

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrFINACEA®

Gel d'acide azélaïque

15 % p/p

topique

Médicament contre l'acné rosacée

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8
www.leo-pharma.ca

Date de révision :
18 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 229634

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, ON

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
CONSERVATION ET STABILITÉ	9
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	9
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	22

PrFINACEA®

Gel d'acide azélaïque à 15 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
topique	gel à 15 % p/p	acide benzoïque, EDTA de disodium, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, acide polyacrylique, polysorbate 80, propylèneglycol, hydroxyde de sodium <i>Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FINACEA (gel d'acide azélaïque) est indiqué pour :

- le traitement topique des papules et pustules inflammatoires et de l'érythème causés par l'acné rosacée légère ou modérée.

CONTRE-INDICATIONS

- FINACEA (gel d'acide azélaïque) est contre-indiqué chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'acide azélaïque, au propylèneglycol ou à l'un des autres ingrédients du médicament. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FINACEA (gel d'acide azélaïque) ne doit être utilisé que selon les directives d'un médecin.

FINACEA est à usage dermatologique seulement et non à usage ophtalmique, oral, rectal ou intravaginal.

Peau

FINACEA contient de l'acide benzoïque et du propylèneglycol, substances qui peuvent causer une légère irritation cutanée et cutanéomuqueuse. Il faut dire aux patients d'éviter le contact avec les yeux, la bouche et les autres muqueuses. En cas de contact accidentel, les yeux, la bouche et/ou les muqueuses doivent être rincés à grande eau. Si l'irritation des yeux persiste, le patient doit consulter un médecin.

Si une irritation locale marquée survient, il faut dire au patient d'utiliser le médicament moins souvent pendant un certain temps ou de cesser de l'utiliser pendant quelques jours. En cas de sensibilisation ou de grave irritation persistante, il faut abandonner le traitement par FINACEA et prendre les mesures thérapeutiques voulues.

Des cas isolés d'hypopigmentation ont été signalés chez des personnes qui avaient utilisé l'acide azélaïque. Comme l'acide azélaïque n'a pas été bien étudié chez les patients ayant le teint foncé, il faut être à l'affût des signes précoces d'hypopigmentation chez eux.

Pouvoir carcinogène et mutagène

Aucune étude expérimentale à long terme sur l'animal n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène du gel FINACEA. L'acide azélaïque n'a pas eu d'effets mutagènes ni clastogènes au cours d'une batterie de tests de génotoxicité *in vitro* (test de Ames, test HGPRT sur cellules V79 [fibroblastes pulmonaires de hamster chinois] et test des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains) et *in vivo* (test de létalité dominante et test du micronoyau chez la souris).

Au cours d'une étude de 26 semaines sur le pouvoir carcinogène cutané chez des souris transgéniques Tg.AC des deux sexes, FINACEA et l'excipient en gel ont accru le nombre de papillomes chez les souris mâles après deux applications par jour sur la zone traitée. On n'a pas observé cet effet après une seule application chez les souris des deux sexes. Cet effet pourrait être associé à l'application de l'excipient. On n'est pas certain de la portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez l'animal (voir **TOXICOLOGIE – Toxicologie chez l'animal**).

L'administration d'acide azélaïque par voie orale à des doses de jusqu'à 2 500 mg/kg/jour (162 fois la dose maximum recommandée chez l'humain selon la surface corporelle) ont été sans effet sur la fertilité et la performance de reproduction de rats des deux sexes.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas mené d'études convenables et bien contrôlées chez des femmes enceintes. Le gel FINACEA ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

On n'a pas mené d'études sur les effets de l'application dermique du gel d'acide azélaïque à 15 % sur le développement embryofœtal. Des études sur l'effet sur le développement embryofœtal de l'administration par voie orale d'acide azélaïque à des rates, des lapines et des macaques de Buffon pendant l'organogenèse ont mis en évidence une embryotoxicité à des doses auxquelles on observait une certaine toxicité maternelle. On n'a pas observé d'effets tératogènes. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le développement embryofœtal a été de 32 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) selon la surface corporelle chez le rat, de 6,5 fois la DMRH selon la surface corporelle chez le lapin et de 19 fois la DMRH selon la surface corporelle chez le singe.

Au cours d'une étude sur le développement péri- et postnatal chez le rat, l'administration par voie orale d'acide azélaïque du 15^e jour de la gestation au 21^e jour après la mise bas a légèrement

perturbé le développement postnatal des petits à des doses ayant produit une certaine toxicité maternelle. La DSENO a été de trois fois la DMRH selon la surface corporelle. On n'a pas observé d'effets sur la maturation sexuelle des petits au cours de cette étude (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

La dialyse à l'équilibre a été utilisée pour évaluer *in vitro* le passage du médicament dans le lait maternel. À une concentration d'acide azélaïque de 25 µg/mL, le coefficient de distribution lait/plasma était de 0,7 et le coefficient de distribution lait/tampon était de 1,0, ce qui indique qu'il se peut que le médicament passe dans le lait maternel. Comme moins de 4 % de la dose appliquée sur la peau est absorbée par voie générale, on ne croit pas que l'acide azélaïque qui passe dans le lait maternel modifie de façon significative la concentration initiale d'acide azélaïque dans le lait. La prudence est toutefois de rigueur quand FINACEA est prescrit à une femme qui allaite.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de FINACEA chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme trop peu de sujets de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur FINACEA, on ne peut déterminer si la réponse au traitement est différente chez eux et chez les sujets plus jeunes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Une irritation cutanée locale (surtout sensation de brûlure ou démangeaisons, parfois rougeur et desquamation) peut survenir, habituellement au début du traitement par FINACEA (gel d'acide azélaïque). Dans la majorité des cas, les symptômes d'irritation sont légers et s'atténuent pendant le traitement. Dans de très rares cas, l'acide azélaïque ou un des ingrédients non médicinaux peut causer des réactions cutanées allergiques (p. ex. rash) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Au cours d'essais clés (deux essais cliniques de 12 semaines contrôlés par excipient; n = 664), l'innocuité a été surveillée chez les 333 patients qui avaient utilisé FINACEA et les 331 patients qui avaient utilisé l'excipient en gel.

