de 9 ans à moins de 12 ans. Les réactions indésirables signalées par ≥ 1 % des sujets traités par ARAZLO et celles les plus fréquemment signalées par les sujets traités par ARAZLO que les sujets traités par l'excipient sont résumés dans le **tableau 2**. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables graves représentaient 1,3 % des sujets traités par ARAZLO. Dans l'ensemble, 2,8 % (22/779) des sujets ont interrompu ARAZLO en raison d'effet indésirable apparu sous traitement (EIAST).

Tableau 2 : Essais pivots de phase 3 regroupés (V01-123A-301 et V01-123A-302) : effets indésirables apparus sous traitement chez ≥ 1 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, par classe de système d'organes et terme privilégié

| Classe de système d'organes ^a Terme privilégié | ARAZLO (N = 779) | Lotion d'excipient (N = 791) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| Troubles généraux et réactions au site d'administration | | |
| Douleur au site d'application | 41 (5,3) | 2 (0,3) |
| Sécheresse du site d'application | 30 (3,9) | 1 (0,1) |
| Exfoliation du site d'application | 16 (2,1) | 0 (0,0) |
| Érythème au site d'application | 15 (1,9) | 0 (0,0) |
| Prurit au site d'application | 10 (1,3) | 0 (0,0) |
| Infections et infestations | | |
| Infection virale des voies respiratoires supérieures | 36 (4,6) | 31 (3,9) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 13 (1,7) | 14 (1,8) |

EIAST = événement indésirable apparu sous traitement.

^a Les données reflètent le nombre de sujets signalant un ou plusieurs événements indésirables désignés par MedDRA. Pour chaque niveau de résumé (classe de système d'organes ou terme privilégié), les sujets sont comptés une fois.

Les données reflètent le nombre de sujets signalant un ou plusieurs EIAST désignés dans les classes de système d'organes ou les termes privilégiés. Pour chaque niveau de résumé (classe de système d'organes ou terme privilégié), les sujets sont comptés une fois.

Les classes de système d'organes ne sont incluses que si au moins un terme privilégié compris dans cette classe a été observé chez ≥ 1 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

La plupart des EIAST individuels signalés dans les deux essais (V01-123A-301 et V01-123A-302) sont survenus chez un ou deux sujets chacun. Parmi les événements survenus chez ≥ 1 % des sujets pour ARAZLO, presque tous ont été associés à des réactions au site d'application; aucune de ces réactions n'était inattendue pour le tazarotène ou pour un traitement topique, facial et contre l'acné. Il a été observé que les réactions au site d'application sont surtout

survenues chez les patients utilisant ARAZLO, alors que d'autres événements sont généralement survenus à des fréquences similaires dans les deux groupes de traitement.

Les trois événements survenus les plus fréquemment pour ARAZLO étaient la douleur au site d'application (5,3 %), l'infection virale des voies respiratoires supérieures (4,6 %) et la sécheresse du site d'application (3,9 %).

7.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques (< 1 % et plus fréquents que pour l'excipient dans les essais pivots de phase 3 regroupés [V01-123A-301 et V01-123A-302])

Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie

Troubles généraux et réactions au site d'administration : douleur, douleur au site d'administration, dermatite au site d'application, érosion du point d'application

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : gastro-entérite, vaginose bactérienne

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : morsure d'arthropode

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : maux de dos, arthralgie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, éruption cutanée, érythème

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : dysménorrhée

7.4 Évaluations de l'innocuité et de la tolérabilité cutanées

L'innocuité et la tolérabilité cutanées au site d'application du médicament ont été évaluées par des évaluations actives de la desquamation, de l'érythème, de l'hypopigmentation, de l'hyperpigmentation, des démangeaisons, de la sensation de brûlure et des picotements, selon un classement d'intensités nulle, légère, modérée et grave. Dans l'ensemble, l'incidence et les scores moyens de l'érythème, de la desquamation, de la sensation de brûlure, des picotements et des démangeaisons étaient plus élevés dans le groupe recevant ARAZLO que dans le groupe recevant l'excipient lors des visites suivant la visite initiale; toutefois, les signes et les symptômes étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les sujets traités par ARAZLO ont présenté des augmentations transitoires de la gravité qui ont atteint un pic vers la semaine 2 pour la plupart des paramètres et celles-ci se sont atténuées au cours de l'essai. À la semaine 12, la plupart des sujets présentaient de faibles changements par rapport aux valeurs initiales pour presque tous les paramètres évalués.

