

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrACZONE^{MD}
Dapsone
Gel topique à 5 % p/p

Traitement anti acnéique

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

Date de révision :
3 juin 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237591

^{MD} Marque déposée de Allergan Sales, L.L.C. utilisé sous licence par Bausch Health, Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE	20
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

PrACZONE^{MD}
Dapsone

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Topique	Gel topique à 5 % p/p	Carbomer, de l'éther monoéthylique, du diéthylène glycol, du méthylparabène, de l'hydroxyde de sodium, et de l'eau purifiée

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACZONE (dapsone en gel topique à 5 %) est indiqué pour le traitement de l'acné vulgaire. ACZONE contient un agent antibactérien, la dapsone. Afin de réduire le risque de croissance de bactéries pharmaco-résistantes et de maintenir l'efficacité de la dapsone, ACZONE devrait seulement être utilisé selon l'indication et l'usage clinique autorisés.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques portant sur ACZONE n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients de ce groupe d'âge pour déterminer s'ils répondent au médicament de façon différente des patients plus jeunes.

Pédiatrie (12-15 ans)

ACZONE a été étudié chez 578 patients âgés de 12 à 15 ans et a présenté un profil d'innocuité et d'efficacité similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'acné vulgaire. ACZONE n'ayant pas été étudié chez les patients âgés de moins de 12 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients ayant une hypersensibilité à la dapsone, qui est un médicament contenant des sulfamides à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ACZONE (dapsones en gel topique à 5 %) est destiné à un usage externe (dermatologique) seulement. Il n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

Le médecin doit vérifier si le patient a des antécédents de sensibilité à tout médicament avant de lui prescrire ACZONE.

Voir les renseignements sur l'innocuité, l'efficacité, l'utilisation générale et l'entreposage de ACZONE dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (notice d'accompagnement du produit destinée au patient).

Carcinogénèse et mutagenèse

La dapsones augmentait le nombre d'aberrations numériques et structurales dans un test d'aberrations chromosomiques effectué sur des cellules d'ovaires de hamster chinois. La dapsones n'a présenté aucun pouvoir mutagène dans un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) avec et sans activation métabolique et elle s'est révélée négative dans le cadre d'un test du micronoyau effectué sur des souris. Veuillez-vous reporter à la section intitulée TOXICOLOGIE pour obtenir de plus amples renseignements sur la carcinogénèse et la mutagenèse.

Hématologique

Hémolyse

Le traitement par la dapsones administrée par voie orale a entraîné une hémolyse et une anémie hémolytique liées à la dose. Les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) sont davantage prédisposés à l'hémolyse lorsqu'ils prennent certains médicaments. Le déficit en G6PD s'observe le plus souvent chez les populations d'origine africaine, sud-asiatique, moyen-orientale et méditerranéenne. S'agissant d'un caractère lié au sexe, le déficit en G6PD est plus fréquent chez l'homme, mais il s'observe également chez la femme. Les patients qui présentent un déficit en G6PD sont plus sensibles au stress oxydant et peuvent donc avoir des antécédents d'anomalies hématologiques consécutives à l'exposition à un médicament ou à une infection ou des antécédents de favisme.

Aucun signe d'hémolyse ou d'anémie pertinente sur le plan clinique n'a été observé chez les patients traités à ACZONE, y compris chez ceux présentant un déficit en G6PD. Une étude clinique de type croisé, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par excipient a été menée auprès de patients présentant un déficit en G6PD et atteints d'acné vulgaire dans le but d'évaluer le risque d'hémolyse et (ou) d'anémie hémolytique associé au traitement à ACZONE. Dans cette étude, 56 patients évaluables sur le plan de l'innocuité n'ont présenté aucun signe d'hémolyse ou d'anémie pertinente d'un point de vue clinique. Chez certains patients qui présentaient un déficit en G6PD et qui utilisaient ACZONE, on a observé une variation des résultats des épreuves de laboratoire évoquant une légère hémolyse. Veuillez-vous reporter à la section intitulée ESSAIS CLINIQUES pour obtenir de plus amples renseignements.

En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une anémie hémolytique (fatigue persistante,

perte d'endurance, essoufflement, tachycardie, ictère, urine brun-rouge [hémoglobinurie], dorsalgie aiguë et splénomégalie), il faut cesser le traitement à ACZONE. ACZONE ne doit pas être administré aux patients qui prennent de la dapsonsone par voie orale ou des antipaludéens à cause du risque de réactions hémolytiques.

Bien qu'aucun cas d'agranulocytose n'ait été observé pendant les essais cliniques portant sur la dapsonsone administrée par voie topique, cette affection (s'accompagnant souvent de léthargie, de faiblesse, de fièvre, de maux de gorge et d'autres signes d'infection) a été signalée chez des patients recevant de la dapsonsone par voie orale.

L'association de ACZONE et de triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) peut augmenter le risque d'hémolyse chez les patients présentant un déficit en G6PD (*voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Méthémoglobinémie

Des cas de méthémoglobinémie s'étant soldés par une hospitalisation ont été signalés pendant la période de post-commercialisation en association avec l'application biquotidienne de dapsonsone en gel à 5 %. Les patients qui sont atteints d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou d'une méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont plus susceptibles de présenter une méthémoglobinémie d'origine médicamenteuse. Évitez d'appliquer le gel ACZONE à 5 % chez les patients atteints de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique.

Les signes et les symptômes de méthémoglobinémie pourraient être retardés de quelques heures après l'exposition. Les premiers signes et symptômes de méthémoglobinémie se caractérisent par une cyanose gris ardoise observée par exemple au niveau des muqueuses buccales, des lèvres et des lits d'ongle. Demandez aux patients d'interrompre l'application du gel ACZONE à 5 % et d'obtenir immédiatement des soins médicaux en cas de cyanose.

La dapsonsone peut causer une augmentation des taux de méthémoglobine, en particulier quand elle est administrée conjointement avec des agents provoquant la production de méthémoglobine (*voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Neurologique

Bien qu'aucun cas de neuropathie périphérique (perte motrice et faiblesse musculaire) n'ait été observé pendant les essais cliniques portant sur la dapsonsone administrée par voie topique, cette affection a été signalée chez des patients recevant de la dapsonsone par voie orale.

Ophthalmologique

Les patients doivent éviter tout contact du médicament avec les yeux. En cas de contact accidentel, on doit conseiller au patient de se rincer les yeux à grande eau.

Psychiatrique

Pendant les essais cliniques, on a signalé que 12 patients sur 4 032 étaient atteints de dépression (3 des 1 660 patients recevant l'excipient et 9 des 2 372 patients traités à ACZONE). Une psychose a

été signalée chez 2 des 2 372 patients traités à ACZONE et chez aucun des 1 660 patients recevant l'excipient.

Fonction sexuelle / reproduction

Chez le rat, la dapsonne diminuait la numération, la mobilité et la densité des spermatozoïdes et entraînait une augmentation concomitante du nombre d'embryons non viables et de modifications microscopiques dans les testicules et l'épididyme à des doses administrées par voie orale égales ou supérieures à 0,5 mg/kg/jour (correspondant à 2,6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon la comparaison des ASC). À cette dose, aucun effet néfaste sur l'accouplement ou la fertilité n'a été démontré. Les effets sur les paramètres des spermatozoïdes et les autres modifications observées dans les testicules et l'épididyme étaient réversibles après une période sans traitement de 10 semaines (*voir la section* intitulée TOXICOLOGIE). Aucune étude de fertilité satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez l'humain.

Peau

Bien qu'aucun cas de réaction cutanée (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, réactions morbilliformes et scarlatiniformes, dermatite bulleuse exfoliatrice, érythème noueux et urticaire) n'ait été observé pendant les essais cliniques portant sur la dapsonne administrée par voie topique, des réactions cutanées ont été signalées chez des patients recevant de la dapsonne par voie orale.

Populations particulières

Femmes enceintes

Chez la lapine, la dapsonne administrée par voie orale à raison de 150 mg/kg/jour (correspondant à 193 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon la comparaison des ASC) pendant la principale période d'organogenèse a été associée à une augmentation des pertes embryonnaires précoces. Il a également été démontré que la dapsonne exerce un effet embryocide sur la rate à une dose de 75 mg/kg/jour (correspondant à 404 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon la comparaison des ASC). La dapsonne administrée par voie orale à des rates à raison d'au moins 12 mg/kg/jour (correspondant à 64,6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon la comparaison des ASC) pendant l'organogenèse et la lactation causait une toxicité maternelle se traduisant par un nombre accru de rats mort-nés et une diminution du poids des rats mais n'ayant aucun effet sur la survie, la croissance, le comportement et la capacité de reproduction de la progéniture (*voir la section* intitulée TOXICOLOGIE). Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. ACZONE ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Même si l'absorption générale de la dapsonne après l'application topique de ACZONE est minime par rapport à celle observée après son administration par voie orale, il est bien connu que la dapsonne est excrétée dans le lait maternel. Comme la dapsonne administrée par voie orale peut provoquer des effets indésirables chez le nourrisson, il faut choisir entre cesser l'allaitement ou cesser le traitement à ACZONE, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie (12-15 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ACZONE ont été évaluées dans deux études clés menées auprès de 578 enfants âgés de 12 à 15 ans traités par le médicament. Chez ces patients, le profil d'effets indésirables n'était pas différent de celui observé dans l'ensemble de la population étudiée. Cependant, comme ACZONE n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 12 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez ce groupe d'âge.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques portant sur ACZONE n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent au médicament de façon différente des patients plus jeunes.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de l'ACZONE en l'absence des indications autorisées ne fournira probablement aucun avantage pour le patient et peut entraîner le développement de bactéries multirésistantes.