Tableau 1 : Effets indésirables cutanés survenus chez au moins 1 % des sujets atteints d'acné rosacée lors de deux essais cliniques, en fonction du groupe de traitement et de l'intensité maximum*

	FINACEA n = 333 (100 %)			Excipient n = 331 (100 %)		
	légers n = 86 (26 %)	modérés n = 44 (13 %)	graves n = 20 (6 %)	légers n = 49 (15 %)	modérés n = 27 (8 %)	graves n = 5 (2 %)
Effets cutanés						
sensation de brûlure ou de cuisson/picotements	66 (20 %)	30 (9 %)	12 (4 %)	8 (2 %)	6 (2 %)	2 (1 %)
prurit	24 (7 %)	14 (4 %)	3 (1 %)	9 (3 %)	6 (2 %)	0 (0 %)
desquamation/sécheresse de la peau/xérosis	21 (6 %)	8 (2 %)	4 (1 %)	33 (10 %)	12 (4 %)	1 (0 %)
érythème/irritation	6 (2 %)	6 (2 %)	1 (0 %)	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (1 %)
œdème	3 (1 %)	2 (1 %)	1 (0 %)	3 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
eczéma de contact	2 (1 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
acné	2 (1 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
séborrhée	2 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
photosensibilité	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1 %)	1 (0 %)	1 (0 %)
maladie de la peau	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0 %)	2 (1 %)	0 (0 %)

* Les sujets pouvaient avoir présenté plus d'un effet indésirable cutané; la somme des fréquences des divers effets indésirables peut donc être supérieure au nombre de sujets ayant présenté au moins un effet indésirable cutané.

Aucun cas de réaction phototoxique ou photo-allergique n'a été signalé au cours des études cliniques contrôlées et des études sur l'innocuité cutanée chez l'humain.

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1%)

Appareil cardiovasculaire : vasodilatation

Infections et infestations : poussée d'herpès labial récurrent, herpès et zona

Appareil respiratoire : aggravation de l'asthme

Peau : poussée d'acné, nævi, hirsutisme, vitiligo, petites taches dépigmentées, hypertrichose, rubéfaction (signe de kératose pileaire simple), mycose

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

On a signalé les réactions indésirables supplémentaires suivantes après la commercialisation de FINACEA (fréquence inconnue) :

- Hypersensibilité pouvant survenir avec au moins une des réactions indésirables suivantes : œdème de Quincke, enflure des yeux, enflure du visage et dyspnée
- Urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude bien structurée n'a été menée pour évaluer les interactions entre FINACEA (gel d'acide azélaïque) et d'autres médicaments.

Les sujets des essais cliniques clés ne pouvaient utiliser d'autres médicaments ayant un effet sur l'acné rosacée.

Effets du médicament sur le mode de vie

FINACEA (gel d'acide azélaïque) n'a pas d'effet sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

FINACEA (gel d'acide azélaïque) est pour usage topique seulement.

Avant l'application, le patient doit bien se nettoyer la peau et la sécher en tapotant avec une serviette douce. Il ne doit utiliser que des savons très doux ou des lotions nettoyantes douces sans savon.

Le patient doit appliquer une mince couche de FINACEA (0,5 g ou environ 2,5 cm de gel) deux fois par jour (matin et soir) sur toute la zone touchée, puis se masser doucement la peau. Il ne doit pas utiliser de pansement occlusif et doit bien se laver les mains après l'application. Le contact avec les yeux doit être évité. En cas de contact accidentel, le patient doit se rincer les yeux à grande eau.

Il est important d'utiliser FINACEA sans interruption pendant toute la période de traitement.

En cas d'irritation cutanée, le patient doit appliquer moins de gel ou appliquer FINACEA une fois par jour seulement jusqu'à ce que l'irritation disparaisse. Le traitement peut au besoin être interrompu pendant quelques jours.

Le patient doit éviter le contact de FINACEA avec la bouche, les yeux et d'autres muqueuses. En cas de contact avec les yeux, il doit se rincer les yeux à grande eau et consulter un médecin si l'irritation des yeux persiste.

Le patient doit se laver les mains après l'application de FINACEA.

La durée du traitement par FINACEA varie d'une personne à l'autre et dépend aussi de la gravité de l'acné rosacée. D'importants effets thérapeutiques ont été observés après quatre à huit semaines de traitement.

Après l'application de FINACEA, une fois que la peau est sèche, des cosmétiques non médicamenteux ou qui ne contiennent pas de substances qui causent des éruptions acnéiformes peuvent être utilisés.

Il faut dire au patient d'éviter les boissons et aliments forts ou épicés ainsi que les boissons alcoolisées.

SURDOSAGE

FINACEA (gel d'acide azélaïque) est pour utilisation cutanée seulement. En cas d'irritation locale marquée causée par l'application d'une quantité excessive de gel, il faut dire au patient d'appliquer temporairement le médicament moins souvent ou d'interrompre le traitement jusqu'à la disparition des signes et symptômes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Selon des études de toxicologie aiguë sur des animaux de laboratoire, l'ingestion de grandes quantités du médicament ne semble pas causer d'intoxication aiguë.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La physiopathologie de l'acné rosacée n'est pas entièrement comprise, mais on s'entend de plus en plus pour dire que l'inflammation faisant intervenir l'augmentation de la concentration de plusieurs molécules effectrices pro-inflammatoires, telles que la kallikréine 5 et la cathélicidine, ainsi que d'espèces oxygénées réactives (EOR), est un processus central de cette maladie.

On a montré que l'acide azélaïque inhibait directement l'expression de la kallikréine 5 et de la cathélicidine dans trois modèles : *in vitro* (kératinocytes humains), peau de souris et peau du visage de patients atteints d'acné rosacée.

Ces propriétés anti-inflammatoires de l'acide azélaïque pourraient jouer un rôle dans le traitement de l'acné rosacée. On n'a pas encore entièrement démontré la portée clinique de ces constatations relatives à la kallikréine 5 et à la cathélicidine et leur impact sur la physiopathologie de l'acné rosacée au cours d'une grande étude clinique, mais les études initiales sur la peau du visage humain semblent confirmer les constatations faites *in vitro* et chez la souris.