**Tableau 3 : Essais pivots de phase 3 regroupés (V01-123A-301 et V01-123A-302) :
incidence des paramètres d'innocuité et de tolérabilité cutanée selon la gravité et les
visites d'essai**

| | Valeurs initiales (avant le traitement) | | | | Valeur maximale après le début de l'essai | | | | Semaine 12 (fin du traitement) | | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|--------------|-------|----------------------------------------------|-------------|--------------|-------|--------------------------------|-------------|--------------|-------|
| | Nullé | Lé- gère | Mo- dérée | Grave | Nullé | Lé- gère | Mo- dérée | Grave | Nullé | Lé- gère | Mo- dérée | Grave |
| Lotion d'ARAZLO (N = 779) | | | | | | | | | | | | |
| Desquamation, % | 90,9 | 9,0 | 0,1 | 0,0 | 49,1 | 40,4 | 10,2 | 0,3 | 84,4 | 14,0 | 1,4 | 0,1 |
| Érythème, % | 73,4 | 19,1 | 7,1 | 0,4 | 51,1 | 36,6 | 11,9 | 0,4 | 76,4 | 20,6 | 2,9 | 0,1 |
| Hypopigmentation, % | 96,7 | 3,1 | 0,3 | 0,0 | 95,9 | 3,6 | 0,5 | 0,0 | 97,8 | 2,0 | 0,1 | 0,0 |
| Hyperpigmentation, % | 81,4 | 13,9 | 4,6 | 0,1 | 74,6 | 18,6 | 6,7 | 0,1 | 85,4 | 12,4 | 2,2 | 0,1 |
| Démangeaisons, % | 90,4 | 8,3 | 1,2 | 0,1 | 70,7 | 22,5 | 6,6 | 0,3 | 92,8 | 6,1 | 1,2 | 0,0 |
| Sensation de brûlure, % | 98,2 | 1,3 | 0,5 | 0,0 | 69,4 | 20,4 | 8,9 | 1,3 | 95,0 | 3,7 | 1,0 | 0,3 |
| Picotements, % | 98,3 | 1,7 | 0,0 | 0,0 | 77,4 | 16,5 | 5,5 | 0,5 | 95,1 | 4,2 | 0,6 | 0,1 |
| Lotion d'excipient d'ARAZLO (N = 791) | | | | | | | | | | | | |
| Desquamation, % | 91,7 | 8,0 | 0,3 | 0,1 | 77,2 | 21,5 | 1,3 | 0,0 | 92,3 | 7,3 | 0,4 | 0,0 |
| Érythème, % | 72,8 | 21,5 | 5,4 | 0,3 | 62,0 | 31,5 | 6,2 | 0,3 | 81,7 | 16,3 | 1,9 | 0,0 |
| Hypopigmentation, % | 96,0 | 3,5 | 0,5 | 0,0 | 95,7 | 4,2 | 0,1 | 0,0 | 97,6 | 2,2 | 0,1 | 0,0 |
| Hyperpigmentation, % | 81,4 | 15,2 | 4,0 | 0,4 | 76,1 | 17,0 | 6,5 | 0,5 | 83,3 | 12,7 | 3,6 | 0,4 |
| Démangeaisons, % | 90,5 | 7,8 | 1,6 | 0,0 | 86,3 | 11,3 | 2,2 | 0,3 | 96,3 | 2,9 | 0,8 | 0,0 |
| Sensation de brûlure, % | 97,6 | 1,9 | 0,4 | 0,1 | 94,2 | 5,3 | 0,4 | 0,1 | 98,3 | 1,7 | 0,0 | 0,0 |
| Picotements, % | 97,9 | 1,9 | 0,3 | 0,0 | 95,2 | 4,3 | 0,5 | 0,0 | 98,3 | 1,1 | 0,1 | 0,0 |

7.5 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucune observation n'a pu être établie par rapport aux résultats hématologiques ou de biochimie liés au traitement dans les essais comprenant des sujets atteints d'acné vulgaire chez des patients âgés de 10 ans et plus.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament n'a été menée sur ARAZLO.

L'absorption systémique du tazarotène et de l'acide tazaroténique d'ARAZLO est minime, comme le démontrent les résultats de l'étude pharmacocinétique sur l'utilisation maximale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Il faut éviter l'utilisation concomitante de médicaments et de cosmétiques dermatologiques qui ont un effet desséchant puissant ou des quantités élevées d'alcool, d'astringents, d'épices, de zeste de citron, de savons ou de shampoings médicamenteux, de solutions à permanente ou d'autres produits qui peuvent irriter la peau. Il est également conseillé de « reposer » la peau d'un patient jusqu'à ce que les effets de ces préparations disparaissent avant le début de l'utilisation d'ARAZLO.

ARAZLO doit être administré avec prudence si le patient prend également des médicaments connus comme photosensibilisateurs (p. ex. thiazides, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfonamides) en raison de la possibilité accrue de photosensibilité augmentée.

L'utilisation concomitante avec des agents oxydants, sous forme de peroxyde de benzoyle, peut causer la dégradation du tazarotène et peut réduire l'efficacité clinique du tazarotène.