L'inflammation joue un rôle dans la pathogenèse des lésions d'acné, et on a démontré que la dapsonne exerce des effets anti-inflammatoires. Bien qu'aucune étude sur la résistance à la dapsonne n'ait été menée pendant les essais cliniques sur la dapsonne en gel topique, une résistance au traitement par la dapsonne a été signalée pour *Mycobacterium leprae* chez des patients traités par de la dapsonne administrée par voie orale. Néanmoins, pour réduire tout risque potentiel de développement d'organismes résistants, l'utilisation de l'ACZONE doit se limiter au traitement de l'acné.

Potentiel de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée du gel topique ACZONE peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles. Si aucune amélioration n'est observée après 12 semaines, la pertinence du traitement par ACZONE doit être réévaluée.

Aucune étude sur la résistance à la dapsonne n'a été menée pendant les essais cliniques sur la dapsonne en gel topique. Une résistance au traitement par la dapsonne a été signalée pour *Mycobacterium leprae* chez des patients traités par de la dapsonne administrée par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables graves signalés chez les patients traités à ACZONE (dapsoné en gel topique à 5 %) pendant les essais cliniques comprenaient, entre autres, les manifestations suivantes :

- Troubles du système nerveux/psychiatriques – tentative de suicide, mouvements tonico-cloniques.
- Troubles gastro-intestinaux – douleurs abdominales, vomissements graves, pancréatite.
- Autre – pharyngite grave.

Les effets indésirables signalés le plus souvent dans ces études comprenaient la peau grasse et la desquamation, la sécheresse et l'érythème.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'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.

Le tableau 1 présente les effets indésirables liés ou non au traitement s'étant manifestés chez au moins 1 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement des quatre études contrôlées par excipient.

Tableau 1 – Effets indésirables s'étant manifestés chez au moins 1 % des patients dans quatre études contrôlées par excipient

Effet indésirable	ACZONE n = 1 819	Excipient n = 1 660
Troubles au site d'administration		
Réaction au site d'application, sans autre indication	18 %	21 %
Sécheresse au site d'application	17 %	17 %
Érythème au site d'application	14 %	15 %
Sensation de brûlure au site d'application	2 %	3 %
Prurit au site d'application	1 %	2 %
Pyrexie	1 %	1 %
Infections		
Rhinopharyngite	5 %	6 %
Infection des voies respiratoires supérieures, sans autre indication	3 %	3 %
Sinusite, sans autre indication	2 %	1 %
Influenza	1 %	1 %
Troubles respiratoires		
Pharyngite	2 %	2 %
Toux	2 %	2 %
Blessure		
Entorse articulaire	1 %	1 %

Troubles du système nerveux
Céphalées, sans autre indication

4 %

4 %

Les manifestations cutanées locales ont été évaluées chez 1 819 patients ayant reçu ACZONE pendant 12 semaines dans le cadre de quatre études contrôlées. Les réactions cutanées signalées le plus souvent dans ces études comprenaient la peau grasse et la desquamation, la sécheresse et l'érythème. Le tableau 2 présente les données sur les effets indésirables au site d'application provenant de quatre études cliniques contrôlées.

Tableau 2 – Effets indésirables au site d'application dans les quatre études contrôlées par excipient

Effet indésirable au site d'application	Pourcentage de patients selon la gravité de l'effet (n = 1 819)		
	Léger(ère)	Modéré(e)	Grave
Érythème	8,5 %	4,7 %	0,3 %
Sécheresse	13,1 %	3,2 %	0,3 %
Peau grasse / desquamation*	12,0 %	5,6 %	0,3 %

* Terminologie de MedDRA – Réaction au site d'application, sans autre indication

Dans le cadre d'études d'irritation et de sensibilisation par contact portant sur ACZONE menées auprès de 253 patients en bonne santé, au moins 3 patients ont présenté un érythème modéré. Dans des études d'innocuité dermique menées chez l'humain, ACZONE n'a provoqué ni phototoxicité ni photoallergie.

L'un des patients traités par la dapsonsone administrée par voie topique dans les essais cliniques a présenté une enflure du visage qui a mené à l'arrêt du traitement.

Effets indésirables du médicament peu fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables liés au traitement signalés à une fréquence inférieure à 1 % chez les patients recevant ACZONE dans les quatre études contrôlées par excipient comprenaient les manifestations suivantes :

- Éruption cutanée au site d'application, irritation, œdème, modifications pigmentaires, érythème solaire, aggravation de l'acné, eczéma de contact, dermatite exfoliatrice, sécheresse des lèvres.
- Augmentation des taux sanguins de créatine-kinase, d'alanine-aminotransférase et de bilirubine, diminution du taux de polynucléaires neutrophiles, augmentation de la numération lymphocytaire.
- Anomalie de la langue à la biopsie, hypoesthésie, migraine, infection auriculaire, respiration sifflante, dépression.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

La méthémoglobinémie, urticaire et hypersensibilité peut se produire avec une ou plusieurs effets indésirables suivantes: l'éruption (inclut éruption érythémateuse, éruption au site de l'application), enflure du visage (inclut gonflement des lèvres et des yeux) ont été identifiées lors d'une utilisation post commercialisation du gel ACZONE à 5% (fréquence inconnue).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La toxicité de la dapsonne, et en particulier l'hémolyse, est attribuable en grande partie au métabolite hydroxylamine. Les isoenzymes qui joueraient un rôle dans l'hydroxylation sont le CYP3A4, le CYP2E1, le CYP2C8 et particulièrement le CYP2C9, certaines d'entre elles étant inductibles par d'autres médicaments.

Certains médicaments concomitants, comme la rifampicine (un inducteur de l'expression des isoenzymes CYP2C), les anticonvulsivants et le millepertuis, peuvent stimuler la formation de dapsonne hydroxylamine. On a noté que lorsqu'ils étaient pris en même temps que la dapsonne administrée par voie orale, les antagonistes de l'acide folique, comme la pyriméthamine, pouvaient augmenter le risque de réactions hématologiques.

L'administration concomitante de ACZONE (dapsonne en gel topique) et de triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) à double dose (160 mg-800 mg) augmente les concentrations de la dapsonne et de ses métabolites, notamment celles de l'hydroxylamine.

Chez des patients atteints d'acné vulgaire, l'application topique de ACZONE et de peroxyde de dibenzoyl a entraîné une coloration temporaire et locale de la peau et des poils du visage qui ont pris une teinte jaune ou orangée (signalée par 7 des 95 patients d'une étude clinique), un effet qui s'est résorbé après 4 à 57 jours.

L'utilisation concomitante d'ACZONE avec des médicaments qui provoquent une méthémoglobinémie, comme les sulfamides, l'acétaminophène, l'acétanilide, la teinture d'aniline, la benzocaïne, la chloroquine, la dapsonne, le naphthalène, les nitrates et les nitrites, la nitrofurantoïne, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la pamaquine, l'acide para-aminosalicylique, la phénacétine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primaquine et la quinine, pourrait accroître le risque de présenter une méthémoglobinémie (*voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre :	Réf.	Effet ASC(0-12)	Remarque clinique
Triméthoprim-sulfa-méthoxazole (TMP- SMX : 160 mg-800 mg)	EC (ACZONE)	Dapsone ↑ 40 % N-acétyl-dapsone ↑ 20 % Dapsone hydroxylamine ↑ 100 % Les concentrations de TMP-SMX demeurent pratiquement stables.	L'exposition à la dose administrée par voie topique équivaut à environ 1 % de l'exposition à la dose de 100 mg administrée par voie orale, même lorsque ACZONE est administré en même temps que le TMP-SMX.
Rifampicine	C (dapsone administrée par voie orale)	Stimule la formation de dapsone hydroxylamine.	Ce métabolite est associé à l'hémolyse. On ignore si cette association est pertinente dans le cas du médicament administré par voie topique.
Millepertuis	C (dapsone administrée par voie orale)		
Anticonvulsivants	C (dapsone administrée par voie orale)		
Antagonistes de l'acide folique, p. ex., la pyriméthamine (25 mg) et la dapsone (100 mg)	C (dapsone administrée par voie orale)	Aucune variation de l'ASC, mais une diminution de 17 % de la C _{max} de la dapsone ¹ .	Augmente le risque de réactions hématologiques. - On ignore si cette augmentation est pertinente dans le cas du médicament administré par voie topique.

Légende : C = étude de cas, EC = essai clinique

Interactions médicament-aliment

Les interactions de ACZONE avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions de ACZONE avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les effets de ACZONE sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

- Appliquer deux fois par jour.
- Appliquer en une mince couche une petite quantité de ACZONE (dapsoné en gel topique à 5 %), soit environ de la taille d'un pois, sur la zone où apparaissent les lésions d'acné.
- Si aucune amélioration n'est observée après 12 semaines, la pertinence du traitement à ACZONE doit être réévaluée.

Dose oubliée

Une dose de ACZONE oubliée doit être appliquée aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque le moment de la prochaine application, on doit omettre la dose oubliée et retourner à l'horaire habituel. Il ne faut pas doubler les applications.

Administration

- Après avoir lavé délicatement la peau à l'aide d'un savon non médicamenteux, la sécher en la tapotant.
- Faire pénétrer ACZONE délicatement et complètement dans la peau.
- Se laver les mains après avoir appliqué ACZONE.