Pharmacodynamique

L'activité de l'acide azélaïque a été caractérisée d'antikératinisante et d'antibactérienne. Les mécanismes selon lesquels l'acide azélaïque entrave les événements pathogènes en présence d'acné rosacée sont inconnus mais semblent comprendre un effet anti-inflammatoire. Les observations faites *in vitro* indiquent que l'acide azélaïque inhibe la production et/ou la libération d'espèces oxygénées réactives pro-inflammatoires par les polynucléaires neutrophiles. La portée clinique de cet effet *in vitro* est inconnue.

Pharmacocinétique

Métabolisme

L'acide azélaïque est un composant alimentaire (retrouvé dans les céréales entières et les produits d'origine animale) et peut être formé par l'organisme à partir d'acides dicarboxyliques à

chaîne longue, du métabolisme de l'acide oléique et de la bêta-oxydation des acides monocarboxyliques. Le métabolisme cutané est négligeable après l'application topique.

Absorption

La concentration plasmatique endogène (20 à 80 ng/mL) et l'élimination urinaire quotidienne (4 à 28 mg) de l'acide azélaïque dépendent grandement de l'alimentation. L'absorption percutanée de l'acide azélaïque après l'application topique du gel à 15 % est inconnue. Après l'application topique de la crème d'acide azélaïque à 20 %, environ 4 % de l'acide azélaïque est absorbé par voie générale. Il n'y a pas eu de différence entre le gel d'acide azélaïque à 15 % et la crème d'acide azélaïque à 20 % pour ce qui est de l'élimination urinaire de l'acide azélaïque chez des patients présentant un acné du visage traités pendant huit semaines. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques d'acide azélaïque chez des patients atteints d'acné rosacée traités par le gel FINACEA deux fois par jour pendant au moins huit semaines sont à l'intérieur des concentrations plasmatiques endogènes d'acide azélaïque, ce qui indique que FINACEA ne produit pas des concentrations plasmatiques d'acide azélaïque supérieures à celles produites par les aliments et le métabolisme endogène.

Élimination

L'acide azélaïque est surtout éliminé sous forme inchangée dans l'urine, mais une certaine bêta-oxydation le transforme en acides dicarboxyliques à chaîne plus courte. Les demi-vies observées chez des sujets en santé sont d'environ 45 minutes après la prise par voie orale et 12 heures après l'application topique de la crème, ce qui indique que la cinétique de l'absorption percutanée est limitée par la vitesse d'absorption.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants avant et après l'utilisation.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FINACEA (gel d'acide azélaïque) est présenté en tubes de 5 g et 50 g^a. Le tube en aluminium est blanc et muni d'un opercule et d'une capsule à vis en polyéthylène haute densité; sa paroi interne est recouverte de résine époxyde.

Un gramme de FINACEA contient 0,15 g d'acide azélaïque (15 % p/p), le principe actif, dans un gel aqueux (excipient) qui contient acide benzoïque (agent de conservation), EDTA de disodium, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, acide polyacrylique, polysorbate 80, propylène glycol, eau purifiée et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

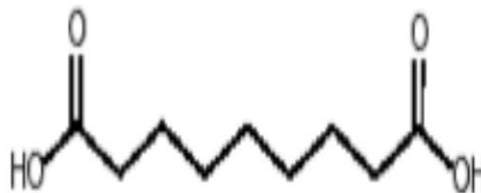
^a Tous les formats ne sont pas nécessairement disponibles au Canada.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	acide azélaïque
Nom chimique :	acide nonanedioïque (UICPA) acide 1,9-nonanedioïque (CAS)
Formule et masse moléculaires :	$C_9H_{16}O_4$ 188,22
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Forme physique : poudre cristalline blanche Point de fusion : 105 à 110 °C
--------------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité du traitement par FINACEA de l'acné rosacée papulopustuleuse a été évaluée au cours de deux essais clés auxquels un total de 664 patients ont participé. Les deux essais étaient multicentriques, à double insu et contrôlés par excipient, comportaient une répartition aléatoire et ont été menés selon des protocoles identiques. Les critères d'inclusion initiaux comprenaient acné rosacée modérée avec 10 à 50 papules et pustules inflammatoires, érythème persistant et télangiectasies. Les sujets qui n'avaient ni papules ni pustules, qui présentaient des nodules ou un rhinophyma, dont la maladie touchait les yeux ou qui avaient des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients du médicament à l'étude ne pouvaient participer aux essais. FINACEA ou son excipient devait être appliqué deux fois par jour pendant 12 semaines; aucun autre médicament topique ou à action générale modifiant le cours de l'acné rosacée et/ou l'évaluabilité ne pouvait être utilisé au cours des essais. Les sujets des essais devaient éviter les boissons et aliments forts ou épicés ainsi que les boissons alcoolisées et n'utiliser pour le visage que des savons très doux ou des solutions nettoyantes sans savon.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants : 1) changement par rapport au départ du nombre de lésions inflammatoires et 2) succès du traitement défini comme un score correspondant à «guérison» ou «minime» sur l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur avec une réduction du score d'au moins deux points par rapport au départ.

Guérison : pas de papules ni de pustules; pas d'érythème résiduel; pas de télangiectasies ou télangiectasies légères ou modérées.

Minime : rares papules et/ou pustules; érythème résiduel ou léger; télangiectasies légères ou modérées.

Légère : quelques papules et/ou pustules; léger érythème; télangiectasies légères ou modérées.

Légère ou modérée : nombre moyen de papules et/ou pustules; télangiectasies légères ou modérées.

Modérée : assez grand nombre de papules et/ou pustules; érythème modéré; télangiectasies légères ou modérées.

Modérée ou grave : nombreuses papules et/ou pustules, parfois accompagnées d'importantes lésions enflammées; érythème modéré; télangiectasies modérées.

Grave : très nombreuses papules et/ou pustules, parfois accompagnées de lésions confluentes enflammées; érythème modéré ou grave; télangiectasies modérées ou graves.

La principale évaluation de l'efficacité a été faite dans la population en intention de traiter avec report de la dernière observation (RDO).

Au cours des deux essais, il y avait à la fin du traitement une différence statistiquement significative en faveur du gel FINACEA par rapport à son excipient pour ce qui est de la réduction du nombre de papules et pustules inflammatoires associées à l'acné rosacée ainsi que du succès selon l'échelle d'évaluation de l'investigateur dans la population en intention de traiter, selon le RDO.