L'effet du tazarotène sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux contenant seulement un progestatif (c.-à-d. les micropilules) n'a pas été évalué.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le tazarotène est une prodrogue de la classe des rétinoïdes qui est convertie en sa forme active, l'acide tazaroténique qui est l'acide carboxylique du tazarotène, par dissociation. L'acide tazaroténique peut modifier l'expression des gènes en se liant aux trois membres de la famille des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), RAR α , RAR β , et RAR γ , mais présente une plus grande affinité pour RAR β et RAR γ , le sous-type de récepteur présent dans les kératinocytes et reconnu comme étant les plus pertinents dans le traitement de l'acné. Le mode d'action du tazarotène dans l'acné est inconnu.

L'acné est une maladie multifactorielle. Les quatre principaux facteurs déterminants dans son développement sont la kératinisation folliculaire excessive, l'hyperactivité de la glande sébacée, la prolifération de *Cutibacterium acnes* (*C. Acnes*) et d'autres microbes présents dans la peau riche en sébum et l'inflammation périfolliculaire.

Le fondement de l'effet thérapeutique du tazarotène sur l'acné vulgaire semble dû à ses effets contre l'hyperprolifération, ses effets normalisant la différenciation et ses effets anti-inflammatoires.

9.2 Pharmacocinétique

Après l'application, le médicament subit une hydrolyse par une estérase en son principal métabolite actif, l'« acide tazaroténique » (le seul métabolite du tazarotène connu pour avoir une activité rétinoïde) et le métabolisme oxydatif en dérivés de sulfoxyde et de sulfone inactifs. Un petit composé d'origine peut être détecté dans le plasma. L'« acide tazaroténique » est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). La demi-vie de l'« acide tazaroténique »

suivant l'application topique du gel de tazarotène est similaire chez les sujets normaux et atteints de psoriasis, soit d'environ 18 heures.

L'exposition systémique suivant l'application topique d'ARAZLO a été évaluée chez 28 sujets dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, ouverte et à répartition aléatoire. Les sujets de 9 ans et plus atteints d'acné modérée à grave ont appliqué environ 4 g d'ARAZLO sur tout le visage (sauf sur les yeux et les lèvres), le cou, le haut de la poitrine, le haut du dos et les épaules, une fois par jour, pendant 14 jours.

La majorité des échantillons prélevés présentaient des concentrations correspondant à la limite inférieure de quantification (LIQ) du tazarotène (0,005 ng/mL). Pour les sujets de 12 ans et plus, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes pour le tazarotène des échantillons quantifiables étaient de 3,22 pg/mL et de 67,40 h*pg/mL, respectivement, du jour 14 au jour 15. Pour les sujets de 9 ans à < 12 ans, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes pour le tazarotène des échantillons quantifiables étaient de 17,82 pg/mL et de 240,98 h*pg/mL, respectivement, du jour 14 au jour 15. Par conséquent, la C_{max} et l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes du tazarotène chez les sujets de 9 ans à moins de 12 ans étaient d'environ 3,7 et 3,6 fois plus élevées, respectivement, comparativement à celles observées chez les sujets âgés de 12 ans et plus.

Les concentrations d'acide tazaroténique étaient mesurables dans la majorité des échantillons après l'administration topique unique et répétée d'ARAZLO (LIQ = 0,005 ng/mL). Pour les sujets de 12 ans et plus, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes pour l'acide tazaroténique des échantillons quantifiables étaient de 262,63 pg/mL et de 4 129,33 h*pg/mL, respectivement, du jour 14 au jour 15. Pour les sujets de 9 ans à < 12 ans, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes pour l'acide tazaroténique des échantillons quantifiables étaient de 620,88 pg/mL et de 9 702,49 h*pg/mL, respectivement, du jour 14 au jour 15. Par conséquent, la C_{max} et l' $ASC_{(0-t)}$ moyennes de l'acide tazaroténique chez les sujets de 9 ans à moins de 12 ans étaient d'environ 2,4 et 2,3 fois plus élevées, respectivement, comparativement à celles observées chez les sujets âgés de 12 ans et plus.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

ARAZLO doit être conservé à température ambiante (de 15 à 30 °C).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

ARAZLO contient du tazarotène comme ingrédient actif dans une lotion de couleur blanche à blanc cassé, légère et non grasse conçue pour un usage topique. La formulation d'ARAZLO est issue d'un système d'émulsification polymérique (PRISMATREX^{MC}) qui maintient la distribution de la taille des gouttelettes d'émulsion de manière stable dans le temps et sur une gamme de températures. Ce système fournit des émulsions stables en ancrant ses parties hydrophobes et en formant une couche de gel adsorbée autour de chaque gouttelette d'huile. Le pH cible du produit (5,0-6,0) est contrôlé par la quantité de polymère et de base (hydroxyde de sodium) présente dans la formulation. Cette tranche de pH correspond au pH toléré par la peau sans causer d'irritation.