SURDOSAGE

ACZONE (dapsoné en gel topique à 5 %) n'est pas destiné à être administré par voie orale. En cas d'ingestion, consultez un médecin ou un centre antipoison. Les symptômes de surdosage par la dapsoné administrée par voie orale peuvent comprendre les nausées, les vomissements, l'excitation, les convulsions et la coloration bleuâtre de la peau.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Le mécanisme d'action de la dapsonne en gel topique à 5 % dans le traitement de l'acné vulgaire n'est pas connu.

Pharmacocinétique

À l'aide de la chromatographie liquide à haute pression (limite d'analyse quantitative de 0,05 ng/mL), on a analysé des échantillons de plasma de patients de sexe masculin et féminin ayant appliqué environ 1 g de ACZONE (dapsonne en gel topique à 5 %) sur leur peau atteinte d'acné pendant 28 jours à raison d'une ou deux fois par jour (n = 10 à 13 patients par groupe).

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de la dapsonne en gel topique durant une période d'application de 28 jours (n = 12)

Paramètre	Jour	Schéma posologique et dose	
		1 f.p.j.	2 f.p.j.
		50 mg/jour	100 mg/jour
Cmax (ng/mL)	1	5,0 ± 2,2	6,2 ± 2,8
	28	10,8 ± 7,0	15,1 ± 7,5
Tmax (h)	1	20,3 ± 5,7	22,6 ± 4,6
	28	10,9 ± 7,5	7,5 ± 8,7
ASC 0-24 (ng·hr/mL)	1	81,9 ± 34,0	84,2 ± 42,6
	28	232,9 ± 144,7	317,9 ± 159,2
t½ (h)	28	30,5 ± 8,4	27,8 ± 8,3

Absorption

L'absorption générale de ACZONE était très faible et atteignait l'état d'équilibre après une semaine. Après l'administration de la dernière dose, les concentrations étaient pratiquement constantes pendant les 12 premières heures, puis elles chutaient, la demi-vie étant d'environ 30 heures. Il est intéressant de signaler que le fait de doubler la dose administrée par voie topique avait un effet négligeable sur les paramètres cinétiques plasmatiques.

Les paramètres pharmacocinétiques observés à la suite d'une application biquotidienne de dapsonne en gel topique à 5 % pendant 14 jours (n = 18) ont été comparés à ceux observés à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de dapsonne (après une période de sevrage thérapeutique de 14 jours) à un sous-groupe de patients (n = 10) dans le cadre d'un essai de type croisé. L'exposition générale totale après une application répétée sur une zone maximale prévue à traiter pendant 2 semaines était de 112 à 145 fois plus faible que celle observée après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg (voir le tableau 5). Chez 3 patients, l'excrétion urinaire de dapsonne hydroxylamine huit heures après l'administration était de 32 à 119 fois plus faible après 15 jours de traitement par la dapsonne administrée par voie

topique qu'après l'administration d'une dose unique de 100 mg par voie orale.

Tableau 5 – Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la dapsonne et de la n-acétyl-dapsonne après une exposition répétée à l'application topique et l'administration d'une dose unique administrée par voie orale

Analyte	Paramètre	Topique (jour 14)	Dose unique administrée par voie orale	Rapport
		110 ± 60 mg/jour*	100 mg	(voie orale/voie topique)
Dapsonne	C _{max} (ng/mL)	19,7 ± 10,2	1 375,0 ± 517,3	70
	ASC† (ng·h/mL)	415,0 ± 224,4	52 641,0 ± 36 223,8	127
	t _{1/2} (h)	46,3	19,3	0,42
N-acétyl-dapsonne	C _{max} (ng/mL)	8,2 ± 6,3	553,0 ± 568,7	67
	ASC0-24 (ng·h/mL)	167,8 ± 134,5	18 047,0 ± 18 128,3	108
	t _{1/2} (h)	44,9	18,8	0,40

*(Environ 22,5 % de la surface corporelle)

†-ASC dans le cas de l'administration par voie topique = ASC pendant 1 intervalle posologique à l'état d'équilibre. ASC dans le cas de l'administration d'une dose unique par voie orale = ASC†(0-∞)

Distribution

Environ 70 % de la dapsonne se lie aux protéines plasmatiques. Les sulfones comme la dapsonne sont distribués dans l'eau corporelle totale et dans de nombreux tissus, principalement dans le foie, les reins et la peau, après l'administration par voie orale.

Une étude *in vitro* sur la pénétration cutanée d'une dose unique et de doses répétées de dapsonne a montré que le médicament atteignait des concentrations élevées dans la couche cornée, le derme et l'épiderme, mais qu'il pénétrait en quantité minime dans la cellule réceptrice.

Métabolisme

La dapsonne est acétylée dans le foie. Elle est hydroxylée en son métabolite, l'hydroxylamine, par le CYP3A4, le CYP2E1, le CYP2C8 et particulièrement le CYP2C9 (*voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Excrétion

De 70 à 80 % de la dapsonne est excrétée dans l'urine sous la forme de mono-M- glucuronide, de mono-M-sulfamate et d'autres métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

Dans une étude clinique portant sur ACZONE, des évaluations de l'exposition générale à la dapsonne et à ses métabolites effectuées périodiquement pendant 12 mois ont montré que l'exposition à la dapsonne était à peu près la même chez les patients âgés de 12 à 15 ans (n = 155) et chez ceux âgés de 16 ans ou plus (n = 253).

Gériatrie

ACZONE n'a pas été étudié chez les patients âgés.

Sexe

Dans une étude clinique portant sur ACZONE, les concentrations mesurables de dapsonne obtenues auprès de 408 patients (192 hommes et 216 femmes) après 3 mois de traitement ont montré que le sexe ne semble pas influencer sur les paramètres pharmacocinétiques de la dapsonne.

Race

Dans l'étude décrite à la rubrique *Sexe* ci-dessus, la race ne semblait pas influencer sur les paramètres pharmacocinétiques de la dapsonne.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de ACZONE n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de ACZONE n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique

Un polymorphisme existe dans le cas de la N-acétylation hépatique de la dapsonne. L'enzyme en cause est celle qui est responsable de l'acétylation de l'isoniazide.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), à l'abri du gel.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque gramme de ACZONE (dapsonne en gel topique à 5 %) contient de la dapsonne à 5 % (p/p), USP, dans un gel aqueux de Carbomer 980, de l'éther monoéthylique du diéthylène glycol (ÉMCG), NF, du méthylparabène, NF, de l'hydroxyde de sodium, NF et de l'eau purifiée, USP. ACZONE est disponible dans les formats suivants :

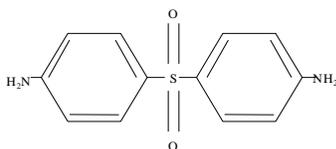
- Échantillon destiné aux médecins : tube laminé de 3 g.
- Conditionnement commercial : tube laminés de 60 g.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	dapsone
Nom chimique :	4,4'-diaminodiphénylsulfone
Formule moléculaire :	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$,
masse moléculaire :	248,30 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description physique :	Poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé
Polymorphisme :	Il existe au moins cinq formes polymorphes possibles, mais seules les formes I (cristalline polymorphe anhydre) et III (hydrate cristallin de dapsone) sont observées.
Valeurs du pH et du pK :	pK _b : 13,0
Solubilité :	La dapsone est très légèrement soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'alcool et elle se dissout facilement dans les acides minéraux dilués.
Point de fusion :	Environ entre 175 et 181 °C

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques clés

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 6 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques pour des indications précises

No de l'étude	Méthodologie de l'étude*	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre) CE/DGT	Âge moyen (tranche) CE/DGT	Sexe (%) CE/DGT
DAP0203	RA, DI, GP CE, MC	Dose médiane ≈ 0,6 g (gel à appliquer), application topique 2 f.p.j. pendant 12 semaines	740/745	19,5/19,0	M 45,8/48,1 F 54,2/51,9
DAP0204	RA, DI, GP CE, MC	Dose médiane ≈ 0,6 g (gel à appliquer), application topique 2 f.p.j. pendant 12 semaines	764/761	19,6/19,5	M 47,0/48,2 F 53,0/51,8

*RA-à répartition aléatoire, DI-à double insu, CE-contrôlé par excipient, GP-en groupe parallèle, MC-multicentrique, DGT-dapsone en gel topique

Les essais cliniques ont été menés auprès d'une proportion à peu près égale de patients de sexe masculin et féminin (âgés de 12 ans ou plus). Dans ces essais, la répartition des patients par race s'établissait comme suit: 73 % de race blanche, 14 % de race noire, 9 % d'origine hispanique et 2 % d'origine asiatique.

Dans les essais clés, les patients avaient reçu un diagnostic clinique d'acné vulgaire du visage et présentaient avant le début du traitement de 20 à 50 lésions inflammatoires et de 20 à 100 lésions non inflammatoires au-dessus de la ligne mandibulaire. Les patients ayant des nodules ou des kystes n'étaient pas admissibles à ces essais.

L'efficacité du traitement était évaluée en fonction de la cote d'évaluation globale de l'acné (*Global Acne Assessment Score*) obtenue (aucune acné ou acné minime) et du pourcentage de diminution des lésions inflammatoires, non inflammatoires et totales.

La cote d'évaluation globale de l'acné (communément appelée évaluation globale de l'investigateur [*Investigator's Global Assessment ou IGA*]) consistait en une échelle de 5 points se présentant comme suit :

0. Aucun : aucun signe d'acné vulgaire du visage
1. Minime : présence de quelques lésions non inflammatoires (comédons) et présence possible de quelques lésions inflammatoires (papules / pustules)
2. Léger : présence de plusieurs ou de nombreuses lésions non inflammatoires (comédons) et présence de quelques lésions inflammatoires (papules / pustules)

3. Modéré : présence de nombreuses lésions non inflammatoires (comédons) et inflammatoires (papules / pustules), mais absence de lésions nodulo-kystiques
4. Grave : présence importante de lésions inflammatoires; les papules et les pustules constituent une caractéristique prédominante; présence possible de quelques lésions nodulo-kystiques; présence possible de comédons.

