

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr AKLIEF™

Crème de trifarotène

50 mcg/g, topique

Traitement antiacnéique

GALDERMA CANADA INC.
55 Commerce Valley Dr. W., 4^e étage
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

Date de préparation :
24 novembre 2018

Date de révision :
25 novembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 221945

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
INDICATIONS	5
Pédiatrie.....	5
Gériatrie.....	5
CONTRE-INDICATIONS.....	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
Considérations posologiques	5
Posologie recommandée et modification posologique.....	6
Administration	6
Dose oubliée.....	6
SURDOSAGE.....	6
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
Généralités.....	8
Populations particulières.....	9
Femmes enceintes.....	9
Femmes qui allaitent.....	10
Pédiatrie 10	
Gériatrie 10	
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
Aperçu des effets indésirables du médicament.....	11
Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques.....	11
Effets indésirables graves :.....	12
Événements indésirables d'intérêt particulier :	12
Tolérabilité locale.....	13
Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques.....	17

Résultats de laboratoire anormaux : Hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	17
Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
Aperçu 18	
Interactions médicament-médicament	18
Interactions médicament-aliment	18
Interactions médicament-herbe médicinale	18
Interactions médicament-test de laboratoire	19
Interactions médicament-style de vie	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
Mode d'action	20
Des études de profils biochimique et pharmacologique ont montré que le trifarotène était un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui sont tous des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. Bien que son mode d'action exact soit inconnu, lors d'études pharmacologiques primaires, le trifarotène a montré une activité relative au RAR élevée et une sélectivité très élevée pour le RARγ (gamma), le sous-type de récepteur présent dans les kératinocytes et reconnu comme étant le plus pertinent dans le traitement de l'acné comparativement au RARα et au RARβ.	20
Pharmacodynamie	20
Électrophysiologie cardiaque	20
Pharmacocinétique	20
ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	22
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
Substance médicamenteuse	23
ESSAIS CLINIQUES	24
Conception de l'étude et caractéristiques des sujets	24
Résultats des études	25
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
Toxicologie générale	28

Cancérogénicité.....	29
Génotoxicité.....	29
Toxicité pour la reproduction et le développement	29
Toxicité juvénile	30
VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT	31
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	31
À quelle utilisation AKLIEF est-il destiné?	31
Quel est le mode d'action d'AKLIEF?	31
Quels sont les ingrédients d'AKLIEF?.....	31
AKLIEF est offert sous les formes posologiques suivantes :.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

INDICATIONS

AKLIEF (crème topique de trifarotène 50 mcg/g) est indiqué pour le traitement topique de l'acné vulgaire sur le visage et/ou le tronc chez les patients de 12 ans et plus.

Pédiatrie

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AKLIEF chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AKLIEF chez les personnes âgées de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

AKLIEF est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout composant du contenant ou de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux. La liste complète des ingrédients se trouve sous la section **Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**.

AKLIEF est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- **Patients atteints d'eczéma ou de dermatite séborrhéique**
- **Grossesse**
- **Femmes planifiant une grossesse**

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Éviter tout contact avec les yeux, la bouche, les lèvres, les sillons du nez et les muqueuses. Si le produit pénètre dans l'œil, laver immédiatement avec de l'eau tiède.
- Ne doit pas être appliqué sur des coupures, des éraflures, une peau eczémateuse ni sur un coup de soleil.
- Destiné uniquement à un usage topique. Non destiné pour l'administration orale, ophtalmique ou intravaginale.

Posologie recommandée et modification posologique

Appliquer une petite quantité d'AKLIEF (patients de 12 ans et plus) en une fine couche sur les régions touchées du visage et/ou du tronc une fois par jour, le soir, sur une peau propre et sèche.

Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 12 ans.

Administration

Un seul actionnement de pompe devrait suffire à couvrir tout le visage (c'est-à-dire le front, les joues, le nez et le menton). Appliquer une mince couche pour couvrir entièrement les régions touchées.

Deux actionnements de pompe devraient suffire à couvrir le tronc supérieur (c'est-à-dire la partie accessible du haut du dos, les épaules et la poitrine). Un actionnement de pompe supplémentaire peut être utilisé en cas d'acné sur le milieu et le bas du dos.

L'utilisation d'un hydratant avant et après l'application est recommandée aussi souvent que nécessaire dès le début du traitement, tout en laissant suffisamment de temps avant et après l'application d'AKLIEF pour permettre à la peau de sécher.

Se laver les mains après l'application d'AKLIEF.

L'amélioration clinique devrait être évidente entre 4 et 8 semaines après le début du traitement.

L'application d'AKLIEF peut provoquer une irritation cutanée excessive chez certaines personnes sensibles. Si une irritation se produit, indiquer au patient d'appliquer un hydratant non comédogène. Interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire locale grave. Reprendre le traitement lorsque la réaction s'est dissipée; le médicament doit alors être appliqué moins souvent au début (par exemple, une fois tous les deux jours). Les applications quotidiennes peuvent être reprises quand on juge que le patient peut tolérer le traitement. La fréquence d'application doit être étroitement surveillée en observant attentivement la réponse thérapeutique clinique et la tolérance cutanée.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose unique, continuer l'application comme d'habitude le soir suivant, en utilisant la quantité habituelle.

SURDOSAGE

Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et il peut en résulter une rougeur, une desquamation ou un inconfort marqués. Le cas échéant, il faut cesser l'utilisation et attendre que la peau se soit rétablie.

L'ingestion accidentelle de trifarotène par voie orale peut provoquer les mêmes effets indésirables que ceux associés à une prise excessive de vitamine A orale, y compris la tératogenèse chez les femmes en âge de procréer.

En cas d'ingestion accidentelle du produit par voie orale, il faut surveiller le patient et prendre des mesures de soutien appropriées si nécessaire, notamment des tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

En cas de surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Crème topique	50 mcg/g	Allantoïne, copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium avec isohexadécane, polysorbate 80 et oléate de sorbitane, cyclométhicone 5, éthanol (96 %), phénoxyéthanol, propylène glycol, eau purifiée, triglycérides à chaîne moyenne.

AKLIEF (crème topique de trifarotène 50 mcg/g) est de couleur blanche et est offert dans les formats suivants :

- Tube de 2 g (échantillon) – Tubes métal-plastiques blancs en polyéthylène de basse densité (PEBD)/aluminium (Al)/polyéthylène de haute densité (PEHD) avec un embout blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) et un capuchon en polypropylène (PP) blanc.
- Pompe de 15 g, 30 g, 45 g ou 75 g avec une bouteille sans air blanche en polypropylène (PP)/polyéthylène de haute densité (PEHD), fermée au moyen d'une pompe en polypropylène blanc (PP) et un capuchon en polypropylène (PP) blanc.

Toutes les tailles d'emballages peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque gramme d'AKLIEF contient 50 mcg de trifarotène dans un véhicule composé de ce qui suit : allantoïne, copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium avec isohexadécane, polysorbate 80 et oléate de sorbitane, cyclométhicone 5, éthanol (alcool à 96 %), phénoxyéthanol, propylène glycol, triglycérides à chaîne moyenne et eau purifiée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Destiné à l'usage externe seulement. Non destiné à un usage ophtalmique.

Ne pas appliquer AKLIEF sur des coupures, des éraflures, une peau eczémateuse ni sur un coup de soleil.

Éviter tout contact avec les yeux, la bouche, les lèvres, les sillons du nez, les muqueuses, la peau éraflée et les plaies ouvertes. En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau tiède.

AKLIEF doit être appliqué uniquement sur les régions touchées. Il faut éviter l'utilisation excessive du produit.