Données démographiques et plan des essais

Tableau 2 : Résumé des données démographiques sur les sujets des essais cliniques sur le traitement de l'acné rosacée

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Écart d'âges (moyenne)	Sexe
1	Essai multicentrique à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire et contrôle par excipient	0,5 g (environ 2,5 cm de gel) appliqué deux fois par jour sur tout le visage topique 12 semaines	Finacea : 164	21 à 84 ans (48,0)	40 H, 124 F
			Excipient : 165	24 à 77 ans (49,2)	45 H, 120 F
2	Essai multicentrique à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire et contrôle par excipient	0,5 g (environ 2,5 cm de gel) appliqué deux fois par jour sur tout le visage topique 12 semaines	Finacea : 169	24 à 86 ans (47,6)	48 H, 121 F
			Excipient : 166	23 à 78 ans (47,0)	46 H, 120 F

Résultats des essais

Tableau 3 : Efficacité selon les résultats de l'essai clinique 1

Principaux critères d'évaluation	FINACEA (n = 164)	Excipient (n = 165)
<u>Papules et pustules inflammatoires (population en IT)¹</u>		
Nombre moyen de lésions		
Départ	17,5	17,6
Fin du traitement ¹	6,8*	10,5
Pourcentage moyen de réduction		
Fin du traitement ¹	58,1 % ⁺	40,2 %
<u>Évaluation globale du traitement par l'investigateur à la fin du traitement¹</u>		
Guérison, acné rosacée minime ou acné rosacée légère à la fin du traitement (% des patients)	61 %*	40 %

¹ Population en intention de traiter avec report de la dernière observation (RDO)

* différences statistiquement significatives entre FINACEA et l'excipient, p < 0,0001

+ différences statistiquement significatives entre FINACEA et l'excipient, p = 0,0001

Tableau 4 : Efficacité selon les résultats de l'essai clinique 2

Principaux critères d'évaluation	FINACEA (n = 169)	Excipient (n = 166)
<u>Papules et pustules inflammatoires (population en IT)¹</u>		
Nombre moyen de lésions		
Départ	17,8	18,5
Fin du traitement ¹	8,7*	11,8
Pourcentage moyen de réduction	50,7 %+	38,7 %
Fin du traitement ¹		
<u>Évaluation globale du traitement par l'investigateur à la fin du traitement¹</u>		
Succès du traitement (guérison, acné rosacée minime ou acné rosacée légère) à la fin du traitement (% des patients)	62 %++	48 %

¹ Population en intention de traiter avec report de la dernière observation (RDO)

* différences statistiquement significatives entre FINACEA et l'excipient, p < 0,0144

+ différences statistiquement significatives entre FINACEA et l'excipient, p = 0,0208

++ différences statistiquement significatives entre FINACEA et l'excipient, p = 0,0127

FINACEA a été significativement plus efficace que son excipient pour réduire le nombre de papules et pustules inflammatoires associées à l'acné rosacée. Des différences significatives entre les traitements étaient manifestes après quatre semaines; à la fin du traitement (à la dernière consultation), FINACEA avait réduit en moyenne de 50,7 % et 58,1 % le nombre de lésions inflammatoires.

Les effets indésirables ont été surveillés chez les patients ayant utilisé FINACEA au cours des essais cliniques. Les effets indésirables apparus sous traitement et ayant un lien de causalité avec FINACEA ont surtout touché la peau. Les effets indésirables cutanés les plus courants de FINACEA, survenus chez plus de 10 % des patients, ont été sensation de brûlure (21 %), démangeaisons (12 %) et sensation de cuisson (12 %). Les effets survenus chez 1 à 10 % des patients ont été sécheresse de la peau (9 %) et rash (4 %). Les autres effets indésirables cutanés liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients pendant le traitement par FINACEA ont été poussée d'acné, eczéma de contact et œdème du visage. Des cas isolés d'hirsutisme ont été signalés avec FINACEA et l'excipient, mais leur lien avec le médicament semble peu probable. La majorité des effets indésirables ont été légers ou modérés. Aucune phototoxicité ni photo-allergénicité n'a été signalée au cours des essais.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

In vitro, l'acide azélaïque a exercé une action bactériostatique et bactéricide sur diverses bactéries aérobies et anaérobies, dont *Propionibacterium acnes* et *Staphylococcus aureus*. En présence d'acné vulgaire, on sait que le nombre de bactéries de l'espèce *P. acnes* est élevé et quand le traitement de l'acné réussit, ces bactéries sont moins nombreuses.

Les effets de l'acide azélaïque sur l'accumulation de substance kératineuse dans la région infundibulaire du follicule pilo-sébacé (le microcomédon) ont été évalués dans un modèle animal *in vivo* (formation de comédons produite par le tétradécane dans l'oreille du lapin). Une réduction statistiquement significative de l'hyperplasie de l'épithélium folliculaire (c.-à-d. de la taille des comédons) a été observée morphométriquement après l'application quotidienne d'une solution éthanolique contenant 20 % d'acide azélaïque ou après l'application quotidienne d'une crème d'acide azélaïque à 20 % pendant onze jours sur des oreilles de lapin traitées au préalable par le tétradécane. Aucun effet n'a été observé après l'application pendant onze jours consécutifs d'une solution éthanolique contenant 20 % d'acide pimélique, métabolite initial formé chez l'animal et l'humain par la bêta-oxydation.

Pour déterminer si l'acide azélaïque exerce un effet direct sur la glande sébacée, on a appliqué une solution éthanolique contenant 10 % d'acide azélaïque ou une crème contenant 20 % d'acide azélaïque sur l'oreille et l'organe du flanc de hamsters syriens dorés mâles intacts et de hamsters syriens dorés castrés recevant du propionate de testostérone. Après quatre mois d'application quotidienne, il n'y avait pas d'effets sur le profil des lipides dans le tissu des oreilles ni sur le cholestérol total, les triglycérides ou les acides gras dans le sérum.

En raison de la plus grande hydrosolubilité du sel disodique de l'acide azélaïque, on a utilisé l'azélaïmate de sodium pour étudier les effets de l'acide azélaïque sur le métabolisme intermédiaire et son profil pharmacologique général *in vivo* et *in vitro*.