Substance pharmaceutique

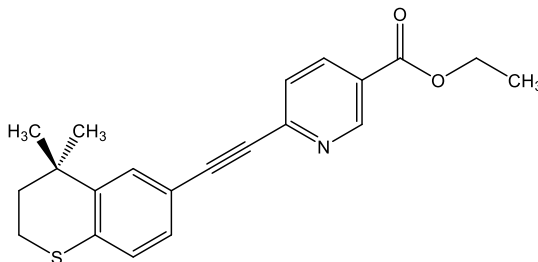
Nom commun : tazarotène

Nom chimique : 6-[(4,4-Diméthyl-3,4-dihydro-2H-thiochromén-6-yl)éthynyl]nicotinate d'éthyle

Formule moléculaire : C₂₁H₂₁NO₂S

Masse moléculaire : 351,46 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

Description : poudre jaune pâle à brunâtre

Point de fusion : 104 °C

Solubilité : pratiquement insoluble, et soluble dans les solvants non aqueux

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception des essais et aspects démographiques des essais (essais pivots)

Le programme de développement clinique d'ARAZLO consistait en deux essais pivots de phase 3 identiques, prospectifs, à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu et contrôlés par excipient portant sur l'innocuité et l'efficacité (V01-123A-301 et V01-123A-302). Ces essais ont évalué l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité clinique de l'utilisation d'ARAZLO une fois par jour par rapport à son excipient pour le traitement topique de l'acné vulgaire faciale d'intensité modérée à grave chez les patients âgés de 9 ans et plus.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur le traitement topique de l'acné vulgaire

| N° de l'essai | Conception de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| V01-123A-301 Efficacité (pivot) | De phase 3, multicentrique, en groupes parallèles, à répartition aléatoire et contrôlé par excipient pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO dans le traitement de l'acné d'intensité modérée à grave | Application topique du médicament à l'étude et à répartition aléatoire, une fois par jour, pendant 12 semaines | 813 sujets ont été répartis aléatoirement <ul style="list-style-type: none">• 402 recevant ARAZLO• 411 recevant la lotion d'excipient | Âge moyen : 20,6 ans (9-65 ans) | 262 hommes (32,0 %) 551 femmes (67,8 %) |
| V01-123A-302 Efficacité (pivot) | De phase 3, multicentrique, en groupes parallèles, à répartition aléatoire et contrôlé par excipient pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARAZLO dans le traitement de l'acné d'intensité modérée à grave | Application topique du médicament à l'étude et à répartition aléatoire, une fois par jour, pendant 12 semaines | 801 sujets ont été randomisés <ul style="list-style-type: none">• 397 recevant ARAZLO• 404 recevant la lotion d'excipient | Âge moyen : 20,3 ans (9-54 ans) | 288 hommes (36 %) 513 femmes (64 %) |

Critères d'inscription

Les sujets inscrits au programme de développement clinique ont obtenu un résultat d'intensité modérée (3) ou grave (4) selon l'échelle d'évaluation globale de la gravité (*Evaluator's Global Severity Score* ou EGSS), avaient de 20 à 50 lésions inflammatoires (papules, pustules et

nodules), de 25 à 100 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) et ayant une utilisation faciale de 2 ou moins (**voir tableau 5**).

Tableau 5 : Échelle d'évaluation globale de la gravité (EGSS)

| | | |
|---|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Aucune lésion | Peau normale et sans lésion; sans signe d'acné vulgaire |
| 1 | Pratiquement aucune lésion | Peau avec lésions et papules non inflammatoires rares |
| 2 | Légère | Présence de certaines lésions non inflammatoires et de quelques lésions inflammatoires |
| 3 | Modérée | Prédominance de lésions non inflammatoires; plusieurs comédons et papules/pustules. Possible présence de 1 lésion nodulokystique. |
| 4 | Grave | Lésions inflammatoires plus apparentes. Plusieurs comédons et papules/pustules. Possible présence de 2 lésions nodulokystiques. |

Données démographiques des sujets

Un total de 1 614 sujets ont été répartis aléatoirement, dont 799 dans le groupe recevant la lotion d'ARAZLO et 815 dans le groupe recevant la lotion d'excipient. Dans la population d'analyse en intention de traiter (ITT), l'âge moyen des sujets était de 20,5 ans (tranche = de 9 à 65 ans). La plupart des sujets étaient des femmes (66 %) et de race blanche (74 %). Environ 42 % des sujets étaient âgés de moins de 18 ans et 1,8 % étaient âgés de 9 ans à moins de 12 ans.

Évaluation de l'efficacité

Les critères d'évaluation co-principaux d'efficacité relatifs au succès thérapeutique sur l'échelle EGSS, la variation absolue du nombre de lésions non inflammatoires et la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires ont été évalués à la semaine 12. * Le succès thérapeutique selon l'échelle EGSS était défini comme étant une amélioration d'au moins deux échelons par rapport aux valeurs initiales et une évaluation de la peau sur l'échelle EGSS comme n'ayant « aucune lésion » (0) ou « pratiquement aucune lésion » (1). Pour tirer une conclusion sur la supériorité de la lotion d'ARAZLO par rapport à son excipient, les analyses des trois critères d'évaluation co-principaux d'efficacité doivent avoir donné des résultats significatifs au niveau de signification alpha de 0,05. Une différence $\geq 10\%$ par rapport à l'excipient pour les trois critères d'évaluation co-principaux d'efficacité a été définie comme étant cliniquement significative.