Si une réaction laissant supposer la présence d'une allergie ou d'une hypersensibilité à un quelconque composant de la formulation se produit, arrêter d'utiliser le produit.

Il est déconseillé de procéder à un traitement antiacnéique topique concomitant, car il y a un risque d'irritation cumulative, en particulier avec les agents exfoliants, desquamants ou abrasifs (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

Éviter d'utiliser simultanément des médicaments dermatologiques et des produits topiques potentiellement irritants (savons et nettoyants abrasifs, savons et cosmétiques) fortement asséchants et des produits contenant une forte concentration d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime.

Recommander aux patients d'utiliser des cosmétiques non comédogènes Les cosmétiques colorés comme les fards à joues et les poudres sont acceptables; toutefois, les cosmétiques de maquillage doivent être faits uniquement à base d'eau. Les cosmétiques doivent être éliminés du visage par un nettoyage en profondeur avant le traitement de la région.

La région traitée ne doit pas être recouverte de pansements ni de bandages.

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent être irritantes pour certains patients traités par AKLIEF.

Peau

Réaction cutanée locale

Certains signes et symptômes cutanés tels que l'érythème, la sécheresse, la desquamation, la sensation de brûlure ou le prurit sont associés à l'application topique de rétinoïdes, et on peut également s'y attendre avec l'utilisation d'AKLIEF. La plupart de ces réactions liées au traitement sont légères à modérées, avec quelques réactions graves (**voir la section EFFETS INDÉSIRABLES**). La gravité maximale est généralement apparue au cours des 4 premières semaines de traitement et a diminué avec l'utilisation continue du médicament. AKLIEF était mieux toléré sur le tronc que sur le visage. Pour atténuer le risque de telles réactions, les patients doivent être informés de l'utilisation d'un hydratant non comédogène avant et après l'application, dès le début du traitement, et, s'il y a lieu, il faut réduire la fréquence

d'application d'AKLIEF ou interrompre temporairement son utilisation jusqu'à ce que les symptômes se dissipent. Si, malgré les mesures d'atténuation, des réactions graves persistent, le traitement peut être arrêté définitivement (**voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme pour d'autres rétinoïdes, ne pas utiliser les « cires » comme dépilatoires sur la peau traitée par AKLIEF.

Lumière ultraviolette et exposition environnementale

Comme pour tous les rétinoïdes, il faut éviter l'exposition excessive au soleil, lampes solaires comprises, pendant l'utilisation du médicament. On recommande d'utiliser un écran solaire efficace et de couvrir d'un vêtement protecteur convenable les régions traitées si on ne peut éviter l'exposition au soleil. Recommander aux patients qui présentent un coup de soleil de ne pas utiliser AKLIEF tant qu'ils ne sont pas complètement rétablis.

Les patients susceptibles d'être exposés au soleil de façon importante en raison de leur travail et ceux qui sont sensibles à la lumière du soleil doivent faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'AKLIEF.

AKLIEF doit être administré avec prudence si le patient prend également des médicaments photosensibilisants (p. ex., thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfamides) en raison de la possibilité accrue de photosensibilité.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Populations particulières

Femmes enceintes

Les rétinoïdes administrés par voie orale ont été associés à des anomalies congénitales. **Le trifarotène topique (AKLIEF) est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou prévoyant le devenir, en raison de la possibilité d'une exposition systémique accrue due à divers facteurs (p. ex., une barrière cutanée endommagée ou une utilisation excessive) (voir CONTRE-INDICATIONS).**

On a signalé de rares cas d'anomalies congénitales chez des enfants de femmes exposées à des rétinoïdes topiques pendant la grossesse. Cependant, il n'y a pas d'essais adéquats et bien contrôlés sur l'utilisation d'AKLIEF chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du trifarotène chez les femmes enceintes n'ont pas été établies (**voir la section CONTRE-INDICATIONS**). Si la patiente pense qu'elle est devenue enceinte alors qu'elle prenait AKLIEF, elle doit interrompre le traitement immédiatement et communiquer avec son fournisseur de soins de santé.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques potentiels et utiliser des moyens contraceptifs efficaces lorsqu'elles sont traitées par AKLIEF. La possibilité qu'une femme en âge de procréer soit enceinte au moment de l'instauration du traitement doit être envisagée. Il faut confirmer que la patiente n'est pas enceinte avant le début du traitement et avant chaque nouveau cycle de

traitement. Même si le traitement de l'acné du visage et/ou du tronc limite la surface d'application et par conséquent l'exposition systémique, le trifarotène est une substance tératogène et on ne sait pas quel niveau d'exposition est lié à la tératogénicité chez l'humain.

Des études effectuées dans des modèles animaux sur le trifarotène par voie orale ont montré une toxicité reproductive en cas d'exposition systémique élevée avec une marge d'innocuité, établie selon les résultats de l'étude sur les rats, de 55 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, mais la marge d'innocuité n'a pu être établie selon les résultats de l'étude sur les lapins (**voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

En raison des données limitées accessibles et compte tenu de la faible absorption cutanée du trifarotène, AKLIEF ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou prévoyant le devenir. Si le produit est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant l'utilisation de ce médicament, la patiente doit interrompre immédiatement le traitement et aviser son fournisseur de soins de santé.

Femmes qui allaitent

Après l'utilisation d'AKLIEF, on ne sait pas si le trifarotène est excrété dans le lait maternel. Des études d'administration orale chez l'animal ont montré que le trifarotène est excrété dans le lait des rates allaitantes. Dans une étude portant sur deux générations de rats, aucune concentration plasmatique pertinente n'a été décelée chez les ratons de mères traitées, ce qui indique une très faible exposition pendant l'allaitement. Aucun effet indésirable lié au trifarotène n'a été observé chez ces animaux au cours de la croissance. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence doit être exercée lorsqu'AKLIEF est administré à une mère qui allaite.

Pour éviter l'exposition du nourrisson, l'application d'AKLIEF sur la poitrine doit être évitée lors de l'utilisation pendant l'allaitement.

Pédiatrie

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AKLIEF chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AKLIEF chez les personnes âgées de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables liés au traitement généralement associés à l'utilisation d'AKLIEF comprennent des réactions au site d'application, telles qu'une irritation cutanée caractérisée par des réactions cutanées locales telles que l'érythème, la desquamation, la sécheresse, des picotements ou une sensation de brûlure. La plupart de ces effets indésirables liés au traitement sont d'intensité légère à modérée et peu ont été graves. La gravité maximale est généralement apparue au cours des 4 premières semaines de traitement et a diminué avec l'utilisation continue du médicament (**voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réaction cutanée locale**).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

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

Au cours des essais cliniques de phase 3, 1673 patients présentant une acné vulgaire au visage et au tronc ont été exposés à AKLIEF. Parmi ceux-ci, 1220 sujets ont été traités une fois par jour pendant 12 semaines et 453 ont été traités une fois par jour pendant un an maximum.

Les effets indésirables signalés dans les essais cliniques de phase 3 de 12 semaines contrôlés par le véhicule chez au moins 1 % des sujets traités par AKLIEF, ou traités par le véhicule (crème) et la relation entre les effets indésirables et le produit de recherche sont présentés au [tableau 1](#).