Pour cerner les effets de l'acide azélaïque sur le métabolisme intermédiaire, on a administré par voie intraveineuse une dose unique de 1 000 mg/kg d'azélaïmate de sodium à des rats. Cette dose a produit des augmentations passagères (de 15 à 30 minutes après l'administration) de la concentration de lactate associées à des réductions des concentrations d'acides gras libres. Au cours d'une étude semblable chez des lapins ayant reçu par voie intraveineuse 100 mg/kg d'azélaïmate de sodium par jour pendant six jours consécutifs, la tolérance au glucose a été légèrement retardée, mais il n'y a pas eu d'effet sur la fonction hépatique, les concentrations de lactate, de pyruvate et de glucose dans le plasma ni les concentrations d'urée et de créatinine dans le sérum.

Au cours d'études de pharmacologie générale sur l'azélaïmate de sodium, les effets neurotropes observés chez des rats qui avaient reçu une dose unique par voie intraveineuse ont été limités à des cas isolés de mydriase (400 mg/kg) et de légère réduction de l'activité locomotrice (800 mg/kg) selon le test d'Irwin. L'azélaïmate de sodium n'a pas eu d'effets chronotropes ni inotropes sur les contractions spontanées ou stimulées dans des préparations d'oreillettes isolées de cobayes à des concentrations atteignant 10^{-3} mol/L. Toutefois, une légère augmentation de la fréquence des contractions spontanées accompagnée d'une légère réduction de la contractilité a été observée à la plus forte concentration évaluée (10^{-2} mol/L). L'azélaïmate de sodium n'a en outre pas eu d'effet sur les contractions stimulées dans le muscle papillaire isolé de cobayes à des concentrations semblables. Chez des rats conscients, l'administration d'azélaïmate de sodium par voie intraveineuse à des doses ascendantes de 10, 50 ou 250 mg/kg n'avait pas modifié la fréquence cardiaque ni la tension artérielle jusqu'à une heure après l'administration.

La fonction rénale de rats Wistar (contrôlée par l'élimination de Na^+ , K^+ et Ca^{2+} ainsi que par le débit urinaire pendant une période de 20 heures) n'a pas été modifiée par l'administration par voie intraveineuse de doses uniques d'azélaïmate de sodium (de jusqu'à 1 000 mg/kg).

L'azélaïne de sodium n'a pas eu d'effet clair sur des préparations de muscle lisse isolé de l'iléon, de la trachée ou de l'utérus de cobayes, sauf pour un effet stimulant modéré à la très forte concentration *in vitro* de 25 mg/mL.

Absorption, diffusion, métabolisme et élimination

Pour toutes les études sur l'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination, on s'est servi d'acide azélaïque marqué au carbone 14 (AAz[¹⁴C]). L'AAz[¹⁴C] contenait le ¹⁴C dans les deux groupes carboxyles et avait une activité spécifique de 4,136 GBq/mmol et une pureté radiochimique de plus de 97 %. L'AAz[¹⁴C] a été dilué avec de l'acide azélaïque non radiomarké pour obtenir l'activité spécifique utilisée dans chaque expérience. La radioactivité a été mesurée par scintillation en milieu liquide avec surveillance de l'extinction de fluorescence et correction par la méthode du rapport standard externe. Les méthodes bioanalytiques utilisées pour la mesure de l'élimination du médicament sous forme inchangée et de ses métabolites ont été la chromatographie en phase liquide à haute résolution avec détection radiochimique et la chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse/spectrométrie de masse (LC/MS/MS).

Comme l'acide azélaïque est un acide dicarboxylique à chaîne droite, on croit qu'il est principalement éliminé par biotransformation. L'acide azélaïque absorbé par voie générale est métabolisé par bêta-oxydation en acides dicarboxyliques à chaînes droites plus courtes (c.-à-d. acides pimélique et glutarique), le malonylcoenzyme A et l'acétylcoenzyme A. L'acétate libéré est intégré dans le cycle de Krebs en vue de la production d'énergie ou utilisé pour la synthèse de lipides. Par conséquent, au cours de ces études, le carbone 14 expiré (¹⁴CO₂) témoignait du catabolisme de l'acétate libéré.

Les études sur l'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination de l'AAz[¹⁴C] ont porté sur les mêmes espèces que les études de toxicologie (rat, lapin, chien et singe). Pour chaque espèce, les voies d'administration orale (intra-gastrique) et intraveineuse ont été utilisées pour étudier l'absorption et la biodisponibilité systémique en suivant l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques, la diffusion dans les organes et tissus, ainsi que les voies et vitesse d'élimination.

L'AAz[¹⁴C] a été presque totalement absorbé chez les rats, les lapins, les chiens et les singes qui avaient reçu par voie intra-gastrique une dose unique d'une suspension microcristalline (1 000 mg/kg chez les rats, 500 mg/kg chez les lapins, 100 mg/kg chez les chiens et 150 mg/kg chez les singes) semblable à celle utilisée pour les études de toxicologie. Dans toutes les espèces, le carbone 14 a surtout été éliminé dans l'urine.

Après l'administration par voie intra-gastrique d'une dose unique de 500 mg/kg à des lapines non gravides et de 400 mg/kg à des lapines gravides, le carbone 14 a surtout été éliminé dans l'urine (49 % et 47 %, respectivement); dans les fèces, il n'y avait que des traces de radioactivité (1,5 % et environ 0,5 %, respectivement). Bien que seulement des traces de la radioactivité administrée aient traversé la barrière placentaire, les quantités relatives de radioactivité dans le fœtus et le foie du fœtus ont été semblables à celles retrouvées chez les mères, ce qui indique qu'il n'y a pas d'accumulation de l'acide azélaïque et de ses métabolites dans le fœtus.

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 10 mg/kg d'AAz[¹⁴C], le carbone 14 a rapidement diffusé dans l'ensemble des tissus des rats. De fortes concentrations de radioactivité ont été retrouvées dans le rein (principal organe d'élimination) et le foie, et des

traces de radioactivité ont semblé traverser la barrière hémato-encéphalique (cerveau, moelle épinière). Aucune radioactivité n'a été décelée dans les fœtus de rates qui avaient reçu par voie intraveineuse une dose unique de 10 mg/kg d'AAz[¹⁴C]. Il n'y a pas eu de différences quant au schéma de diffusion entre des rats albinos et des rats pigmentés. Le carbone 14 a rapidement été éliminé (dans les 24 heures suivant l'injection), surtout dans l'urine (64 %) et dans l'air expiré (18 %). Seules des traces de radioactivité (1,5 %) étaient présentes dans les fèces.