Résultats des essais

Le tableau 7 présente les taux de réussite en fonction de la cote d'évaluation globale de l'acné obtenue (aucune acné ou acné minime) après 12 semaines de traitement.

Tableau 7 – Réussite en fonction de la cote d'évaluation globale de l'acné obtenue (aucun acné ou acné minime) après 12 semaines de traitement (PVTM* avec LOCF§)

	DAP0203			DAP0204		
	ACZONE n = 699	Excipient n = 687	Valeur p†	ACZONE n = 729	Excipient n = 738	Valeur p†
Aucune acné ou acné minime	291 (42 %)	223 (32 %)	0,0001	253 (35 %)	206 (28 %)	0,0032

*Analyse selon le principe de vouloir traiter modifié qui exclut les patients présentant une acné minime au début de l'essai

†Test de Cochran-Mantel-Haentzel, stratifié par centre

§Dernière observation rapportée (Last-Observation-Carried-Forward [LOCF])

Le tableau 8 présente le pourcentage de diminution moyen des lésions inflammatoires, non inflammatoires et totales du début de l'essai à la 12e semaine.

Tableau 8 – Pourcentage de diminution des lésions du début de l'essai à la 12e semaine (PVT avec LOCF†)

Type de lésions	DAP0203			DAP0204		
	ACZONE n = 745	Excipient n = 740	Valeur p*	ACZONE n = 761	Excipient n = 764	Valeur p*
Inflammatoires	46 %	42 %	0,0302	48 %	40 %	< 0,0001
Non inflammatoires	31 %	24 %	0,0022	30 %	21 %	< 0,0001
Totales	38 %	32 %	0,0004	37 %	29 %	< 0,0001

†Dernière observation rapportée (Last-Observation-Carried-Forward [LOCF])

*Analyse de covariance comprenant le nombre de lésions au début de l'essai comme covariable et le centre et le traitement comme facteurs

Comparativement aux patients de sexe masculin, ceux de sexe féminin tendaient à présenter un pourcentage de diminution des lésions plus élevé et un meilleur taux de réussite en fonction de la cote d'évaluation globale de l'acné obtenue. Les résultats concernant l'efficacité étaient similaires dans tous les sous-groupes raciaux.

Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD)

ACZONE et l'excipient ont été évalués dans un essai clinique de type croisé, à répartition aléatoire et à double insu, mené auprès de 64 patients présentant un déficit en G6PD et atteints d'acné vulgaire. Les patients étaient de race noire (88 %), d'origine asiatique (6 %), d'origine hispanique (2 %) ou d'une autre origine ethnique (5 %). Des échantillons de sang ont été prélevés au début de l'essai, à la 2e semaine et à la 12e semaine pendant les périodes de traitement par l'excipient et à ACZONE. L'essai comptait 56 patients évaluable sur le plan de l'innocuité (ceux chez qui un échantillon de sang a été prélevé à la 2e semaine de la période 1 et qui ont effectué au moins 50 % des applications prévues pendant la période 1). Le tableau 9 présente les résultats des épreuves visant à évaluer les paramètres hématologiques pertinents pour ces deux périodes de traitement. ACZONE était associé à une baisse de 0,32 g/dL du taux d'hémoglobine après deux semaines de traitement, mais on observait généralement un retour aux valeurs de départ après 12 semaines.

Tableau 9 – Taux d'hémoglobine, de bilirubine, de réticulocytes, d'haptoglobine et de lactico-déshydrogénase chez les patients atteints d'acné et présentant un déficit en G6PD (< 7 U/g Hb) dans l'étude de type croisé ACZ ACN 01

Paramètre	Moment	Patients évaluable sur le plan de l'innocuité (n = 56)			
		ACZONE		Excipient	
		n	Moyenne ± ÉT	n	Moyenne ± ÉT
Hémoglobine (g/dL)	Avant le début du traitement	53	13,44 ± 1,34	56	13,36 ± 1,25
	2 semaines	53	13,12 ± 1,36	55	13,34 ± 1,25
	12 semaines	50	13,42 ± 1,24	50	13,37 ± 1,38
Bilirubine (mg/dL)	Avant le début du traitement	54	0,58 ± 0,28	56	0,55 ± 0,27
	2 semaines	53	0,65 ± 0,32	55	0,56 ± 0,26
	12 semaines	50	0,61 ± 0,32	50	0,62 ± 0,36
Réticulocytes (%)	Avant le début du traitement	53	1,30 ± 0,46	55	1,34 ± 0,58
	2 semaines	53	1,51 ± 0,52	55	1,34 ± 0,52
	12 semaines	50	1,48 ± 0,59	50	1,41 ± 0,56
Haptoglobine (mg/dL)	Avant le début du traitement	53	108 ± 44	56	112 ± 51
	2 semaines	53	109 ± 42	54	115 ± 44
	12 semaines	49	114 ± 46	50	111 ± 50
Lactico-déshydrogénase (UI/L)	Avant le début du traitement	54	175 ± 35	56	175 ± 38
	2 semaines	52	171 ± 32	55	176 ± 39
	12 semaines	49	176 ± 37	50	177 ± 36

La proportion de patients ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 1 g/dL était semblable dans le cas du traitement à ACZONE et dans celui par l'excipient (11 % comparativement à 7 % à la 2e semaine et 4 % comparativement à 7 % à la 12e

semaine dans le cas de ACZONE et de l'excipient, respectivement). Aucune différence dans les résultats des épreuves de laboratoire n'a été notée entre les sous-groupes fondés sur le sexe, la race ou l'activité de l'enzyme G6PD et l'ensemble du groupe de patients évaluables sur le plan de l'innocuité. Aucun signe d'hémolyse ni d'anémie pertinentes sur le plan clinique n'a été observé dans cet essai. Chez certains patients qui présentaient un déficit en G6PD et qui utilisaient ACZONE, on a observé une variation des résultats des épreuves de laboratoire indiquant une légère hémolyse.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Comme l'effet anti-inflammatoire de la dapsonne ne semble être lié ni à la libération de l'acide arachidonique ni à son métabolisme dans la peau humaine, il doit s'exercer sur des sites autres que ceux de la phospholipase A2 ou de la cyclo-oxygénase. L'importance des activités anti-inflammatoires dans le traitement des patients atteints d'acné vulgaire est inconnue. Bien que la pathogenèse de l'acné ne soit pas clairement établie, les premières manifestations inflammatoires peuvent contribuer à l'hyperkératinisation folliculaire et à la formation de microcomédons. On a avancé l'hypothèse selon laquelle *Propionibacterium acnes*, la bactérie associée à l'acné, favoriserait la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, la libération d'enzymes de dégradation ainsi que le recrutement et l'activation de polynucléaires neutrophiles et de monocytes.

MICROBIOLOGIE

Activité *in vivo*

Aucune étude de microbiologie ou d'immunologie n'a été menée pendant les essais cliniques sur la dapsonne en gel topique.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie ont été menées sur la dapsonne en gel topique à 5 %, la dapsonne ou le principal excipient, soit l'éther monoéthylique du diéthylène glycol (ÉMCG). La préparation de ACZONE contient de la dapsonne à 5 % et de l'ÉMCG à 25 %.

Espèce / souche	Nbre et sexe	Schéma posologique	Préparation				Résultats	Étude
			Dapsone		ÉCMG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Toxicité d'une dose unique administrée par voie orale : administration du gel topique par gavage								
Rat CrI:CD(SD)B R	5 M + 5 F	Dose unique 5 g/kg	5	250	25	1250	Aucune mortalité pendant l'étude de 14 jours. Tous les rats sont demeurés normaux sur le plan clinique pendant toute la durée de l'étude. Aucune modification macroscopique liée au traitement n'a été observée à l'autopsie.	ATLS-99
Toxicité d'une dose unique administrée par voie dermique : prototype de la préparation de gel topique (contient du propylparaben en plus)								
Lapin néo-zélandais blanc (NZW)	5 M + 5 F	Dose unique 2 g/kg	1	20	10	200	Érythème très léger (à peine perceptible) observé. Aucune mortalité liée au traitement. Deux lapins ont présenté une diminution des fèces au 8e jour. Le débit fécal s'est normalisé après l'ajout d'une source d'eau supplémentaire. Aucune modification macroscopique liée au traitement n'a été observée à l'autopsie.	ATLS-91