Tableau 1 Résumé des événements indésirables apparus durant le traitement avec une incidence ≥ 1 % par catégorie de système organique et par terme préférentiel

Terme préférentiel	AKLIEF (N = 1220) (%)	Véhicule (N = 1200) (%)
Nombre d'EIAT avec une incidence ≥ 1 %	297	140
Sujets présentant un EIAT ayant une incidence ≥ 1 %, n (%)	206 (16,9)	116 (9,7)
Troubles généraux et affections au site d'administration		
Irritation au site d'application	84 (6,9)	4 (0,3)
Prurit au site d'application	29 (2,4)	10 (0,8)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	50 (4,1)	56 (4,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (1,6)	16 (1,3)
Grippe	11 (0,9)	18 (1,5)
Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention		
Coup de soleil	33 (2,7)	6 (0,5)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	16 (1,3)	16 (1,3)

Parmi les autres effets indésirables signalés chez plus d'un patient traité par AKLIEF (et à une fréquence < 1 %), on compte la douleur au site d'application, une irritation cutanée, une sécheresse au site d'application, une décoloration du site d'application, une éruption cutanée au site d'application, une enflure au site d'application, une érosion au site d'application, l'acné, une dermatite allergique et un érythème.

Dans l'étude ouverte d'un an sur l'innocuité menée auprès de 453 patients atteints d'acné vulgaire du visage et du tronc et âgés de 9 ans et plus, la tendance d'effets indésirables liés à AKLIEF était semblable à celle observée dans les études contrôlées de 12 semaines. Au total, 12,6 % des sujets ont subi au moins un effet indésirable au cours de l'étude, et 2,9 % des sujets ont subi un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 % des sujets) pour l'ensemble de l'étude étaient le prurit au site d'application (4,6 %), l'irritation au site d'application (4,2 %) et les coups de soleil (1,8 %). La fréquence des effets indésirables a diminué avec le temps.

Effets indésirables graves :

Six (6) sujets (0,5 %) du groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g ont présenté un total de 7 événements indésirables apparus durant le traitement (EIAT) et 6 sujets (0,5 %) du groupe à qui on a administré le véhicule (crème) ont présenté un total de 7 EIAT graves. Parmi les 7 EIAT graves rapportés avec la crème de trifarotène 50 mcg/g, 2 effets étaient légers (vertiges après une procédure médicale, entorse de la colonne cervicale), 1 effet était modéré (cellulite à la cuisse) et 4 étaient graves (mononucléose infectieuse, fracture au côté droit du visage, dépression majeure et tentative de suicide). Parmi les 7 EIAT graves rapportés avec le véhicule (crème), 4 effets étaient modérés (aggravation de l'œdème de Quincke héréditaire, pneumonie atypique, infections urinaires et bronchite asthmatique) et 3 effets étaient graves (appendicite gangréneuse, pansinusite aiguë purulente et tentative de suicide). Aucun des EIAT graves n'a été lié au médicament à l'étude. À l'exception des EIAT graves d'entorse du ligament et de fracture des os du visage, tous ces événements se sont résolus au cours de l'étude.

Événements indésirables d'intérêt particulier :

Il y a eu 26 événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) signalés par 25 sujets (2,0 %) du groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g, et 7 EIIP signalés par 4 sujets (0,3 %) du groupe traité par le véhicule (crème). La plupart des EIIP étaient des EIAT cutanés liés au traitement qui ont causé l'abandon du médicament à l'étude et qui sont survenus dans le groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g. Les EIAT cutanés liés au traitement ont été codés dans les SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration (17 sujets [1,4 %] du groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g) ou SOC Affections de la peau et du tissu cutané (8 sujets [0,7 %] du groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g).

L'EIAT cutané lié au traitement ayant causé l'abandon du médicament à l'étude le plus fréquemment rapporté était l'irritation au site d'application (14 sujets [1,1 %] du groupe traité par la crème de trifarotène 50 mcg/g). D'autres EIAT cutanés liés au traitement comprenaient la sécheresse, l'érosion, l'érythème et la douleur au site d'application (chacun s'est produit chez un sujet). D'autres EIAT cutanés

liés au traitement comprenaient la dermatite allergique (3 sujets), l'irritation de la peau (3 sujets) et l'acné (2 sujets). Dans le groupe traité par le véhicule (crème), les EIIP étaient des résultats de laboratoire anormaux et considérés par l'investigateur comme cliniquement significatifs et liés au médicament à l'étude : augmentation du taux de créatinine dans le sang (3 sujets), épreuves de fonction hépatique anormales (2 sujets), augmentation du taux de bilirubine dans le sang (1 sujet), et hyperuricémie (1 sujet).

Tolérabilité locale

Les signes et symptômes locaux de tolérabilité (érythème, desquamation, sécheresse, picotements et sensation de brûlure) attendus avec l'utilisation d'un rétinoïde topique ont été recueillis séparément des événements indésirables afin de mieux caractériser le profil de tolérabilité d'AKLIEF. Ces résultats sont résumés dans le [tableau 2](#) et le [tableau 3](#). Dans les deux essais cliniques de phase 3 de 12 semaines, ces signes et symptômes ont été évalués au départ et lors d'au moins une visite subséquente, chez 1214 patients (pour le visage) et 1202 patients (pour le tronc) traités par AKLIEF, au moyen d'échelles précises de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptôme grave).

La tolérabilité locale sur le visage s'est détériorée pour tous les signes et symptômes par rapport au départ, atteignant un score modéré pour un maximum de 29,7 % des patients ou un score grave pour un maximum de 6,2 % des patients. Sur le tronc, les pourcentages correspondants étaient d'un maximum de 18,9 % (modéré) et de 5,2 % (grave). Les scores, présentés à la [figure 1](#) et à la [figure 2](#), atteignaient une gravité maximale à la semaine 1 pour le visage et aux semaines 2 à 4 du traitement pour le tronc, et diminuaient par la suite.

Dans l'étude ouverte de phase 3 de 1 an, le profil de tolérabilité locale était comparable à celui observé dans les deux essais pivots de phase 3.

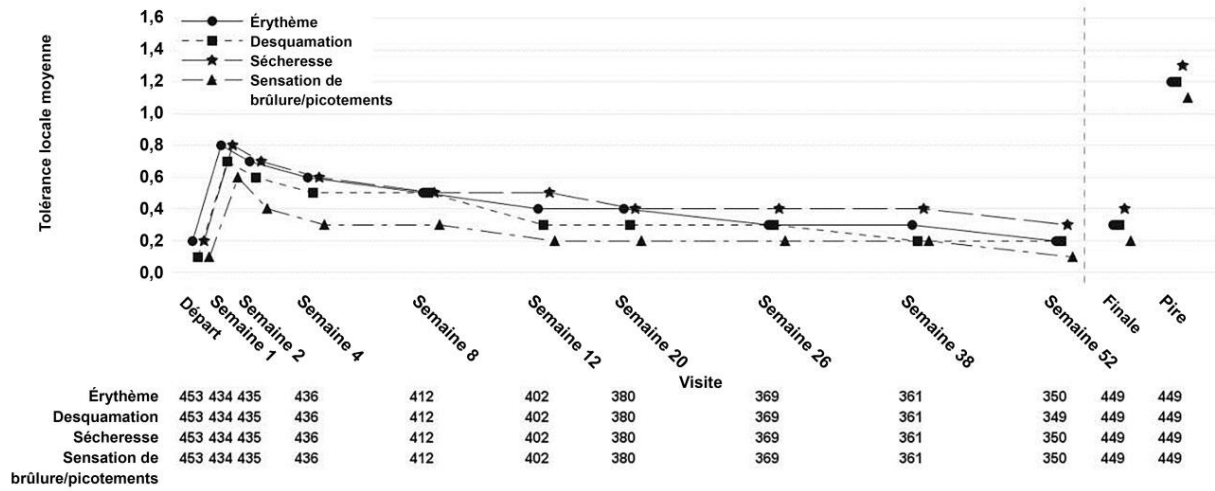
Tableau 2 Résumé des paramètres de tolérabilité locale détériorés depuis le départ sur le visage (résultat final et pire résultat depuis le départ), population pour l'analyse de l'innocuité – Ensemble de données regroupées 1 (innocuité)