De la même façon, chez des lapins ayant reçu par voie intraveineuse une dose unique de 10 mg/kg d'AAz[¹⁴C], le carbone 14 a été rapidement éliminé, surtout dans l'urine (de 53 % à 65 %) et dans l'air expiré (19 %); seules des traces ont été retrouvées dans les fèces (0,7 %). Chez des chiens ayant reçu la même dose par voie intraveineuse, 64 % du carbone 14 a été éliminé dans l'urine et 0,6 % a été éliminé dans les fèces. Des quantités à peu près égales de carbone 14 ont été éliminées dans l'urine et l'air expiré chez des macaques de Buffon après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 10 mg/kg d'AAz[¹⁴C], ce qui donne à penser que l'acide azélaïque pourrait être davantage métabolisé chez les singes que chez d'autres animaux.

Pour évaluer les effets de l'acide azélaïque chez les animaux après l'application topique, des études sur l'absorption percutanée de la crème d'acide azélaïque à 20 % et du gel d'acide azélaïque à 15 % ont été menées *in vitro* chez des souris et *in vivo* chez des rats et des chiens.

Dans un modèle de pénétration cutanée *in vitro* utilisant de la peau de souris chauve, la fraction de la dose absorbée par la peau a été supérieure avec le gel (de 6 % à 25 %) qu'avec la crème (3 %), même si le flux percutané moyen à l'état d'équilibre de l'AAz[¹⁴C] était supérieur avec la crème (8,9 µg/cm²/h) qu'avec le gel (de 2,8 à 4,4 µg/cm²/h), ce qui donne à penser qu'avec le gel, la charge systémique pourrait être plus faible et la concentration de médicament dans la peau vivante pourrait être plus élevée qu'avec la crème. Chez des rats et des chiens, l'absorption percutanée *in vivo* de la crème d'acide azélaïque a été comparée à celle du gel d'acide azélaïque. Chez les rats, à la plus forte dose (300 mg/kg), l'absorption de la crème a été près de deux fois plus élevée que celle du gel (2,4 % et 1,3 %, respectivement). Chez les chiens, après une seule application dermique de crème à 20 % à raison de 34 mg/kg ou de 150 mg/kg, l'absorption percutanée a été de 0,24 % et 1,16 %, respectivement. Après une seule application dermique de gel chez des chiens à raison de 15 mg/kg ou 150 mg/kg, l'absorption percutanée a été de 3,83 % et 0,43 %, respectivement, ce qui correspond à des flux percutanés pratiquement identiques de 1,2 à 1,3 g/cm²/h d'acide azélaïque. Comme la zone traitée était toujours la même, pour multiplier la dose par dix, on a augmenté l'épaisseur de la couche de médicament appliquée sur la peau. Le flux percutané était constant, indépendamment de la dose appliquée, ce qui indique que seule la couche la plus proximale du gel était absorbée par la peau. De plus, dans les deux espèces, le flux percutané quotidien moyen a été de deux à quatre fois plus grand avec la crème à 20 % qu'avec le gel à 15 %, ce qui laisse croire que le passage de l'acide azélaïque à travers la couche cutanée *in vivo* était supérieur avec la crème. Les données obtenues après une seule application topique de crème ou de gel indiquent qu'indépendamment de la dose, l'absorption percutanée de l'acide azélaïque était faible tant chez les rats que chez les chiens.

TOXICOLOGIE

Toxicologie chez l'animal

L'administration par voie orale de doses uniques d'acide azélaïque sous forme de suspension microcristalline a révélé que les doses létales minimales étaient de 3 750 mg/kg chez des souris mâles et de 5 000 mg/kg chez des souris femelles et des rats mâles. Avec l'administration par voie intrapéritonéale, les doses létales minimales ont été de 400 mg/kg chez des rats mâles et de 500 mg/kg chez des souris des deux sexes. Aucun des rats mâles n'est mort après avoir reçu par voie intrapéritonéale jusqu'à 1 000 mg/kg d'azélaïate de sodium. Les principaux signes cliniques ont été apathie, troubles de la démarche, décubitus ventral (animal conscient), fermeture des paupières, distension abdominale (souris, voie intrapéritonéale), poils ébouriffés (souris et rats, voie intrapéritonéale), respiration accélérée (rats, voie orale), perte de conscience et tremblements (rats, voie intrapéritonéale). Des animaux sont morts de 30 minutes à sept jours après l'administration par voie intrapéritonéale et de 1,5 à 3 jours après l'administration par voie orale. Chez les chiens, des doses d'acide azélaïque de 250 mg/kg et plus administrées par voie orale sous forme de capsules ont produit des vomissements. On a déterminé que l'estomac et l'intestin grêle étaient les organes cibles après l'administration par voie intrapéritonéale de fortes doses d'acide azélaïque à des souris et des rats.

On n'a pas observé de signes directs de toxicité liés au composé après l'administration répétée par voie orale d'une suspension microcristalline d'acide azélaïque à des rats (1 500 mg/kg/jour pendant quatre semaines ou 100 et 1 000 mg/kg/jour pendant six mois) et à des singes (250 mg/kg/jour pendant quatre semaines). Au cours de l'étude de quatre semaines sur le rat, la mort de 15 des 20 rats qui avaient reçu la dose de 5 000 mg/kg (dose réduite à 3 000 mg/kg à partir du troisième jour) a été attribuée à la quantité de substance administrée (dont témoignaient la surdistension de l'estomac, l'atélectasie pulmonaire par obstruction et/ou la pneumonie par aspiration).