L'analyse de l'efficacité de la lotion d'ARAZLO par rapport à son excipient comprenait également plusieurs critères d'évaluation secondaires et de soutien portant sur l'efficacité (*voir* la section 12.2 Résultats des essais).

12.2 Résultats des essais

Dans deux essais cliniques d'envergure contrôlés par excipient, ARAZLO appliqué une fois par jour s'est révélé significativement plus efficace que l'excipient pour obtenir un succès thérapeutique et diminuer la réduction moyenne absolue du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 12

| | Essai 301 | | Différence entre les traitements (Intervalle de confiance de 95 %) | Essai 302 | | Différence entre les traitements (Intervalle de confiance de 95 %) |
|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| | ARAZLO | Excipient | | ARAZLO | Excipient | |
| | N = 402 | N = 411 | | N = 397 | N = 404 | |
| EGSS | | | | | | |
| Succès thérapeutique ^{a*} | 25,5 % | 13 % | 12,5 % (7,1 %; 17,9 %) | 29,6 % | 7,3 % | 12,3 % (6,5 %; 18,1 %) |
| Lésions non inflammatoires | | | | | | |
| Réduction moyenne absolue ^a | 21,0 | 16,4 | 4,6 (2,6; 6,4) | 24,6 | 16,6 | 8,0 (5,9; 10,2) |
| Pourcentage moyen de réduction [†] | 51,4 % | 41,5 % | - | 60 % | 41,6 % | - |
| Lésions inflammatoires | | | | | | |
| Réduction moyenne absolue ^a | 15,6 | 12,4 | 3,2 (1,9; 4,7) | 16,7 | 13,4 | 3,3 (1,9; 4,5) |
| Pourcentage moyen de réduction [†] | 55,5 % | 45,7 % | - | 59,5 % | 49 % | - |

* Le succès thérapeutique selon l'échelle EGSS était défini comme étant le pourcentage de patient présentant au moins une réduction de deux échelons par rapport aux valeurs initiales et une évaluation de la peau sur l'échelle EGSS comme n'ayant « aucune lésion » (0) ou « pratiquement aucune lésion » (1) à la semaine 12.

† Critère d'évaluation secondaire.

^a $p < 0,001$ pour chaque comparaison par paire dans les deux essais.

Tous les critères d'évaluation co-principaux (variation absolue du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires par rapport aux valeurs initiales et succès thérapeutique) ont montré des résultats significativement supérieurs pour le groupe recevant ARAZLO par rapport au groupe recevant l'excipient à la semaine 12.

Les deux essais pivots de phase 3 ont donné des résultats comparables dans l'ensemble de leurs critères d'évaluation co-principaux d'efficacité, démontrant ainsi l'homogénéité de l'efficacité d'ARAZLO dans le traitement de l'acné lorsqu'il est appliqué une fois par jour pendant 12 semaines.

Dans l'ensemble, les résultats de l'analyse des critères d'évaluation d'efficacité secondaires et de soutien dans deux essais (301 et 302) et les données intégrées de ces essais appuyaient les résultats des critères d'évaluation co-principaux d'efficacité. Les deux essais ont satisfait à 6 critères d'évaluation d'efficacité secondaires sur 7, c.-à-d. les différences entre les deux groupes étaient significatives quant au pourcentage de variation du nombre de lésions non inflammatoires aux semaines 12, 8 et 4, le pourcentage de variation du nombre de lésions inflammatoires aux semaines 12 et 8 et la proportion de sujets présentant une réduction d'au moins 2 échelons par rapport aux valeurs initiales dans l'échelle EGSS à la semaine 12. La différence entre les groupes de traitement à la semaine 4 quant au nombre de lésions

inflammatoires n'était toutefois pas significative. Les variations par rapport aux valeurs initiales de deux critères d'efficacité de soutien (c.-à-d. le pourcentage de variation du nombre de lésions non inflammatoires entre les valeurs initiales et la semaine 2 et une réduction d'au moins 2 échelons dans l'échelle EGSS entre les valeurs initiales et la semaine 8) ont montré des valeurs numériquement supérieures pour la lotion d'ARAZLO par rapport à la lotion d'excipient. Cependant, ces résultats ont été considérés comme nominaux puisque les tests de signification par étapes ont cessé à la dernière étape pour les critères d'évaluation d'efficacité secondaires.