	Crème de trifarotène 50 mcg/g (N = 1220) (%)	Véhicule (crème) (N = 1200) (%)
Érythème		
Final, n	1214	1194
Léger (1)	257 (21,2)	103 (8,6)
Modéré (2)	88 (7,2)	22 (1,8)
Grave (3)	13 (1,1)	1 (0,1)
Pire depuis le départ, n	1214	1194
Léger (1)	371 (30,6)	251 (21,0)
Modéré (2)	345 (28,4)	81 (6,8)
Grave (3)	75 (6,2)	10 (0,8)
Desquamation		
Final, n	1214	1194
Léger (1)	263 (21,7)	107 (9,0)
Modéré (2)	90 (7,4)	18 (1,5)
Grave (3)	7 (0,6)	2 (0,2)
Pire depuis le départ, n	1214	1194
Léger (1)	455 (37,5)	283 (23,7)
Modéré (2)	329 (27,1)	71 (5,9)
Grave (3)	59 (4,9)	4 (0,3)
Sécheresse		
Final, n	1214	1194
Léger (1)	300 (24,7)	153 (12,8)
Modéré (2)	88 (7,2)	18 (1,5)
Grave (3)	10 (0,8)	2 (0,2)
Pire depuis le départ, n	1214	1194
Léger (1)	473 (39,0)	357 (29,9)
Modéré (2)	360 (29,7)	81 (6,8)
Grave (3)	58 (4,8)	9 (0,8)
Sensation de brûlure/picotements		
Final, n	1214	1194
Léger (1)	167 (13,8)	50 (4,2)
Modéré (2)	51 (4,2)	12 (1,0)
Grave (3)	13 (1,1)	1 (0,1)
Pire depuis le départ, n	1214	1194
Léger (1)	432 (35,6)	190 (15,9)
Modéré (2)	250 (20,6)	45 (3,8)
Grave (3)	72 (5,9)	6 (0,5)

N = nombre de sujets

Remarque : Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre de sujets dans chaque catégorie. Le résultat final pour un sujet était le dernier résultat observé pendant la période suivant le départ.

Figure 1 Scores de tolérabilité locale moyens sur le visage par visite, population pour l'analyse de l'innocuité – Étude 18250



Échelle de gravité locale : 0 : aucun; 1 : léger; 2 : modéré; 3 : grave

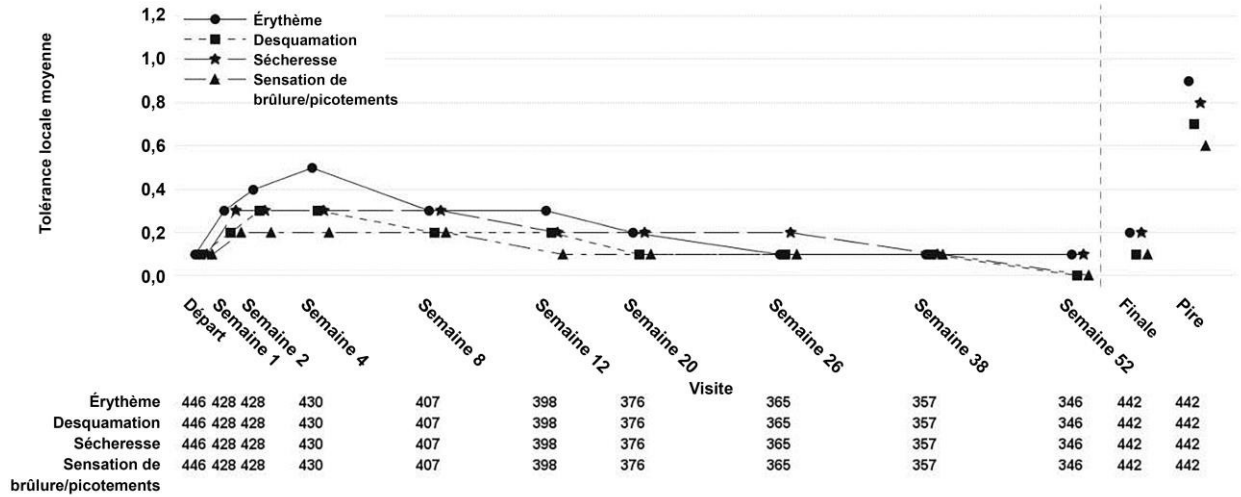
Tableau 3 Résumé des paramètres de tolérabilité locale détériorés depuis le départ sur le tronç (résultat final et pire résultat depuis le départ), population pour l'analyse de l'innocuité – Ensemble de données regroupées 1 (innocuité)

	Crème de trifarotène 50 mcg/g (N = 1208) (%)	Véhicule (crème) (N = 1191) (%)
Érythème		
Final, n	1202	1185
Léger (1)	165 (13,7)	57 (4,8)
Modéré (2)	73 (6,1)	15 (1,3)
Grave (3)	13 (1,1)	0
Pire depuis le départ, n	1202	1185
Léger (1)	318 (26,5)	150 (12,7)
Modéré (2)	227 (18,9)	52 (4,4)
Grave (3)	63 (5,2)	5 (0,4)
Desquamation		
Final, n	1202	1185
Léger (1)	168 (14,0)	47 (4,0)
Modéré (2)	46 (3,8)	4 (0,3)
Grave (3)	4 (0,3)	0
Pire depuis le départ, n	1202	1185
Léger (1)	357 (29,7)	157 (13,2)
Modéré (2)	165 (13,7)	31 (2,6)
Grave (3)	20 (1,7)	1 (0,1)
Sécheresse		
Final, n	1202	1185
Léger (1)	207 (17,2)	73 (6,2)
Modéré (2)	51 (4,2)	7 (0,6)
Grave (3)	3 (0,2)	0
Pire depuis le départ, n	1202	1185
Léger (1)	396 (32,9)	211 (17,8)
Modéré (2)	193 (16,1)	46 (3,9)
Grave (3)	22 (1,8)	1 (0,1)
Sensation de brûlure/picotements		
Final, n	1202	1185
Léger (1)	116 (9,7)	37 (3,1)
Modéré (2)	46 (3,8)	2 (0,2)
Grave (3)	13 (1,1)	1 (0,1)
Pire depuis le départ, n	1202	1185
Léger (1)	314 (26,1)	109 (9,2)
Modéré (2)	131 (10,9)	26 (2,2)
Grave (3)	52 (4,3)	6 (0,5)

N = nombre de sujets

Remarque : Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre de sujets dans chaque catégorie. Le résultat final pour un sujet était le dernier résultat observé pendant la période suivant le départ.

Figure 2 Scores de tolérabilité locale moyens sur le tronc par visite, population pour l'analyse de l'innocuité – Étude 18250



Échelle de gravité locale : 0 : aucun; 1 : léger; 2 : modéré; 3 : grave

Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques

Peau et annexes cutanées : Acné, dermatite allergique, décoloration, peau sèche, érosion, érythème, douleur cutanée, éruption cutanée, irritation et enflure cutanées.

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

Aucun changement cliniquement significatif n'a été observé pendant les études cliniques.

Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance

AKLIEF n'a été commercialisé dans aucune région à ce jour.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le potentiel d'interactions médicament-médicament a été étudié dans 5 études *in vitro* utilisant du matériel biologique humain, dans un modèle pharmacocinétique physiologique et dans une étude clinique menée auprès de sujets sains. Dans l'ensemble, les données des études *in vitro*, cliniques, de modélisation et de simulation ont confirmé l'absence d'interaction médicament-médicament. Ainsi, aucune interaction médicament-médicament cliniquement significative n'est attendue lors de l'utilisation d'AKLIEF chez les sujets atteints d'acné. Par ailleurs, l'absorption du trifarotène par la peau humaine est faible; une interaction avec des médicaments systémiques est donc peu probable.

Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* ont montré que le trifarotène, à des concentrations thérapeutiques, n'inhibe ni n'induit d'enzymes du cytochrome P450 (CYP450).

Des études *in vitro* ont montré que le trifarotène, à des concentrations thérapeutiques, n'inhibait pas les transporteurs d'efflux et d'absorption.

Une étude clinique sur les interactions médicament-médicament a montré que l'application topique d'AKLIEF n'influe pas sur les concentrations circulantes de contraceptifs hormonaux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) administrés par voie orale.

Aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée pour évaluer les effets d'autres médicaments sur les concentrations systémiques de trifarotène. Le métabolisme du trifarotène par le système du cytochrome P450 dépend principalement des isozymes du CYP2C9. Les simulations utilisant le modèle pharmacocinétique physiologique ont prédit une augmentation de l'exposition systémique au trifarotène inférieure à 20 % en présence de fluconazole, un inhibiteur connu du CYP2C9. Cette observation est peu susceptible d'avoir des conséquences cliniques défavorables.

AKLIEF peut potentiellement causer de l'irritation locale. Il est donc possible que l'utilisation concomitante de nettoyants abrasifs, d'agents asséchants puissants ou de produits irritants entraîne un cumul d'effets irritants. Faire preuve d'une grande prudence lors de l'utilisation de préparations contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique avec AKLIEF. Si ces préparations ont été utilisées, on recommande d'attendre que leurs effets se dissipent avant de commencer le traitement par AKLIEF.

Interactions médicament-aliment

Les interactions d'AKLIEF avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-test de laboratoire

Les interactions d'AKLIEF avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-style de vie

Comme pour d'autres rétinoïdes, ne pas utiliser l'électrolyse, les « cires » ou les dépilatoires chimiques sur la peau traitée par AKLIEF.

Les cosmétiques non comédogènes (cosmétiques qui ne causent pas d'acné) peuvent être utilisés ainsi que le maquillage pour les yeux et les lèvres. Les cosmétiques peuvent être appliqués lorsque le produit a séché.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AKLIEF contient du trifarotène qui est un composé de type rétinoïde. Le trifarotène est un dérivé d'acide terphénylique, appartenant à une nouvelle génération de la classe pharmacologique de l'agoniste du récepteur de l'acide rétinoïde γ (RAR γ).

Des études de profils biochimique et pharmacologique ont montré que le trifarotène était un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui sont tous des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. Bien que son mode d'action exact soit inconnu, lors d'études pharmacologiques primaires, le trifarotène a montré une activité relative au RAR élevée et une sélectivité très élevée pour le RAR γ (gamma), le sous-type de récepteur présent dans les kératinocytes et reconnu comme étant le plus pertinent dans le traitement de l'acné comparativement au RAR α et au RAR β .

Pharmacodynamie

Le trifarotène a démontré, dans la souris de type « Rhino-Mouse », une activité comédolytique marquée avec une réduction du nombre de comédons et une augmentation marquée de l'épaisseur de l'épiderme. Dans la souris de type « Rhino-Mouse », le trifarotène a produit le même effet comédolytique que les autres rétinoïdes connus, à une dose environ 10 fois plus faible.

En outre, le trifarotène a également montré des activités anti-inflammatoires et dépigmentantes.

Aucune interaction pharmacodynamique attribuable à la modification du profil pharmacocinétique d'autres médicaments n'est prévue chez les patients traités par AKLIEF (**voir la section Interactions médicament-médicament**).

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude d'évaluation de l'électrocardiogramme menée sur des groupes parallèles randomisés, à double insu, contrôlée par véhicule et contrôle positif chez des sujets sains (N = 58-59/groupe de traitement), du gel topique de trifarotène 100 mcg/g a été appliqué sur une surface corporelle de 6000 cm² à raison d'une dose de 12 g une fois par jour les jours 1 à 13, 12 g deux fois par jour le jour 14 et 12 g une fois par jour le jour 15 dans le but d'obtenir une exposition suprathérapeutique. Aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTcF, la durée du QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé lors de l'évaluation de l'électrocardiogramme au jour 15.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption du trifarotène d'AKLIEF a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques de pharmacocinétique à utilisation maximale menés auprès de 19 adultes et 17 enfants (âgés de 10 à 17 ans)

atteints d'acné (tableau 4). Les sujets ont été traités une fois par jour pendant 30 jours par 2 grammes d'AKLIEF/jour appliqués sur le visage, les épaules, la poitrine et le haut du dos. Après 4 semaines de traitement, sept des dix-neuf (37 %) sujets adultes présentaient une concentration plasmatique de trifarotène quantifiable. La plage de la C_{max} était d'une valeur inférieure à la limite de quantification (< 5 pg/ml) à 10 pg/ml et la SSC_{0-24h} de 75 à 104 pg.h/ml.

Trois des dix-sept (18 %) sujets enfants ont présenté une exposition systémique quantifiable. La plage de la C_{max} était d'une valeur inférieure à la limite de quantification (< 5 pg/ml) à 9 pg/ml et la SSC_{0-24h} était de 89 à 106 pg.h/ml.

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'AKLIEF chez les patients présentant une acné vulgaire au visage et au tronc dans des conditions d'utilisation maximales

Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ^{a,c}	C_{max} (pg/ml)	T_{max} (h)	SSC_{0-24h} (pg.h/ml)
Adultes			
Moyenne ^(b)	-	-	-
N/n	19 (7)	19 (7)	19 (7)
Min-Max	< 5-10	4-4	75-104
Enfants			
Moyenne ^(b)	-	-	-
N/n	17 (3)	17 (3)	17 (3)
Min-Max	< 5-9	4-4	89-106

- a) Les paramètres pharmacocinétiques de la dose unique ne sont pas présentés puisque tous les patients présentaient une concentration plasmatique non quantifiable (< 5 pg/ml).
- b) En raison du nombre élevé de sujets avec des concentrations non quantifiables, les valeurs moyennes n'ont pas pu être calculées avec précision à l'état d'équilibre.
- c) Vu l'absence d'une phase d'élimination distincte, les paramètres pharmacocinétiques dérivés, c.-à-d. $t_{1/2}$, SSC_{0-inf} , clairance, volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}), n'ont pas pu être calculés.

Après une administration topique unique à raison de 4,9 mg/kg chez le rat, la biodisponibilité d'AKLIEF était de 5 % chez les deux sexes. Un effet marqué lié au sexe a été observé alors que des expositions plus élevées ont été constatées chez les femelles de la plupart des espèces testées. Dans l'ensemble, les niveaux d'exposition systémique étaient faibles et similaires chez les mâles et les femelles au cours des études cliniques.

L'état d'équilibre a été atteint chez les adultes et les enfants (âgés de 12 à 18 ans) après 2 semaines d'administration topique; et aucune accumulation de médicament n'est attendue avec une utilisation à long terme.

Dans l'ensemble, les niveaux d'exposition systémique étaient faibles et similaires chez les adultes et les enfants (âgés de 12 à 18 ans).