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultats	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg/jour	%	mg/kg/jour		
Toxicité de doses répétées administrées par voie dermique : gel topique								
Souris FVB/N	<u>Phase de détermination de la dose : 5 M + 5 F / groupe (4 groupes)</u> <u>Phase principale : 6 M + 6 F / groupe (4 groupes)</u> <u>TC : 18 M + 18 F / groupe (3 groupes)</u> 3 M + 3 F ÉMCG à 40 %	<u>Phase de détermination de la dose : 5 jours</u> <u>Phase principale : 28 jours</u>	0 3 5 10	0 150 250 500	40 17,5 25 40	2000 875 1250 2000	<u>Phase de détermination de la dose</u> : Aucune mortalité ni irritation dermique n'a été observée, mais une tendance à la diminution du poids corporel a été notée chez les ♂ recevant une dose modérée ou élevée. De plus, une hyperactivité liée à la dose a été observée chez les animaux des deux sexes. <u>Phase principale</u> : Mortalité et morbidité (2M, 1F) à dose élevée. La rate était l'organe cible de la toxicité (augmentation du poids de l'organe par rapport au poids corporel). Hyperactivité liée à la dose de dapsone (dans tous les groupes). Apparence de maigreur (2 mâles sur 6 recevant une dose modérée, 5 mâles sur 6 recevant une dose élevée). Diminution du poids corporel et du gain pondéral à dose modérée et élevée. Diminution de la consommation d'aliments chez les ♂ recevant une dose modérée ou élevée et chez les ♀ recevant une dose élevée. Hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde (4 mâles sur 5, 6 femelles sur 6 recevant une dose élevée, 1 femelle sur 6 recevant une dose modérée). <u>TC</u> : Expositions élevées chez la souris. TC : ♀ > ♂. CSEO (concentration sans effet observé) : dapsone à moins de 3 % / ÉMCG à moins de 17,5 %. La dose élevée choisie pour une étude de 6 mois doit être une dose de dapsone à moins de 10 % dans un gel d'ÉMCG à 40 %.	ATLS-150

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultats	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg/jour	%	mg/kg/jour		
Souris FVB/N	Phase de détermination de la dose : 5 M + 5 F / groupe (5 groupes) Phase principale et TC : 10 M1 + 10 F 20 M2 + 20 F 25 M3 + 25 F 5 M4 + 5 F	Phase de détermination de la dose : 5 jours Phase principale : 30 jours	0	01	0	0	Phase de détermination de la dose : Toutes les souris ont survécu à la fin de l'étude. Une hyperactivité a été observée dans les groupes recevant la dapsone à 3 et à 5 %. Les ♀ montraient une hyperréactivité et une excitabilité après l'administration de dapsone à 10 % et les ♂, après l'administration de dapsone à 3, à 5 et à 10 %. Diminution du poids corporel chez les ♀ après l'administration de dapsone à 5 et à 10 % et chez les ♂ après l'administration de dapsone à 10 %. Aucun signe d'irritation dermique. Phase principale : Phase principale de 30 jours – l'application dermique de dapsone dans une préparation d'acétone ou d'ÉMCG a entraîné des modifications toxicologiques importantes : mortalité et morbidité, hyperactivité, signes d'hémolyse (diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du volume globulaire moyen) et réponse érythropoïétique touchant davantage les ♂ que les ♀, augmentation du poids de cœur et du foie, augmentation du taux de bilirubine et hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde. Une irritation dermique a été observée après l'administration de toutes les préparations à base d'acétone, mais les préparations de dapsone et d'ÉMCG ont causé une irritation uniquement chez les ♀. TC : Les deux préparations ont entraîné une exposition beaucoup plus élevée chez la souris que chez le rat et le lapin. TC : ♀ > ♂. La dose maximale tolérée chez la souris est une dose de 2 mL/kg d'une préparation de dapsone à 3-5 % et d'ÉMCG.	ATLS-171
			3	150*1, 2	0	0		
			5	250*1, 2	0	0		
			10	500*1, 3	0	0		
			0	04	25	1 250		
			3	1502	25	1 250		
			10	5003	25	1 250		

*Dapsone dans un excipient d'acétone plutôt que d'ÉMCG. Remarque : Une étude toxicocinétique (TC) a été menée pendant la phase principale ainsi que sur la dapsone dans un excipient d'acétone. Le deuxième exposant indique la taille du groupe pour l'étude toxicocinétique (TC).

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultats	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg/jour	%	mg/kg/jour		
Rat Hsd:(SD)CD	10 M + 10 F / groupe (4 groupes) TC : 6 M + 6 F / groupe (2 groupes 5 %/25 % + 10 %/40 %)	6 mois	0 0 5 10	0 0 50 100	0 40 25 40	0 400 250 400	Aucune mortalité n'a été attribuée à l'administration des médicaments à l'étude ou des préparations témoins. Des modifications hématologiques touchant davantage les ♂ que les ♀ ont été observées, dont une diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, une augmentation du volume globulaire moyen et une augmentation du poids de la rate. Une légère inflammation subaiguë de la graisse mésentérique a été notée chez des ♀. Des modifications hépatiques ont été observées (hausse des taux d'ALT et d'AST, inflammation) mais n'ont pas été formellement attribuées au médicament à l'étude. Aucune observation digne de mention n'a été faite ni à l'autopsie ni à l'examen histopathologique. TC : ♀ > ♂.	ATLS-114
Lapin HM(NZW)/BR	10 M + 10 F / groupe (4 groupes)	3 mois	0 1 5 10	0 10 50 100	40 10 25 40	400 100 250 400	Hausse des taux d'ALT et d'AST, surtout chez les ♂ recevant une dose élevée, dont la cause n'a pu être déterminée. Aucune observation clinique importante n'a été faite et aucun résultat digne de mention n'a été obtenu aux examens pathologique macroscopique, histopathologique, hématologique et chimique du sang. CSEO : dapsone à 10 % / ÉMCG à 40 %.	ATLS-111
Lapin HM(NZW)/BR	8 M + 8 F / groupe (4 groupes)	9 mois	0 0 5 10	0 0 50 100	0 40 25 40	0 400 250 400	Aucune observation clinique importante n'a été faite et aucun résultat digne de mention n'a été obtenu aux examens pathologique macroscopique, histopathologique, hématologique et chimique du sang. CSEO : dapsone à 10 % / ÉMCG à 40 %.	ATLS-113

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultats	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg/jour	%	mg/kg/jour		
Toxicité de doses répétées administrées par voie orale : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Rats albinos CrI:CD(SD) IGS BR	10 M + 10 F / groupe (5 groupes) <u>TC :</u> 10 M + 10 F / groupe (4 groupes – aucun témoin)	90 jours	S/O	0 0 3 30 100	S/O	0 180 0 0 0	Augmentation du taux de méthémoglobine, du nombre de leucocytes et de lymphocytes et du taux de polynucléaires neutrophiles segmentés, particulièrement chez les ♂ (liée à la dose). La rate est le principal organe cible : une augmentation du fer splénique, une hématopoïèse extramédullaire et une congestion de la rate ont été observées chez des ♂. Des modifications hématologiques (diminution de la numération érythrocytaire et du taux d'hémoglobine, augmentation du volume globulaire moyen) et des variations biochimiques cliniques (p. ex., augmentation des taux d'ALT, de PA, de GGT et de bilirubine) ont été observées. Diminution du poids corporel chez les ♂ ayant reçu une dose élevée. Hyperactivité. <u>TC :</u> ♀ > ♂. NOAEL (concentration sans effet nocif observé) : dapsone à raison de 3 mg/kg/jour, ÉMCG à raison de 180 mg/kg/jour.	ATLS-117

Génotoxicité : <i>in vitro</i>							
Système / type de cellule	Test	Activation métabolique	Témoin	Conc. de dapsone (□g/plaque)	Système	Résultats	Étude
<i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA de <i>E. coli</i>	(Test d'Ames) Test de mutation inverse bactérienne Avec et sans activation métabolique	Fraction S9 d'un homogénat de foie de rats exposés à l'Aroclor 1254	2-aminoanthracène 2-nitrofluorène Azoture de sodium 9-aminoacridine Méthanesulfonate de méthyle	75 200 600 1 800 5 000 (dans le DMSO)	Incorporation directe pendant 48 à 72 heures	<u>Effets cytotoxiques</u> : Aucun. <u>Effets génotoxiques</u> : Aucun.	ATLS-102
Cellules CHO-K1	Aberrations chromosomiques Avec et sans activation métabolique	Fraction S9 d'un homogénat de foie de rats exposés à l'Aroclor 1254	Mitomycine C	250 500 750 (dans le DMSO)	Cellules traitées pendant 4 à 20 heures dans l'excipient non activé par la fraction S9 et pendant 4 heures dans l'excipient activé par la fraction S9. Toutes les cellules étaient prélevées 20 heures après le début du traitement.	<u>Effets cytotoxiques</u> : Augmentation liée à la dose des indices mitotiques après 4 et 20 heures. <u>Effets génotoxiques</u> : Augmentation significative sur le plan statistique du nombre d'aberrations chromosomiques numériques dans les groupes ayant reçu 750 µg/mL de dapsone non activée et exposée pendant 4 heures. Augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales dans le groupe ayant reçu 1 500 µg/mL de dapsone non activée et exposée pendant 4 heures. Une augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales a été observée chez les animaux ayant reçu 750 µg/mL de dapsone non activée et exposée pendant 20 heures.	ATLS-101

Génotoxicité : <i>in vivo</i>							
Espèce / souche	Test	Voie d'administration	Témoin	Dose (mg/kg)	Cellules évaluées	Résultats	Étude
Souris ICR (Dose unique)	Test du micronoyau sur moelle osseuse	Injection par voie intrapéritonéale	Cyclophosphamide	160 320 640 (dans l'eau)	Érythrocytes polychromatiques (ÉPC)	<u>Effets toxiques / cytotoxiques</u> : À la dose de 640 mg/kg/jour, on a observé des signes cliniques, trois morts et une diminution du nombre d'ÉPC dans la moelle osseuse. <u>Effets génotoxiques</u> : Aucun à la dose de 640 mg/kg/jour. <u>Signe d'exposition</u> : Toxicité manifeste à la dose de 1 200 mg/kg/jour dans le test pilote.	ATLS-103