Analyse des sous-groupes

Dans les deux essais de phase 3 et dans l'analyse intégrée, aucune différence significative n'a été observée quant à l'effet du traitement pour tout critère d'efficacité co-principal selon l'âge (âge médian < 19 vs ≥ 19 ans), le sexe, la race, l'origine ethnique et les valeurs initiales relatives à l'échelle EGSS (c.-à-d. la gravité de la maladie). De plus, les effets du traitement pour tous les critères d'évaluation co-principaux d'efficacité étaient généralement plus importants dans le groupe recevant la lotion d'ARAZLO que dans le groupe recevant la lotion d'excipient pour tous les sous-groupes évalués où la taille de l'échantillon était suffisante pour effectuer des comparaisons. Il est à noter que les essais n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter les différences entre les sous-groupes; par conséquent, les résultats devraient être interprétés avec prudence.

Des analyses statistiques supplémentaires ont été effectuées pour les sous-groupes d'âge suivants, c.-à-d. de 9 ans à < 12 ans, de 12 ans à < 18 ans, < 18 ans et ≥ 18 ans. Dans les deux essais de phase 3 et dans l'analyse intégrée, les différences entre le groupe recevant la lotion d'ARAZLO et le groupe recevant la lotion d'excipient à la semaine 12 étaient statistiquement significatives pour les trois critères d'évaluation co-principaux d'efficacité chez les sujets âgés de 12 ans et plus. Pour le sous-groupe de sujets âgés de 9 ans à < 12 ans, un effet numériquement plus important a été noté pour la lotion d'ARAZLO comparativement à la lotion d'excipient pour les trois critères d'évaluation co-principaux d'efficacité dans l'analyse intégrée. Cependant, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, probablement en raison du petit nombre de sujets inscrits dans ce groupe d'âge (n = 14 dans le groupe recevant la lotion d'ARAZLO pour l'analyse intégrée). Comme la physiopathologie et l'évolution de l'acné vulgaire sont comparables chez ce groupe d'âge pédiatrique, le mode d'action du médicament est également susceptible d'être comparable chez ce groupe d'âge pédiatrique. Par conséquent, on s'attend à ce que la réponse à ARAZLO dans le sous-groupe de sujets âgés de 9 ans à < 12 ans soit comparable à celle de la cohorte d'âge pédiatrique des sujets âgés de 12 ans à < 18 ans.

13 MICROBIOLOGIE

ARAZLO n'est pas un médicament antimicrobien.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénicité

Un essai à long terme sur le tazarotène suivant l'administration orale de 0,025, 0,050 et 0,125 mg/kg/jour à des rats n'a montré aucune indication d'augmentation des risques carcinogènes. Selon les données pharmacocinétiques d'un essai à court terme mené chez des rats, la dose la plus élevée de 0,125 mg/kg/jour devait donner une exposition systémique chez

le rat équivalente à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) (selon la comparaison de l'ASC).

Un essai à long terme portant sur l'application topique de tazarotène dans une formulation de gel jusqu'à 0,1 % chez des souris interrompue à 88 semaines a montré que des doses de 0,05, 0,125, 0,25 et 1 mg/kg/jour (réduites à 0,5 mg/kg/jour chez les mâles après 41 semaines en raison d'une irritation cutanée grave) n'ont révélé aucun effet carcinogène apparent comparativement à ceux des animaux témoins recevant l'excipient. L'exposition systémique à l'acide tazaroténique à la dose la plus élevée était 7 fois plus élevée que la DMRH (selon la comparaison de l'ASC).

Le gel de tazarotène (0 %, 0,001 %, 0,005 % et 0,01 %) a produit une photocarcinogénicité dans un essai de 40 semaines dans le cadre duquel le tazarotène a été administré par voie topique à des souris sans poils ainsi qu'une exposition aux rayons ultraviolets (UV) une fois par jour pendant 5 jours par semaine. Une amélioration comparable de la photocarcinogenèse a été démontrée pour les composés connexes, y compris la trétinoïne et le rétinoïde topiques, à des concentrations de 0,001 % et 0,01 %.

Mutagenèse

Le tazarotène s'est révélé non mutagène lors du test d'Ames et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques structurelles dans les lymphocytes humains. Le tazarotène s'est révélé non mutagène dans le test de mutation génétique directe CHO/HGPRT sur des cellules de mammifères et non clastogène au test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Le tazarotène s'est révélé non mutagène dans le test d'Ames et le test de mutation génétique directe CHO/HGPRT sur des cellules de mammifères et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques structurelles dans les lymphocytes humains. Le tazarotène s'est révélé non clastogène lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toxicologie reproductive et développementale

Aucune étude sur la fertilité animale n'a été menée avec ARAZLO.

Aucune altération de la fertilité n'est survenue chez les rats lorsque des animaux mâles ont été traités pendant 70 jours avant l'accouplement, que les femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et qu'elles ont continué à être traitées pendant la gestation et la lactation par des doses topiques d'une formulation de gel de tazarotène allant jusqu'à 0,125 mg/kg/jour. Selon les données d'un autre essai, l'exposition systémique au médicament chez le rat à la dose la plus élevée était équivalente à la DMRH (selon la comparaison de l'ASC).