Distribution : Le trifarotène pénètre dans la peau avec une distribution exponentielle de la couche cornée à l'épiderme et au derme.

Les données *in vitro* indiquent que le trifarotène pénètre dans l'unité pilosébacée.

Une étude *in vitro* a démontré que le trifarotène est lié à plus de 99,9 % aux protéines plasmatiques. Aucune liaison significative du trifarotène aux érythrocytes n'a été observée.

AKLIEF a un grand volume de distribution chez le rat, avec de fortes concentrations mesurées dans le foie, les reins, la glande préputiale, le cortex surrénal et la glande salivaire. Il a été démontré qu'il traversait la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique, bien que la distribution dans ces régions soit relativement faible.

Métabolisme : Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes recombinantes du CYP450 ont montré que le trifarotène est principalement métabolisé par le CYP2C9, le CYP3A4, le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP2B6.

Des études *in vitro* ont montré qu'AKLIEF, à des concentrations thérapeutiques, n'inhibait pas les isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du CYP450 et n'induisait pas le CYP1A2, le 2B6 et le 3A4.

Des études *in vitro* ont montré qu'AKLIEF, à des concentrations thérapeutiques, n'inhibait ni les transporteurs d'absorption MATE, OATP, OAT ou OCT, ni les transporteurs d'efflux BCRP, PgP, BSEP ou MPR.

Élimination : La demi-vie terminale variait de 2 à 9 heures chez les patients recevant une application cutanée une fois par jour d'AKLIEF.

Des études chez l'animal ont montré que l'excrétion du trifarotène semblait se faire principalement par les selles après une administration intraveineuse ou orale.

Populations et conditions particulières : Les études de pharmacocinétique excluaient les sujets présentant un état pathologique risquant d'interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'AKLIEF, en particulier des antécédents de maladie hépatique ou rénale.

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AKLIEF chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 12 ans (**voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

AKLIEF doit être conservé à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger le produit du gel. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il n'existe aucune instruction spéciale de manipulation pour AKLIEF.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

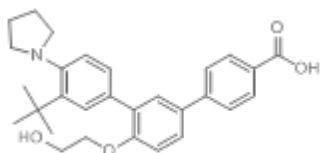
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Trifarotène

Nom chimique : acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxyéthoxy)-4''-(pyrrolidin-1-yl)[1,1',3',1'']terphényl-4-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₃₃NO₄; 459,58



Formule développée :

Description : Poudre de couleur blanche à blanc cassé à légèrement jaune.

Polymorphisme : Les formes I et II sont les seules formes polymorphes obtenues par le procédé de fabrication actuel

Solubilités et dose/volume de solubilité dans la plage de pH physiologique (de 1,2 à 6,8) :

Les formes I et II sont :

- Légèrement solubles dans l'acétone, l'éthanol et le toluène
- Très légèrement solubles dans l'isopropanol
- Pratiquement insolubles dans l'eau à 20 °C
- Pratiquement insolubles dans l'acide chlorhydrique 0,1 M, un tampon de pH 3, un tampon acétate de pH 4,6, un tampon de pH 7, l'eau purifiée et l'eau de phosphate de pH 12, à 37 °C

pKa :

pKa₁ = 5,69 (± 0,31)

pKa₂ = 4,55 (± 0,21)

ESSAIS CLINIQUES

Conception de l'étude et caractéristiques des sujets

AKLIEF appliqué une fois par jour le soir a été évalué pendant 12 semaines dans le cadre de deux essais randomisés, multicentriques, à groupes parallèles, à double insu, avec véhicule et de conception identique. Les essais ont été menés sur un total de 2420 patients âgés de 9 ans et plus et présentant une acné vulgaire modérée du visage et du tronc.

Principaux critères d'inclusion

Sujets masculins ou féminins âgés de 9 ans ou plus lors de la sélection. Les sujets devaient présenter une acné vulgaire modérée sur le visage avec un score de gravité de l'évaluation globale de l'investigateur (EGI) de 3 (modéré) et au moins 20 lésions inflammatoires et 25 lésions non inflammatoires sur le visage lors de la sélection et au départ. Les sujets devaient également présenter une acné vulgaire modérée sur le tronc avec un score de gravité de 3 (modéré) à l'évaluation globale du médecin (EGM) lors de la sélection et au départ et au moins 20 lésions inflammatoires et 20 lésions non inflammatoires, mais pas plus de 100 lésions non inflammatoires sur la partie du tronc (épaules, haut du dos et thorax) accessible pour l'autoapplication du médicament à l'étude. Les critères relatifs à l'acné modérée du tronc étaient facultatifs pour les sujets âgés de 9 à 11 ans.

Principaux critères d'exclusion

Les sujets étaient exclus s'ils présentaient des formes d'acné graves (p. ex. acné conglobata, acné fulminans) ou des formes d'acné secondaires (chloracné, acné induite par un médicament, etc.) et s'ils avaient plus d'un nodule sur le visage ou le tronc, ou des kystes d'acné sur le visage ou le tronc lors de la sélection et au départ.

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients lors des essais cliniques sur AKLIEF™ pour le traitement de l'acné vulgaire

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
RD.03.SPR.18251	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, avec véhicule		1208		
		Trifarotène 50 mcg/g	612	19,6 ans	305 femmes 307 hommes
		Véhicule (crème)	596	19,3 ans	324 femmes 272 hommes
RD.03.SPR.18252	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à		1212		
		Trifarotène 50 mcg/g	602	19,6 ans	357 femmes 245 hommes

	groupes parallèles, avec véhicule	Véhicule (crème)	610	19,9 ans	338 femmes 272 hommes
--	-----------------------------------	------------------	-----	----------	--------------------------

Dans l'ensemble, 87 % des sujets étaient de race blanche et 55 % de sexe féminin. Trente-quatre (1,4 %) sujets étaient âgés de 9 à 11 ans, 1128 (47 %), de 12 à 17 ans et 1258 (52 %) de 18 ans et plus.

Tous les patients présentaient une acné vulgaire modérée sur le visage et 99 % sur le tronc. Au départ, les sujets présentaient entre 7 et 200 (moyenne de 36) lésions inflammatoires sur le visage et entre 0 et 220 (moyenne de 38) lésions inflammatoires sur le tronc. De plus, les sujets présentaient de 21 à 305 (moyenne de 52) lésions non inflammatoires sur le visage et de 0 à 260 (moyenne de 46) lésions non inflammatoires sur le tronc.

La gravité de l'acné a été évaluée à l'aide des échelles en 5 points de l'évaluation globale de l'investigateur (EGI) pour le visage et de l'évaluation globale du médecin (EGM) pour le tronc, où l'acné vulgaire modérée était définie par un score de 3 (modéré) (voir le [tableau 6](#)).

Tableau 6 Échelles de l'évaluation globale de l'investigateur et de l'évaluation globale du médecin

0	Absence de lésions	Absence de lésions (inflammatoires ou non inflammatoires)
1	Quasi-absence de lésions	Quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
2	Légère	Facilement reconnaissable; moins de la moitié de la surface est touchée. Quelques comédons et quelques papules et pustules.
3	Modérée	Plus de la moitié de la surface est touchée. Nombreux comédons, papules et pustules. Présence possible d'un nodule.
4	Grave	Toute la surface est touchée. Peau couverte de comédons, de nombreuses papules et pustules. Présence possible de quelques nodules.

Les critères d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais pivots ont été définis comme le taux de réussite basé sur les résultats de l'EGI et de l'EGM (pourcentage de sujets ayant obtenu un score « absence de lésions » ou « quasi-absence de lésions » et avec au moins un changement de 2 degrés par rapport au départ) et une variation absolue et en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires entre le départ et la semaine 12.