L'administration quotidienne par voie intragastrique de suspensions microcristallines d'acide azélaïque à des doses de jusqu'à 2 500 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité ni la performance de reproduction de rats des deux sexes ni de leurs petits non traités. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé après l'administration par voie orale de suspensions microcristallines d'acide azélaïque à des doses de 50 à 2 500 mg/kg/jour à des rates inséminées ou de 50 à 500 mg/kg/jour à des lapines et des guenons gravides. Des effets embryolétaux n'ont été observés qu'après l'administration de fortes doses (2 500 mg/kg/jour chez les rates, 150 mg/kg/jour chez les lapines et 500 mg/kg/jour chez les guenons). Il y a eu une légère altération du développement postnatal des rats dont la mère avait reçu par voie orale des doses toxiques (500 et 2 500 mg/kg/jour) des suspensions microcristallines d'acide azélaïque (augmentation de la mortalité et perte de poids). De plus, l'indice de viabilité a été légèrement réduit chez les animaux de la génération F1. Le développement des organes génitaux, dont la distance anogénitale, n'a pas été altéré chez les petits de rates qui avaient reçu 2 500 mg/kg/jour pendant la gestation et la lactation ou tard pendant la gestation et la lactation.

Des études sur l'effet sur le développement embryofœtal de l'administration par voie orale d'acide azélaïque à des rates, des lapines et des macaques de Buffon pendant l'organogenèse ont mis en évidence une embryotoxicité à des doses auxquelles on observait une certaine toxicité

maternelle. On n'a pas observé d'effets tératogènes. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le développement embryofœtal a été de 32 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) selon la surface corporelle chez le rat, de 6,5 fois la DMRH selon la surface corporelle chez le lapin et de 19 fois la DMRH selon la surface corporelle chez le singe.

Au cours d'une étude sur le développement péri- et postnatal chez le rat, l'administration par voie orale d'acide azélaïque du 15^e jour de la gestation au 21^e jour après la mise bas a légèrement perturbé le développement postnatal des petits à des doses ayant produit une certaine toxicité maternelle. La DSENO a été de trois fois la DMRH selon la surface corporelle. On n'a pas observé d'effets sur la maturation sexuelle des petits au cours de cette étude.

L'acide azélaïque n'a pas provoqué de mutation des gènes dans les bactéries ni les cellules somatiques de mammifères *in vitro*, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un système de métabolisation extrinsèque. L'acide azélaïque n'a pas été clastogène dans des lymphocytes humains *in vitro*, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un système de métabolisation extrinsèque, et n'a pas été mutagène *in vivo* au cours du test de létalité dominante et du test du micronoyau chez la souris.

L'acide azélaïque n'a pas été un allergène de contact selon un test de maximisation mené sur des cobayes.

La légère irritation observée chez le chien était conforme aux résultats d'une étude au cours de laquelle la tolérance cutanée de 28 applications quotidiennes de 250 mg de crème d'acide azélaïque à 20 % sur des zones intactes et scarifiées de la peau de lapins albinos (5 h/jour, sans occlusion) avait été comparée à celle de 28 applications quotidiennes de quantités semblables de trétinoïne et de peroxyde de benzoyle. L'examen histologique a mis en évidence de légères réactions d'incompatibilité avec la crème d'acide azélaïque à 20 % et le peroxyde de benzoyle et des réactions d'incompatibilité plus marquées après des applications répétées de trétinoïne. De la même façon, une seule application ou des applications répétées de gel d'acide azélaïque à 15 % ou d'un gel placebo sur des zones intactes de la peau de lapins albinos a produit de légères réactions d'incompatibilité.

Au cours d'études de tolérance oculaire menées sur des lapins, on a surtout observé une irritation oculaire modérée ou grave après l'application d'une crème d'acide azélaïque à 20 % ne contenant pas d'agent de conservation. On a considéré que cette irritation était surtout attribuable à l'acide azélaïque, car l'excipient seul n'a causé qu'une légère irritation. L'administration dans l'œil d'une dose unique de crème d'acide azélaïque à 20 % chez le singe a provoqué une douleur immédiate qui a disparu une fois l'œil rincé à l'eau.

On n'a pas mené d'études sur l'administration à long terme par voie générale chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de l'acide azélaïque. Au cours d'une étude de 26 semaines sur le pouvoir carcinogène cutané chez des souris transgéniques Tg.AC, l'application du gel FINACEA et de l'excipient du gel une ou deux fois par jour n'a pas accru le nombre de souris Tg.AC femelles présentant des papillomes sur la zone traitée. Il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative du nombre de souris Tg.AC mâles présentant des papillomes sur la zone traitée après l'application une fois par jour. L'application deux fois par jour du gel FINACEA et de l'excipient du gel a, par rapport à l'absence de traitement, produit une augmentation statistiquement significative du nombre de souris mâles présentant des papillomes

sur la zone traitée, ce qui donne à penser que l'effet positif pourrait être associé à l'application de l'excipient. On n'est pas certain de la portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez l'animal.

Études spéciales de tolérance chez l'humain

Des tests menés auprès de volontaires en santé et ayant porté sur l'utilisation exagérée de FINACEA (applications répétées sous occlusion et/ou sur une peau lésée) ont révélé que le médicament avait un certain pouvoir irritant.

Au cours d'études de sensibilisation, une utilisation exagérée semblable n'a pas mis en évidence de pouvoir sensibilisant chez 253 sujets dont la peau était saine.

Aucun signe de photosensibilisation (33 sujets en santé) ni de phototoxicité (12 sujets en santé) n'a été observé. De plus, FINACEA ne semble pas absorber la lumière ultraviolette.

Les divers tests ont donné des résultats semblables pour ce qui est de la nature des effets indésirables et de l'absence de réactions graves. Aucun effet indésirable intéressant l'organisme entier n'a été jugé lié au médicament. Tous les effets indésirables liés au médicament ont été cutanés et de gravité faible ou modérée. La fréquence des effets indésirables cutanés a été différente au cours des études spéciales de tolérance menées chez l'humain, très probablement en raison des modes d'application différents (applications répétées et prolongées sous occlusion par rapport à applications sur une peau lésée). De plus, la fréquence et la gravité des effets indésirables découlent de l'utilisation exagérée et non de l'utilisation clinique prévue, qui est de deux applications par jour.