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Cancérogénicité du médicament administré par voie orale : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Rats albinos CrI:CD(SD) IGS BR	50 M + 50F / groupe (5 groupes)	24 mois (104 semaines)	0 0 0,01 0,05 0,15	0 0 1 5 15	0 5,4 0 0 0	0 540 0 0 0	À cause du taux de mortalité élevé dans les groupes recevant l'excipient, il a fallu sacrifier précocement les ♀ (à la 93e semaine) et les ♂ (à la 100e semaine). Dyschromie cutanée correspondant à une méthémoglobinémie chez les ♂ recevant la dapsone. Splénomégalie chez les ♂ recevant une dose élevée de dapsone. Aucune différence en ce qui concerne le poids corporel, la consommation d'aliments et les résultats des épreuves hématologiques. Aucune modification histopathologique, non néoplasique ou néoplasique n'a été associée à l'ÉMCG ou à la dapsone. Ni l'ÉMCG ni la dapsone n'étaient cancérogènes aux doses évaluées. NOAEL : dapsone à raison de 5 mg/kg/jour.	ATLS-123

Cancérogénicité du médicament administré par voie orale : ajouté à la nourriture								
Souris B6C3F1	14 M + 14 F (Témoin) 35 M + 35 F / groupe (2 groupes)	78 semaines (5 jours / semaine)	S/O	0 83 (500 ppm) 167 (1 000 ppm)	S/O	S/O	Diminution du poids corporel chez les ♂. Les effets sur le poids corporel des ♀ n'ont pas été déterminés en raison du poids inhabituellement élevé des témoins. La survie était de 73 % chez les ♂ recevant une dose élevée, de 63 % chez ceux recevant une faible dose et de 8 % seulement chez les témoins ♂. La survie était de 23 % chez les ♀ recevant une dose élevée, de 31 % chez celles recevant une faible dose et de 43 % chez les témoins ♀. Divers néoplasmes ont été observés à une fréquence à peu près égale chez les souris traitées et chez les témoins. Dans cette étude, la dapsonne ne s'est pas révélée cancérogène.	NCI-CG- TR-20
Rats Fisher 344	15 M + 15 F (Témoin) 35 M + 35 F / groupe (2 groupes)	78 semaines (5 jours / semaine)	S/O	0 20 (600 ppm) 40 (1 200 ppm)	S/O	S/O	Diminution du poids corporel chez les ♂ et les ♀. Le taux de survie était de 51 % chez les ♂ traités et de 73 % chez les témoins ♂, alors que 80 % des ♀ traitées et des témoins ♀ ont survécu. Des lymphomes malins et des tumeurs mésoenchymateuses (principalement de la rate, mais également du pancréas, du péritoine, du mésentère et de la cavité abdominale) ont été observés chez des ♂ traités par une dose faible et une dose élevée. Des modifications néoplasiques et non néoplasiques du tissu conjonctif ont été notées (métaplasie osseuse). Dans cette étude, la dapsonne était cancérogène, provoquant la formation de sarcomes chez les ♂, mais pas chez les ♀.	NCI-CG- TR-20

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Cancérogénicité du médicament administré par voie dermique : gel topique								
Souris Tg.A C	25 M + 25 F / groupe (7 groupes) 10 M + 10F (TPA dans l'acétone)	26 semaines – prolongation de 33 semaines	0* 3 5 10 5	0 150 250 500 250	25 25 25 25 Acétone	1 250 1 250 1 250 1 250 S/O	Hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde liée au traitement observée chez les ♀ et les ♂ traités par la dapsone. Les résultats toxicologiques (mortalité, signes cliniques, poids corporel et des organes, anomalies hématologiques, effets sur la rate et pathologie macroscopique et microscopique) montraient que les doses modérées et élevées sont égales ou supérieures à la dose maximale tolérée chez cette espèce. Les papillomes spinocellulaires observés au site d'application ou ailleurs n'étaient pas liés à la dose. Aucune réponse tumorigène n'a été observée, même à des doses dépassant la dose maximale tolérée.	ATLS-163
*Des groupes témoins recevant 20 µg de TPA dans d'ÉMCG à 25 %, 1,25 µg de TPA dans l'acétone et seulement de l'acétone ont également été étudiés.								
Souris albinos glabres CrI:SKH1-hrBR	10 F / groupe (5 groupes)	2 semaines (5 jours / semaine)	0 5 5 10 10	0 100 200 200 400	0 25 25 40 40	0 500 1 000 800 1 600	Deux animaux sont morts dans le groupe recevant une dose élevée. Diminution du poids corporel. Toutes les préparations de dapsone et d'ÉMCG ont provoqué une hyperactivité. Aucune irritation n'a été observée au site d'application. <u>TC</u> : Exposition générale élevée.	ATRS-427
Souris albinos glabres CrI:SKH1-hrBR	10 M + 10 F / groupe (10 groupes)	13 semaines (5 jours / semaine) ± UV (600 RBU lun., mer., ven.)	0 0 1 5 10	0 0 10 50 100	0 40 10 25 40	0 400 100 250 400	Une hyperactivité a été observée aux doses modérées et élevées et une hyperréactivité ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen ont été notées chez les animaux recevant une dose élevée. Ni érythème ni œdème ni desquamation n'ont été observés. Selon les données recueillies, des préparations de dapsone et d'ÉMCG à 1 et 10 %, à 3 et 17,5 % et à 5 et 25 % respectivement, dosées à 0,05 mL, devraient être utilisées dans le cadre d'une étude de 12 mois.	ATLS-118

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Souris albinos glabres CrI:SKH1-hrBR (Photo-cancérogénicité)	36 M + 36 F / groupe (6 groupes)*	40 semaines (5 jours / semaine) + UV 600 RBU (5 jours / semaine) + période d'observation de 12 semaines	0	0	25	250	Une hyperactivité a été observée aux doses modérées et élevées. La formation de tumeurs cutanées était identique chez les animaux recevant l'ÉMCG et chez les témoins recevant l'excipient, mais moins importante chez les animaux recevant une préparation de dapsone et d'ÉMCG (tumeurs moins nombreuses et plus petites, rendement tumoral moindre et apparition plus tardive des tumeurs). Un érythème, un œdème, une desquamation, un épaissement et un plissement de la peau, des résidus ainsi que des saillies érythémateuses ont été observés dans tous les groupes. Un érythème de grade 1 à 3 et un œdème de grade 1 se sont atténués dans certains groupes recevant une préparation de dapsone et d'ÉMCG.	ATLS-122
			1	10	10	100		
			3	30	17,5	175		
			5	25	25	250		
*Deux groupes d'étalonnage n'ont pas été traités et ont été exposés uniquement aux rayons UV (600 RBU ou 1200 RBU).								
Toxicité du médicament administré par voie orale pour la reproduction : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Phase de détermination de la dose								
Rats CrI:CD ^{MD} (SD) I GS BR VAF/Plus ^{MD}	8 F gravides / groupe (6 groupes)	F : Du 7e au 17e jour de gestation (JG)	S/O	0 0 3 30 100 300	S/O	0 180 0 0 0 0	Les animaux du groupe recevant 300 mg de dapsone ont été sacrifiés de façon précoce en raison d'une toxicité maternelle grave. Des modifications passagères du poids corporel et de la consommation d'aliments ont été observées dans le groupe recevant la dose de 30 mg. Une toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments, observations cliniques) a été observée à la dose de 100 mg. Une diminution du poids fœtal a été notée à la dose de 100 mg. Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les animaux recevant 180 mg d'ÉMCG. Les données indiquaient que des doses de 12, de 30 et de 75 mg de dapsone et de 180 mg d'ÉMCG devraient être utilisées dans les prochaines études.	ATLS-115
Lapin Hra:(NZW)SPF	8 F gravides / groupe (6 groupes) <u>TC</u> : 3 F gravides / groupe (5 groupes)	F : Du 6e au 18e JG	S/O	0 0 3 30 100 300	S/O	0 180 0 0 0 0	Diminution liée à la dose du gain pondéral, et de la consommation d'aliments chez les animaux recevant une dose de dapsone supérieure à 30 mg/kg/jour. Mortalité maternelle, perte pondérale, résorption de tous les fœtus de la portée et diminution du poids fœtal observées chez les animaux recevant la dapsone à raison de 300 mg/kg/jour. <u>TC</u> : L'exposition à la dapsone était presque linéaire dans un vaste éventail de doses. La dose suggérée pour les prochaines études est de 6, de 30 et de 150 mg/kg/jour de dapsone et de 180 mg/kg/jour d'ÉMCG.	ATLS-116

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Toxicité du médicament administré par voie orale pour la reproduction (fertilité chez le mâle) : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Rats CrI:CD ^{MD} (SD) IGS BR VAF/Plus ^{MD} Étude principale	25 M + 25 F non traités pour l'accouple- ment / groupe (5 groupes)	M : 63 jours avant la cohabitation et 19 jours pendant celle- ci	S/O	0 0 12 30 75	S/O	0 180 0 0 0	NOAEL pour la toxicité paternelle : moins de 12 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG, d'après les observations cliniques, les cas de splénomégalie et la diminution du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation d'aliments observés chez les animaux recevant la dapsone. NOAEL pour la reproduction : moins de 12 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG, d'après la diminution de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes et la baisse du nombre d'implantations et d'embryons viables observées chez les animaux recevant la dapsone.	ATLS-119
Rats CrI:CD ^{MD} (SD) IGS BR VAF/Plus ^{MD} Prolongation de l'étude	25 M + 25 F non traités pour l'accouple- ment / groupe (4 groupes)	M : 63 jours avant la cohabitation et 19 jours pendant celle- ci	S/O	0 0,5 3 12	S/O	S/O	NOAEL pour la toxicité paternelle : 0,5 mg/kg/jour de dapsone d'après les observations cliniques, les cas de splénomégalie, la diminution du gain pondéral et l'augmentation relative de la consommation d'aliments observés chez les animaux recevant des doses de dapsone plus élevées. NOAEL pour la reproduction : 0,5 mg/kg/jour de dapsone d'après la diminution de la numération, de la densité et de la mobilité des spermatozoïdes, du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables et l'augmentation du nombre d'embryons non viables. Modifications microscopiques observées dans les testicules et l'épididyme.	Prolongati on de l'étude ATLS-119