Résultats des études

Les taux de réussite selon l'EGI et l'EGM, la moyenne absolue et la réduction en pourcentage du nombre de lésions acnéiques entre le départ et la semaine 12 du traitement sont présentés dans le [tableau 7](#) (visage) et le [tableau 8](#) (tronc).

Tableau 7 Amélioration de l'acné du visage selon l'évaluation globale de l'investigateur et la variation du nombre de lésions à la semaine 12 (ITT, IM)

Critères d'évaluation primaires de l'efficacité	RD.03.SPR.18251		RD.03.SPR.18252	
	Crème AKLIEF	Véhicule (crème)	Crème AKLIEF	Véhicule (crème)
	(N = 612)	(N = 596)	N = 602	N = 610
EGI, n (%) Taux de réussite (amélioration d'au moins 2 degrés et score EGI de 0 [absence de lésions] ou de 1 [quasi-absence de lésions], %)	29,4 %	19,5 %	42,3 %	25,7 %
Différence par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	9,8 (4,8; 14,8)	-	16,6 (11,3; 22,0)	-
Lésions inflammatoires				
Variation absolue moyenne par rapport au départ				
Moyenne des MC (É.-T.)	-19,0 (0,50)	15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Différence de la moyenne des MC par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	-3,6 (-4,9; -2,2)	-	-5,6 (-6,9; -4,3)	-
Lésions non inflammatoires				
Variation absolue moyenne par rapport au départ				
Moyenne des MC (É.-T.)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Différence de la moyenne des MC par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	-7,1 (9,4; -4,8)	-	-8,5 (-10,3; -6,6)	-

IM = imputation multiple; ITT = intention de traiter

a) $p < 0,001$ p/r au véhicule

Pour l'étude 18251, le début d'action selon l'EGI a été observé dès la semaine 4, et pour l'étude 18252 à la semaine 8.

Tableau 8 Amélioration de l'acné du tronc selon l'évaluation globale du médecin et variation du nombre de lésions à la semaine 12 (ITT, IM)

Critères d'évaluation secondaires	RD.03.SPR.18251		RD.03.SPR.182522	
	Crème AKLIEF (N = 600)	Véhicule (crème) (N = 585)	Crème AKLIEF N = 598	Véhicule (crème) N = 609
EGM Taux de réussite (amélioration d'au moins 2 degrés et score EGI de 0 [absence de lésions] ou de 1 [quasi-absence de lésions], %)	35,7	25,0	42,6	29,9
Différence par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	10,7 (5,4; 16,1)	-	12,7 (7,2; 18,2)	-
Lésions inflammatoires Variation absolue moyenne par rapport au départ				
Moyenne des MC (É.-T.)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Différence de la moyenne des MC par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	-2,5 (-4,0; -1,1)	-	-5,7 (-7,2; -4,2)	-
Lésions non inflammatoires Variation absolue moyenne par rapport au départ				
Moyenne des MC (É.-T.)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Différence de la moyenne des MC par rapport au véhicule (IC à 95 %) ^a	-4,1 (-6,6; -1,7)	-	-5,0 (-6,8; -3,3)	-

IM = imputation multiple; ITT = intention de traiter

a) $p < 0,001$ p/r au véhicule

Pour les études 18251 et 18252, le début d'action selon l'EGM a été observé à la semaine 8.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des irritations cutanées liées au traitement ont été observées chez toutes les espèces, quelle que soit la voie d'administration et, sur le plan clinique, elles se présentaient principalement sous forme d'érythème et de desquamation. Au microscope, ces résultats consistaient en une hyperplasie épidermique, une acanthose/parakératose avec ou sans spongiose et une exocytose. Dans les cas les plus extrêmes, des érosions cutanées et/ou des ulcères ont également été observés. Ces résultats ont été observés à toutes les concentrations administrées par voie cutanée (crème de 0,001 % à 0,01 %), et l'incidence et la gravité de ces observations ont augmenté avec la dose. Dans l'étude de toxicité dermique chez le porc miniature, les scores maximaux d'irritation ont été atteints 3 à 5 semaines après le début du traitement, puis les réactions d'irritation se sont stabilisées, sont disparues ou leur intensité a diminué.

Les effets systémiques de l'administration de trifarotène incluaient ceux du syndrome de l'hypervitaminose A : légère diminution de la masse érythrocytaire, avec réticulocytose compensatoire, augmentation du nombre de globules blancs, légère augmentation du cholestérol et des triglycérides, diminution de l'albumine et augmentation de l'activité des globulines, avec une réduction des ratios A/G. Cela était associé à une érythropoïèse extramédullaire accrue et/ou à une granulocytopoïèse accrue. Ces modifications ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Une désorganisation de la plaque de croissance épiphysaire (fémur/sternum) et une ossification du cartilage épiphysaire et/ou une augmentation de l'activité ostéoclastique et une hyperplasie/hyperkératose/des ulcères de l'estomac antérieur ont été observées uniquement chez les rongeurs (souris et rats). Sur la base de ces observations, la dose sans effet nocif observé (DSENO) du trifarotène, lorsqu'elle était administrée par voie cutanée à des souris pendant 91 jours, était de 0,1 mg/kg/jour (crème à 0,005 %) et de 25 mcg/kg/jour chez les porcs miniatures, avec une administration par voie cutanée pendant 9 mois. Chez le rat, la DSENO du trifarotène administré par voie orale pendant 26 semaines était de 0,5 et 0,2 mg/kg/jour, chez le rat mâle et le rat femelle, respectivement. Chez le chien, la DSENO n'a pas été établie et la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) a été estimée à 0,02 mg/kg/jour, en raison de la dégénérescence des cellules germinales et de l'hypospermie observées à toutes les doses.

Chez la souris, les marges d'exposition relative et d'innocuité basées sur l'exposition systémique (SSC) allaient de 402 à 474 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, et chez le rat, les marges d'innocuité allaient de 612 fois (chez les mâles) et de 1913 fois (chez les femelles) la dose maximale recommandée chez l'humain. Chez le chien, les marges d'innocuité étaient de 119 fois (chez les mâles) et de 1596 fois (chez les femelles) la dose maximale recommandée chez l'humain. Chez le porc miniature, l'exposition systémique au trifarotène était minimale et les marges d'innocuité en fonction de la surface corporelle étaient de 11,1 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Le trifarotène s'est avéré être un irritant pour les yeux, et les résultats des études sur la sensibilisation cutanée et la photosensibilisation ont indiqué que le trifarotène peut induire une sensibilisation cutanée et/ou une photoallergie chez les personnes sensibles.

Cancérogénicité

Des études de deux (2) ans sur le trifarotène ont été menées chez la souris à des doses topiques de 0,01 (0,0005 %), 0,02 (0,001 %), 0,05 (0,0025 %) et 0,1 (0,005 %) mg/kg/jour, et chez le rat à des doses orales de 0,1, 0,3 et 0,75 mg/kg/jour pour les mâles et 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/jour pour les femelles.

Dans une étude sur la souris, en raison de la gravité de l'irritation cutanée, il a fallu suspendre l'administration des crèmes à 0,0025 % et à 0,005 %.

Les résultats prénéoplasiques et néoplasiques chez les deux espèces et les deux sexes, dans les groupes placebo de contrôle et les groupes de test correspondaient à l'incidence de référence pour les tumeurs chez les souris et/ou les rats vieillissants de ces souches, et leur distribution était similaire dans les groupes. La dose sans effet néoplasique observé du trifarotène chez les souris et les rats était de 0,02 mg/kg/jour chez les souris, et de 0,75 et 0,2 mg/kg/jour chez les rats mâles et femelles, respectivement. Les marges d'innocuité calculées sur la base d'une exposition systémique étaient de 83 à 101 fois (chez les souris mâles et femelles), et de 508 fois chez les rats mâles et de 1673 fois chez les rats femelles la dose maximale recommandée chez l'humain.