Aucune altération de la performance d'accouplement n'a été observée chez les rats mâles traités pendant 70 jours avant l'accouplement par des doses de tazarotène administrées par voie orale allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, ce qui a entraîné une exposition systémique 4 fois plus élevée que la DMRH (selon la comparaison de l'ASC).

Aucune altération de la performance d'accouplement ou de la fertilité n'a été observée chez les rates traitées pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation par des doses de tazarotène administrées par voie orale allant jusqu'à 2 mg/kg/jour. Cependant, une diminution significative du nombre de phases œstrales, une diminution du nombre de sites d'implantation, une diminution de la taille des portées, une diminution du nombre de fœtus vivants, une diminution du poids corporel fœtal et une augmentation des effets

développementaux à cette dose sont survenues et ont entraîné une exposition systémique 6 fois plus élevée que la DMRH (selon la comparaison de l'ASC).

Dans les essais de toxicité chez le rat et le singe, l'administration répétée de tazarotène par voie cutanée a été associée à une réduction du poids foetal et à des anomalies osseuses non réversibles. L'administration orale de tazarotène à des rats et des singes a également été associée à des malformations, y compris le spina bifida, l'hydranencéphalie et des anomalies cardiaques (*voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale*).

15 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de TAZORAC® (tazarotène, crème à 0,05 % et à 0,1 % p/p), numéro de contrôle : 187510, Allergan Inc. 8 décembre 2015.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ARAZLO^{MC}

Lotion de tazarotène, 0,045 % p/p

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ARAZLO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ARAZLO**.

Pourquoi ARAZLO est-il utilisé?

- ARAZLO est utilisé sur la peau pour traiter les personnes âgées de 10 ans et plus atteintes d'acné vulgaire (acné). Il est recommandé d'utiliser ARAZLO seulement sur le visage chez les enfants (de 10 ans à moins de 12 ans).
- L'acné vulgaire est une affection cutanée qui commence par la formation d'un bouchon dans les follicules pileux. Le bouchon est constitué de peau de surface, d'huile et de bactéries. Il est perçu comme un point blanc ou un point noir (comédon). Après la formation du bouchon, l'huile dans la glande s'échappe dans la peau environnante et cause une inflammation qui est observée sous forme de papules, de pustules ou de kystes.

Comment ARAZLO agit-il?

- ARAZLO agit en aidant la croissance normale des cellules cutanées (kératinocytes) et en réduisant l'inflammation de la peau chez les personnes atteintes d'acné. On ne sait pas exactement comment ARAZLO agit.
- Votre acné devrait s'améliorer à mesure que vous continuez à utiliser ARAZLO.

Quels sont les ingrédients d'ARAZLO?

Ingrédients médicinaux : tazarotène

Ingrédients non médicinaux : copolymère de carbomère de type B, eau purifiée, édétate disodique dihydraté, homopolymère de carbomère de type A, huile minérale légère, hydroxyde de sodium, monooléate de sorbitane, parahydroxybenzoate de méthyle, propylparabène, sébacate de diéthyle, solution de sorbitol à 70 %.

ARAZLO est exempt de parfum, de colorant et d'alcool.

ARAZLO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Lotion de tazarotène à 0,045 % p/p.
- Le produit est offert en tube de 45 g et en tube échantillon de 3 g.

Ne prenez pas ARAZLO si :

- vous êtes allergique à d'autres composés rétinoïques ou à tout ingrédient contenu dans ARAZLO (*voir* la section « Quels sont les ingrédients d'ARAZLO? »).
- vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, ou vous pensez l'être; ARAZLO pourrait nuire à votre enfant à naître (*voir* la section « Autres mises en garde à connaître »).

- vous avez une affection de la peau appelée dermatite séborrhéique.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ARAZLO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez de l'eczéma ou tout autre problème cutané (comme une irritation de la peau ou un coup de soleil).

Autres mises en garde à connaître :

Soins de la peau

- ARAZLO peut augmenter vos risques de coups de soleil. Si vous vous exposez à la lumière du soleil, vous devez utiliser un écran solaire ayant un indice de protection d'au moins 15 et porter des vêtements qui peuvent vous protéger du soleil. Cela comprend les lampes solaires. Si vous avez déjà un coup de soleil, attendez qu'il soit guéri avant d'utiliser ARAZLO. Avisez votre médecin si vous passez beaucoup de temps au soleil ou si vous avez facilement des coups de soleil.
- Évitez les produits pour la peau (comme le peroxyde de benzoyle) ou les cosmétiques, y compris les hydratants, les crèmes, les lotions ou les produits qui peuvent assécher votre peau.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé. ARAZLO pourrait nuire à votre enfant à naître.
 - Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception approprié pendant que vous prenez ARAZLO.
 - Vous devez également commencer à utiliser ARAZLO lorsque vos menstruations sont normales pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Avant de commencer à utiliser ARAZLO, vous devez confirmer auprès de votre médecin que vous n'êtes pas enceinte. Votre médecin pourrait demander un test de grossesse au cours de la période de deux semaines précédant le traitement par ARAZLO.
 - CESSEZ d'utiliser ARAZLO et informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte.
- Informez votre médecin si vous allaitez. Vous et votre médecin devez décider si les bienfaits de l'allaitement l'emportent sur les risques potentiels pour le bébé. On ne sait pas s'il est sécuritaire d'utiliser ARAZLO et d'allaiter. Si vous allaitez, n'appliquez pas ARAZLO sur vos mamelons ou vos aréoles (parties foncées autour du mamelon). Ainsi, vous aiderez à réduire l'exposition directe du bébé à ARAZLO.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ARAZLO :