Rats CrI:CD ^{MD} (SD) IGS BR VAF/Plus ^{MD}	40 M + 40 F non traités pour l'accouple- ment / groupe (5 groupes) 3 M /groupe ont également fait l'objet d'une étude TC	M : 63 jours avant la cohabitation et jusqu'à la fin de celle-ci + périodes sans traitement de 4 et de 10 semaines	S/O	0 0,25 0,5 1 2	S/O	S/O	La dapsonne administrée à raison de 1 et de 2 mg/kg/jour entraînait une nécrose des cellules germinales ainsi que des modifications liées aux cellules germinales dans les canalicules séminifères et épидидymaires (augmentation du nombre de corps résiduels dans la lumière des canalicules séminifères et augmentation du nombre de cellules germinales exfoliées et de corps résiduels dans les canalicules épидидymaires). Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles était moindre chez les animaux recevant la dapsonne à raison de 2 mg/kg/jour. Les effets n'étaient pas tous réversibles après une période sans traitement de 4 semaines, mais ils l'étaient tous après une période sans traitement de 10 semaines. CSEO pour la toxicité paternelle (toxicité générale) : plus de 2 mg/kg/jour de dapsonne. CSEO pour la reproduction : 0,5 mg/kg/jour de dapsonne.	ATLS-183
---	--	--	-----	----------------------------	-----	-----	---	----------

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Toxicité du médicament administré par voie orale – segments I et II (fertilité et tératogénicité) : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Rats CrI:CD ^{MD} (SD) IGS BR VAF/Plus ^{MD}	25 F / groupe (5 groupes)	F : Du 15e jour avant la cohabitation jusqu'au 17e JG	S/O	0 0 12 30 75	S/O	0 180 0 0 0	CSEO pour la toxicité maternelle et le développement : 12 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG. La dapsone à raison de 30 et de 75 mg/kg/jour était associée à une diminution du poids corporel, de la consommation d'aliments ou du gain pondéral. À ces doses, on observait une augmentation importante des résorptions fœtales et une diminution significative du nombre de corps jaunes et d'implantations, de la taille des portées et du nombre de fœtus vivants. CSEO pour la reproduction : 75 mg/kg/jour de dapsone et plus de 180 mg/kg/jour d'ÉMCG (aucun effet sur la fertilité et l'accouplement).	ATLS-120
Toxicité du médicament administré par voie orale – segment II (tératogénicité) : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Lapin Hra:(NZW)SPF	20 F / groupe (5 groupes)	Du 6e au 18e JG	S/O	0 0 6 30 150	S/O	0 180 0 0 0	NOAEL pour la toxicité maternelle : 30 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG. À la dose de 150 mg/kg/jour, la dapsone était associée à des avortements, des mises bas prématurées, des observations cliniques indésirables, une diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments. CSEO pour le développement : 30 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG. L'administration de dapsone à raison de 150 mg/kg/jour entraînait des résorptions fœtales précoces.	ATLS-121
Rat Sprague- Dawley	25 F / groupe (4 groupes)	Du 6e au 17e JG	S/O	S/O	S/O	0 300 1 000 2 000	L'administration d'ÉMCG à raison de 2 000 mg/kg/jour entraînait une toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments). Des effets sur le squelette embryofœtal ont été observés, comme une diminution liée à la dose de l'ossification crânienne, mandibulaire, sternébrale, vertébrale et cervicale. Ces observations n'étaient pas considérées comme des signes de tératogénicité. L'ÉMCG n'avait d'effet ni sur les paramètres de la gestation ni sur le poids fœtal ni sur le rapport des sexes. NOAEL pour la toxicité maternelle : 1 000 mg/kg/jour d'ÉMCG. NOAEL pour le développement embryofœtal : 300 mg/kg/jour d'ÉMCG.	Gattefossé 935/122

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Toxicité du médicament administré par voie orale – segment III (développement périnatal et postnatal) : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage								
Rats CrI:CD ^{MD} (SD) IGS BR VAF/Plus ^{MD}	25 F / groupe (5 groupes)	F : Du 7e au 24e* JG ou au 27e jour de lactation *si la rate ne met bas aucune portée	S/O	0 0 3 12 30	S/O	0 180 0 0 0	CSEO pour la toxicité maternelle : 3 mg/kg/jour de dapsone (des doses plus élevées entraînaient une diminution du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation d'aliments) et moins de 180 mg/kg/jour d'ÉMCG (une dose entraînant une diminution du poids corporel pendant la gestation). CSEO pour le développement : 3 mg/kg/jour de dapsone et moins de 180 mg/kg/jour d'ÉMCG, d'après l'augmentation du nombre de rats mort-nés et la diminution du poids des rats observées chez les mères ayant reçu de la dapsone à raison de 12 et (ou) de 30 mg/kg/jour. NOAEL pour la génération F1 : 30 mg/kg/jour de dapsone et 180 mg/kg/jour d'ÉMCG. Aucun effet indésirable n'a été observé sur la viabilité, la croissance et la capacité de reproduction des rats.	ATLS-137
Tolérance locale du médicament administré par voie dermique (peau intacte et abrasée, exposition de 24 heures) : gel topique, test de Draize modifié par la FHSA								
Lapin NZW	2 M + 4 F animaux seuls	Dose unique 0,5 mL / site	5	S/O	25	S/O	Dans les conditions où les animaux étaient évalués, la préparation de dapsone à 5 % et d'ÉMCG à 25 % n'était pas considérée comme un irritant primaire de la peau normale ou abrasée.	ATLS-96
Toxicité aiguë du médicament administré par voie dermique (peau intacte et abrasée) : gel topique, test de Draize modifié par la FHSA								
Lapin NZW	5 M + 5 F animaux seuls	Dose unique 2 g/kg	5	S/O	25	S/O	Une irritation dermique à peine perceptible a été observée le 1er jour du traitement, chez tous les animaux. Aucune mortalité ni aucune variation du poids corporel n'a été signalée et aucune observation clinique n'a été faite. Dans les conditions où les animaux étaient évalués, la préparation de dapsone à 5 % et d'ÉMCG à 25 % n'était pas considérée toxique à la dose de 2 000 mg/kg administrée par voie dermique.	ATLS-100
Tolérance locale d'une dose unique administrée par instillation oculaire : gel topique, test de Draize modifié par la FHSA								
Lapin NZW	6 (de n'importe quel sexe) animaux seuls	Dose unique 0,1 mL / œil	5	S/O	25	S/O	Aucune irritation oculaire importante n'a été observée 24, 48 et 72 heures après l'instillation.	ATLS-97

Espèce / souche	Nbre et sexe	Durée	Dose				Résultat	Étude
			Dapsone		ÉMCG			
			%	mg/kg	%	mg/kg		
Sensibilisation au médicament administré par voie dermique								
Sensibilisation tardive par contact dermique au cours d'une phase d'induction de 3 semaines : gel topique								
Cobaye CrI:(HA)BR	15 F 10 – médicament à l'étude 5 – solution saline	<u>Induction :</u> 3 semaines (3 jours / semaine) (lun., mer., ven.) <u>Provocation :</u> 13 jours après l'induction	5	40	25	200	Aucune réaction dermique n'a été observée pendant les 3 semaines de la phase d'induction de doses répétées. Aucun signe de sensibilité dermique tardive n'a été observé 24, 48 et 72 heures après le test de provocation.	ATLS-98

Phototoxicité du médicament administré par voie dermique : prototype de la préparation de gel topique (contient du propylparaben en plus) avec irradiation UVA et UVB et 8-méthoxypsoralène (8-MOP) comme témoin positif						
Espèce / souche	Nbre et sexe	Excipient utilisé avec le principe actif*	Médicament évalué*	Irradiation	Résultats	Étude
Cobaye Crl:(HA)BR	5 M / groupe (7 groupes)	ÉMCG À 10 %	dapsone à 1 et à 5 %, excipient	UVA / UVB	L'application topique d'une dose unique des préparations d'ÉMCG à 10 et à 25 % et de dapsone à 1 et à 5 % n'a provoqué aucune réponse cutanée à l'irradiation. Le comparateur actif, le 8-MOP, a entraîné une phototoxicité à la suite de l'irradiation UVA et UVB.	ATLS-95a
		ÉMCG À 25 %	dapsone à 1 et à 5 %, excipient	UVA / UVB		
		Méthanol	8-MOP 0,01, 0,1 et 1,0 mg/mL, excipient	UVA / UVB		
		ÉMCG À 10 %	dapsone à 1 et à 5 %, excipient	Aucune		
		ÉMCG À 25 %	dapsone à 1 et à 5 %, excipient	Aucune		
		ÉMCG À 25 %	dapsone à 1 et à 5 %, ÉMCG à 5 et à 10 %, excipient	UVA		
		Méthanol	8-MOP 0,01, 0,1 et 1,0 mg/mL, excipient	UVA		

*ÉMCG à 10 % : 5 mg/kg; ÉMCG à 25 % : 12,6 mg/kg; dapsone à 1 % : 0,5 mg/kg; dapsone à 5 % : 2,5 mg/kg.