RÉFÉRENCES

1. Akamatsu H, et al. Effect of acide azélaïque on neutrophil function: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 23:162-166.
2. Carmichael AS, et al. Topical acide azélaïque in the treatment of rosacea. *J Dermatol Treat* 1993; 4 (Suppl 1):19-24.
3. Elewski BE et al. A comparison of 15% gel d'acide azélaïque and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003, 139:1444-1450.
4. Frampton JE, Wagstaff AJ. Acide azélaïque 15% gel in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:57-64.
5. Maddin S. A comparison of topical acide azélaïque 20% cream with topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 961-965.
6. Marks R. Rosacea: hopeless hypotheses, marvellous myths and dermal disorganisation. In "Acne And Related Disorders" Marks R and Plage G Eds., Martin Dunite 1989, pp. 293-299.
7. Nazzaro-Porro M et al. Acide azélaïque in rosacea? *G Ital Dermatol Venereol* 1991;126,19-27.
8. Passi S, et al. The oxyradical-scavenging activity of acide azélaïque in biological systems. *Free Rad. Res. Comms.* 1991;15,17-28.
9. Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of acide azélaïque (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies *J. American Academy of Dermatology.* 2003;48,836-845.
10. Wilkins J et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-587.
11. Frank C. Powell, Rosacea. *N. Engl.J. Med.* 2005,352:793-803.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr**FINACEA**[®]
gel d'acide azélaïque

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FINACEA et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur FINACEA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

FINACEA est utilisé pour traiter l'acné rosacée (rougeur inhabituelle de la peau du visage). FINACEA est pour usage topique seulement, c'est-à-dire qu'il s'applique sur la peau.

Effets du médicament

On croit que FINACEA réduit la production de substances qui contribuent à l'inflammation (p. ex. la cathélicidine et la kallikréine 5), ce qui réduit l'inflammation causée par l'acné rosacée.

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas FINACEA si vous êtes hypersensible ou allergique à l'acide azélaïque, au propylèneglycol ou à un des autres ingrédients de FINACEA. Consultez le paragraphe **Ingrédients non médicinaux importants**, ci-dessous.

Ingrédient médicinal

gel d'acide azélaïque à 15 % p/p

Ingrédients non médicinaux importants

Acide benzoïque, EDTA de disodium, lécithine, acide polyacrylique, polysorbate 80, propylèneglycol, triglycérides à chaîne moyenne, hydroxyde de sodium

Forme posologique

FINACEA est un gel (15 % p/p) présenté en tubes de 5 g et 50 g^b.

^b Tous les formats ne sont pas nécessairement disponibles au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser FINACEA, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, ou vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de FINACEA chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude bien structurée n'a été menée pour évaluer les interactions entre FINACEA et d'autres médicaments.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte

Avant d'appliquer FINACEA, nettoyez-vous bien la peau à l'eau ou avec un nettoyant doux pour la peau puis séchez en tapotant avec une serviette douce.

Appliquez une mince couche de FINACEA sur les zones touchées de la peau deux fois par jour (matin et soir), puis massez doucement la peau. Exprimez du tube une quantité de gel d'environ la longueur du bout d'un doigt (soit 2,5 cm ou 1 pouce) pour traiter tout le visage. Évitez le contact avec les yeux, car le médicament pourrait les irriter.

En cas de contact accidentel de FINACEA avec les yeux, l'intérieur du nez ou la bouche, rincez-vous les yeux, le nez ou la bouche à grande eau. Si vous avez toujours mal aux yeux, dites-le à votre médecin.

En cas d'irritation de la peau, prenez une des mesures suivantes :

- réduisez la quantité de FINACEA que vous appliquez
- appliquez le gel une fois par jour seulement
- interrompez le traitement pendant quelques jours.

Lavez-vous toujours les mains après avoir utilisé FINACEA.

Ne mettez pas de pansement sur la zone traitée. N'utilisez pas de nettoyants, teintures ou astringents qui contiennent de l'alcool, ni d'abrasifs ou d'exfoliants.

Après l'application de FINACEA, une fois que la peau est sèche, vous pouvez utiliser des cosmétiques non médicamenteux ou qui ne causent pas d'acné.

Les très jeunes enfants ne doivent pas toucher aux zones traitées de votre peau, car FINACEA a un léger effet irritant.

La durée du traitement par FINACEA varie d'une personne à l'autre et dépend aussi de la gravité de l'acné rosacée au début du traitement.

Il devrait y avoir une amélioration marquée après environ quatre à huit semaines. Vous devez utiliser FINACEA en respectant les directives de votre médecin.

Vous devez éviter les boissons et aliments forts ou épicés ainsi que les boissons alcoolisées, car ils peuvent aggraver l'acné rosacée. Pour vous laver le visage, n'utilisez que des produits nettoyants doux pour la peau.

FINACEA n'affectera pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Surdosage

FINACEA ne doit être appliqué que sur la peau. En cas d'irritation causée par l'application d'une trop grande quantité du gel FINACEA, adressez-vous à votre médecin. Il pourrait vous dire d'appliquer moins de gel FINACEA moins souvent ou de cesser de l'utiliser jusqu'à ce que l'irritation disparaisse.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une application, n'appliquez pas plus de gel la prochaine fois. Continuez simplement d'appliquer le gel comme d'habitude.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, FINACEA peut avoir des effets secondaires. Une irritation de la peau peut survenir, en général au début du traitement. Les effets secondaires courants comprennent sensation de brûlure/cuisson, picotements/démangeaisons, rougeur et sécheresse de la peau et desquamation. Les réactions cutanées allergiques et l'infection d'un follicule pileux sont des effets secondaires peu courants. Dans la majorité des cas, les symptômes d'irritation sont légers et disparaissent pendant le traitement.

Dans de très rares cas, l'acide azélaïque ou un des ingrédients non médicinaux peut causer des réactions cutanées allergiques.

On a observé les effets secondaires supplémentaires suivants en dehors des essais cliniques :

- Hypersensibilité pouvant survenir avec au moins un des effets secondaires suivants : enflure sous-cutanée rapide, enflure des yeux, enflure du visage et essoufflement
- Urticaire

Aucun effet secondaire grave lié à l'utilisation de FINACEA n'a été signalé.

Si votre peau prend une couleur inhabituelle, vous devez consulter votre médecin.

Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans le présent feuillet, veuillez le dire à votre médecin ou à un pharmacien.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par FINACEA, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez FINACEA à température ambiante (15 à 30 °C). Gardez FINACEA hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés 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

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de LEO Pharma par téléphone 1-800-263-4218 ou par courriel medical-info.ca@leo-pharma.com.

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.leo-pharma.ca> ou communiquez avec le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du dépliant LEO Pharma Inc.

Dernière révision : 18 septembre 2019

®LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, ON