- Médicaments qui rendent votre peau plus sensible au soleil, comme les thiazidiques (diurétiques), les antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines ou sulfonamides).

- Médicaments appliqués sur la peau ou cosmétiques qui ont un effet desséchant puissant. Ces produits comprennent les produits contenant de grandes quantités d'alcool, d'astringents, d'épices, de zeste de citron, de savons ou de shampoings médicamenteux et de solution à permanente.
- Produits contenant du peroxyde de benzoyle.

Comment prendre ARAZLO :

- Utilisez ARAZLO exactement comme votre médecin vous l'indique.
- ARAZLO est destiné à une utilisation sur la peau seulement. N'utilisez pas ARAZLO dans vos yeux, votre nez, votre bouche ou d'autres muqueuses. Si ARAZLO pénètre dans votre œil, rincez-le à l'eau froide.
- N'utilisez pas ARAZLO sur votre cuir chevelu, vos aisselles ou les zones où deux parties de votre peau se touchent (plis cutanés, cuisses et aine). N'utilisez pas ARAZLO sur une peau normale qui n'a pas d'acné.
- Si vous utilisez d'autres médicaments sur votre peau comme le peroxyde de benzoyle pendant le traitement par ARAZLO, vous devez en appliquer un le matin et un le soir pour séparer le moment de l'application.
- Vous pouvez utiliser un hydratant après avoir appliqué ARAZLO, au besoin. Assurez-vous de laisser sécher la peau après avoir appliqué ARAZLO.

Dose habituelle :

Adultes et enfants de plus de 10 ans

Appliquez une mince couche d'ARAZLO pour couvrir les zones affectées, une fois par jour, sur une peau propre et sèche. Pour l'application sur le visage, appliquez des points sur le menton, les joues, le nez et le front, puis massez doucement sur tout le visage. Il est recommandé d'utiliser ARAZLO seulement sur le visage chez les enfants (de 10 ans à moins de 12 ans).

Lavez-vous les mains après l'application d'ARAZLO.

N'utilisez pas plus de produit que nécessaire pour couvrir les zones traitées. L'utilisation d'une trop grande quantité d'ARAZLO peut augmenter le risque d'irritation de la peau.

Si vous développez des irritations de la peau, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire ce qui suit :

- Utiliser un hydratant.
- Diminuer la fréquence d'application d'ARAZLO.
- Interrompre complètement le traitement par ARAZLO.

Le vent ou le froid peuvent être plus irritants pour votre peau pendant le traitement par ARAZLO.

Surdosage :

Si vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ARAZLO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Appliquez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose manquée. N'utilisez pas d'autres médicaments pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARAZLO?

En prenant ARAZLO, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Pendant l'utilisation d'ARAZLO, les principaux effets secondaires pouvant survenir sont des effets cutanés localisés. Des effets secondaires peuvent survenir lorsque votre peau s'adapte à la façon dont ARAZLO agit.

Voici les effets secondaires possibles :

- Site d'application
- Sécheresse
- Desquamation
- Rougeurs
- Démangeaisons
- Sensibilité à la lumière du soleil
- Risque de coup de soleil
- Douleur au dos et aux articulations
- Menstruations douloureuses (dysménorrhée)

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| TRÈS COURANT | | | |
| Irritation de la peau au site d'application : peau rouge, douloureuse ou qui pèle; sensation de brûlure/picotements; démangeaisons et/ou sécheresse graves | √ | | |
| Infections et infestations : infection virale et infection des voies respiratoires supérieures (les symptômes comprennent les suivants : maux de tête, toux, mal de gorge, écoulement nasal, congestion nasale, fièvre) | | √ | |

| COURANT | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---|---|
| Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, démangeaisons, larmolement des yeux | | | √ |
| RARE | | | |
| Éosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante | | √ | |
| Gastro-entérite (inflammation de l'estomac et des intestins) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements | | √ | |
| Vaginose bactérienne (trop de bactéries dans le vagin) : douleur, démangeaisons, sensation de brûlure dans le vagin, pertes vaginales | | √ | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver le produit à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ARAZLO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu auprès du promoteur : Bausch Health, Canada Inc., 2150, boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8; ou par téléphone au 1 800 361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 7 juillet 2021