Photoallergie au médicament administré par voie dermique : prototype de la préparation de gel topique (contient du propylparaben en plus). Période d'induction de 4 jours par une préparation de dapsone à 5 % et d'ÉMCG à 25 % ou par 30 mg/mL de TCSA* comme témoin positif							
Espèce / souche	Nbre et sexe	Médicament utilisé pour la provocation	Dosages du médicament utilisé pour la provocation	Induction	Provocation	Résultats	Étude
Cobaye Crl:(HA)BR	5 M / groupe (6 groupes)	TCSA	0, 3, 10, 30 (mg/mL)	UV	UV	L'ÉMCG employé seul ou en association avec la dapsone n'a entraîné ni photoallergie ni hypersensibilité. La présence d'une irritation cutanée mineure a été attribuée au processus d'induction. Aucun effet n'a été observé sur le poids corporel, la mortalité ou les signes cliniques. Le témoin positif, le TCSA, a provoqué une forte réponse photoallergique liée à la dose.	ATLS-95b
				UV	--		
		Dapsone / ÉMCG		UV	UV		
				UV	--		
				--	UV		
				--	--		

*3,3',4',5'-tétrachlorosalicylanilide dans l'acétone: huile de maïs (4:1).

Immunotoxicité du médicament administré par voie orale : administration d'une suspension de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % par gavage				
Espèce / souche	Schéma thérapeutique		Résultats	Étude
	Dapsone	Cyclophosphamide		
Souris (F)C57BL/6	0, 3,4, 13,5, 54,0 mg/kg/jour (suspension de CMC à 0,5 %) 30 jours	25 mg/kg par voie i.p. 4 jours avant le sacrifice	<p>Une immunotoxicité a été observée à la dose la plus élevée. Augmentation importante du poids de la rate (organe hypertrophié et de couleur rouge foncé). Une augmentation importante du nombre de cellules nucléées dans la rate a été observée dans le groupe recevant la dose la plus élevée (139 % de plus que dans le groupe témoin), bien que la réponse des cellules formatrices de plages de lyse à la suite de l'immunisation par des globules rouges de mouton n'ait pas été modifiée. Augmentation du nombre de leucocytes et diminution du nombre de lymphocytes B dans le groupe recevant la dose la plus élevée. À la dose la plus élevée, on a observé une érythropénie associée à une diminution de l'hématocrite, laquelle était importante à la fois dans les groupes recevant les doses modérées et élevées.</p> <p>Aucun effet n'a été noté sur l'immunité à médiation cellulaire (réponse au test de réaction lymphocytaire mixte ou réponse des lymphocytes T cytotoxiques) ou l'activité des cellules NK. Le schéma d'immunotoxicité semblait lié à la sensibilité sur le plan de l'immunité humorale se manifestant par des réponses amplifiées.</p>	IMM90015

RÉFÉRENCES

1. Ahmad RA, Rogers, HJ. Pharmacokinetics and Protein Binding Interactions of Dapsone and Pyrimethamine. *Br J Clin Pharmac.* 1980 (10):519-24.
2. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, Garrett S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:439.e1-e10.
3. Matsuoka MA. *Mycobacterium leprae* isolate resistant to dapsone, rifampin, ofloxacin and sparfloxacin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2000 Dec;68(4):452-5.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrACZONE^{MD} Dapsone en gel topique à 5 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ACZONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ACZONE. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

ACZONE est un médicament topique disponible sur ordonnance servant à traiter l'acné chez les personnes âgées de 12 ans et plus. ACZONE peut être utilisé pour aider à traiter l'acné du visage, de la poitrine, du dos et des épaules.

ACZONE contient un agent antibiotique, la dapsone, et devrait être utilisé seulement tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de l'ACZONE peut entraîner la croissance de bactéries qui ne pourront pas être éliminées par la dapsone. Cela signifie que l'ACZONE ou d'autres médicaments contenant de la dapsone pourraient ne pas être efficaces pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Effets de ce médicament :

On ne sait pas exactement comment ACZONE agit.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ACZONE si vous êtes allergique à la dapsone (médicament qui contient du sulfamide) ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ACZONE. Voir la section intitulée *Ingrédients non médicinaux importants* ci-dessous.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif de ACZONE est la dapsone.

Ingrédients non médicinaux importants :

Carbomer 980, éther monoéthylique du diéthylène glycol (ÉMCG), méthylparabène, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Forme posologique :

ACZONE est un gel topique de dapsone à 5 % p/p dans une base aqueuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ACZONE, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Votre médecin décidera avec vous si les avantages du médicament l'emportent sur le risque pour le fœtus;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. La dapsone est excrétée dans le lait maternel humain. Votre médecin décidera avec vous si vous devez continuer d'allaiter ou cesser le traitement à ACZONE;
- vous êtes âgé(e) de moins de 12 ans;
- vous utilisez d'autres produits, dont des produits de beauté ou des médicaments, qui s'appliquent sur la peau;
- vous présentez un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).
- Vous avez des antécédents de décoloration gris ardoise ou bleutée de la peau, des muqueuses, des lèvres et des lits d'ongle en raison d'un manque d'oxygène dans le sang (méthémoglobinémie).

Il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales.

Évitez tout contact de ACZONE avec les yeux, la bouche et les muqueuses. Communiquez avec votre médecin si votre peau rougit ou pèle de façon excessive.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'administration simultanée de peroxyde de dibenzoyl et de ACZONE peut donner temporairement à la peau et aux poils faciaux une teinte jaune ou orangée au site d'application. Vous devez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien de l'utilisation de tout autre médicament topique, y compris le peroxyde de dibenzoyl, en même temps que ACZONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle – adultes et enfants âgés de plus de 12 ans :
Suivez à la lettre les directives de votre médecin sur la façon d'utiliser ACZONE.

Utilisez ACZONE une fois le matin et une fois le soir ou selon les directives de votre médecin.

Une quantité de ACZONE de la taille d'un pois suffit généralement à couvrir les joues, le menton et le front.

Pour utiliser correctement ACZONE, suivez ces étapes :

- Lavez à l'aide d'un savon doux non médicamenteux les zones de votre peau où vous appliquerez ACZONE. Séchez votre peau en la tapotant à l'aide d'une serviette

- Appliquez une mince couche de ACZONE sur les zones de votre peau où apparaissent les lésions d'acné.
- Évitez tout contact avec les yeux, la bouche et les muqueuses. En cas de contact accidentel, rincez à grande eau.
- Faites pénétrer le médicament délicatement et complètement dans la peau.
- N'oubliez pas de remettre le capuchon sur le tube et de le fermer hermétiquement.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué ACZONE.
- Ne vous attendez pas à une amélioration instantanée de votre acné; faites preuve de patience et continuez d'utiliser votre médicament selon les directives de votre médecin.
- ACZONE vous a été prescrit par votre médecin. Ne permettez à personne d'autre de l'utiliser.

Surdose :

ACZONE n'est pas destiné à être administré par voie orale. En cas d'ingestion, consultez un médecin ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Une dose de ACZONE oubliée doit être appliquée aussitôt que possible afin d'aider à maintenir une quantité constante de médicament dans la peau. Cependant, s'il est presque le moment de la prochaine application, vous devez omettre la dose oubliée et retourner à l'horaire habituel. Ne doublez pas l'application.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, ACZONE peut causer certains effets secondaires, comme une sécheresse, une rougeur, une desquamation de la peau, rendre la peau grasse, éruption cutanée, urticaire et enflure du visage, y compris les lèvres et les yeux. Ces effets secondaires sont généralement légers. Téléphonnez à votre médecin si vous manifestez des effets secondaires qui ne disparaissent pas ou qui vous incommode.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

L'ingrédient actif de ACZONE (appelé dapson) a été associé à des anomalies des cellules sanguines, généralement lorsqu'il est pris par voie orale, sous forme de pilule. Lorsque ACZONE est appliqué sur la peau, la quantité de dapson qui passe dans le sang n'est généralement pas suffisante pour causer ces anomalies qui, d'ailleurs, n'ont jamais été observées pendant les essais cliniques portant sur ACZONE. Néanmoins, la méthémoglobinémie a été identifiée lors d'une utilisation post commercialisation du gel ACZONE à 5%.

Il est conseillé de surveiller l'apparition de tout symptôme indiquant la présence d'une telle affection (*voir* « Symptômes d'anémie », « méthémoglobinémie » et « Symptômes d'un faible nombre de globules blancs » ci-dessous) et de suivre les directives indiquées si vous manifestez ces symptômes.

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Symptômes de pancréatite (inflammation du pancréas)			
petite fièvre persistante		✓	
nausées		✓	
vomissements		✓	
douleur abdominale persistante			✓
Symptômes d'anémie			
rythme cardiaque rapide			✓
essoufflement			✓
perte d'endurance			✓
urine brun-rouge			✓
fatigue persistante			✓
douleur dorsale aiguë			✓
jaunisse (yeux ou peau jaunes)			✓
Symptômes de méthémoglobinémie (niveaux élevés de méthémoglobine dans le sang)			
céphalées		✓	
fatigue		✓	
étourdissements			✓
décoloration gris ardoise ou bleutée de la peau, principalement : muqueuses buccales, lèvres et lits d'ongle			✓
essoufflement			✓
Symptômes d'un faible nombre de globules blancs			
léthargie persistante		✓	
faiblesse		✓	
maux de gorge		✓	
fièvre persistante		✓	
autres symptômes d'infections			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inat

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de ACZONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez ACZONE à la température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), à l'abri du gel. Gardez le médicament hors de la portée des enfants et des animaux.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

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

Téléphonant sans frais 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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 les patients sur les médicaments. Ce document est publié 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 en composant le 1 800 361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par :
Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 3 juin 2020