Génotoxicité

Dans une série de tests *in vivo* et *in vitro* avec des cultures bactériennes et cellulaires, avec et sans activation métabolique, ainsi qu'avec et sans irradiation UV, le trifarotène n'a démontré aucune activité mutagène ou génotoxique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, aucun effet indésirable sur la fertilité parentale ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé à des niveaux d'exposition d'environ 1788 et 1760 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration orale de trifarotène chez le rat était clairement tératogène avec une exposition systémique (SSC) de 4157 fois supérieure à celle observée chez l'humain. En raison d'une incidence élevée d'anomalies squelettiques (variations) dans les groupes traités aux doses de 0,03 et 0,1 mg/kg/jour, ce qui est généralement le signe de malformations à des doses plus élevées, la DMENO de la toxicité pour le développement chez le rat est estimée à 0,03 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique (SSC) de 505 fois supérieure à celle de l'homme, ou à un facteur d'innocuité d'environ 51 fois la dose maximale recommandée chez l'humain. La dose sans effet néoplasique observé pour la toxicité sur le développement n'a pas été établie chez le rat.

Chez le lapin, le trifarotène a induit des malformations fœtales (en particulier des malformations squelettiques) à toutes les doses testées, allant de 0,5 à 50 mg/kg/jour, et les effets étaient liés à la dose. La dose sans effet tératogène observé n'a pas été établie, et l'exposition systémique (SSC) pour la dose sans effet néoplasique observé était inférieure à 61,5-100 fois celle observée chez l'humain.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, le transfert du trifarotène par le lait chez les nouveau-nés a été confirmé.

Toxicité juvénile

Aucune étude de toxicité juvénile adéquate n'a été réalisée.

VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAKLIEF™ **(Crème topique de trifarotène 50 mcg/g)**

Lisez ceci attentivement avant de commencer à utiliser **AKLIEF** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements concernant **AKLIEF**.

À quelle utilisation AKLIEF est-il destiné?

- AKLIEF est utilisé pour traiter l'acné vulgaire du visage et du tronc (haut, milieu et bas du dos, épaules et poitrine) chez les patients âgés de 12 ans et plus. L'acné vulgaire est une affection cutanée causée par des follicules pileux qui deviennent obstrués et enflammés. Cela entraîne l'apparition de boutons, de points noirs ou de points blancs sur la peau.

Quel est le mode d'action d'AKLIEF?

AKLIEF contient du trifarotène, qui appartient à un groupe de médicaments appelés rétinoïdes. AKLIEF fonctionne en débloquent les follicules pileux obstrués et en empêchant la formation de bouchons. Votre acné devrait s'améliorer en 4 à 8 semaines et l'amélioration devrait s'accroître pendant que vous continuez d'utiliser AKLIEF.

Quels sont les ingrédients d'AKLIEF?

Ingrédient médicamenteux : Trifarotène 0,005 % p/p (50 mcg/g)

Ingrédients non médicamenteux : Allantoïne, copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium avec isohexadécane, polysorbate 80 et oléate de sorbitane, cyclométhicone 5, éthanol (96 %), phénoxyéthanol, propylène glycol, eau purifiée et triglycérides à chaîne moyenne.

AKLIEF est offert sous les formes posologiques suivantes :

AKLIEF est offert en tube de 2 g (échantillon) et en pompe de 75 g.

N'utilisez pas AKLIEF si :

- Vous êtes atteint d'une affection cutanée telle que l'eczéma ou la dermatite séborrhéique.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous ne devez utiliser AKLIEF qu'après avoir consulté votre médecin à propos des méthodes contraceptives efficaces.
- Vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux d'AKLIEF ou à tout autre ingrédient du produit (voir « **Quels sont les ingrédients d'AKLIEF** »).

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant d'utiliser AKLIEF. Parlez des affections ou des problèmes de santé que vous présentez, notamment si :

- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. Le produit ne doit pas être appliqué sur la poitrine, afin d'éviter tout contact avec l'enfant.
- Vous avez l'intention de vous exposer au soleil. Lors de l'utilisation d'AKLIEF, il faut éviter l'exposition à la lumière du soleil, notamment les lampes solaires. En cas d'exposition au soleil, il faut utiliser un écran solaire efficace (FPS 15 ou supérieur) et des vêtements de protection sur les zones traitées.
- Vous avez d'autres problèmes de peau, notamment des coupures, des éraflures, de l'eczéma ou un coup de soleil. Vous devez éviter d'appliquer le produit sur les coupures, les éraflures, l'eczéma et les coups de soleil. En cas de coup de soleil, laissez la peau guérir avant d'utiliser AKLIEF.
- Vous utilisez d'autres médicaments antiacnéiques. Vous ne devez pas utiliser AKLIEF avec d'autres médicaments contre l'acné à moins que votre médecin ne vous le prescrive.

Autres mises en garde importantes :

Soins de la peau :

- Évitez l'électrolyse, l'épilation à la cire et l'utilisation de dépilatoires chimiques sur la peau traitée par AKLIEF. Cela pourrait augmenter votre sensibilité cutanée.
- Évitez les produits pour la peau susceptibles de dessécher ou d'irriter votre peau, tels que les savons et nettoyants puissants, les astringents, les cosmétiques ayant un effet desséchant sur la peau et les produits contenant beaucoup d'alcool, d'épices ou de lime.
- Utilisez des cosmétiques non comédogènes. Les cosmétiques colorés comme les fards à joues et les poudres sont acceptables; toutefois, les cosmétiques de maquillage doivent être faits uniquement à base d'eau. Les cosmétiques doivent être éliminés du visage par un nettoyage en profondeur avant l'application d'AKLIEF.

Les conditions climatiques extrêmes, telles que le vent ou le froid, peuvent être irritantes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, ou si vous avez recours à de la médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AKLIEF :

- L'utilisation d'AKLIEF avec des médicaments topiques contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique peut provoquer une irritation de la peau. Demandez à votre médecin si vous devez arrêter les autres antiacnéiques OU changer l'heure à laquelle vous les appliquez.

Comment utiliser AKLIEF :

- Utilisez AKLIEF exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- AKLIEF est destiné uniquement à un usage topique (sur la peau). N'utilisez pas AKLIEF sur la bouche, les yeux, les lèvres, les sillons du nez, le vagin ou à l'intérieur de ces régions, ni sur la région axillaire (les aisselles) et le cou. Si le produit pénètre dans l'œil, laver immédiatement avec de l'eau tiède.
- Vous pouvez utiliser un hydratant avant et après l'application d'AKLIEF, au besoin. Assurez-vous de laisser la peau sécher avant d'appliquer AKLIEF.

Dose habituelle (adultes et patients âgés de 12 ans et plus) :

Appliquez une petite quantité de la crème AKLIEF pour former une fine couche sur les régions touchées du tronc et/ou du visage une fois par jour, le soir, sur une peau propre et sèche.

Lavez-vous les mains avant et après l'application de la crème.

AKLIEF est offert dans une pompe.

- Appuyez une fois sur la pompe pour distribuer une petite quantité de crème et étendez une fine couche de crème sur le visage (front, joues, nez et menton).
- Deux actionnements de la pompe devraient suffire pour appliquer une fine couche sur le tronc supérieur (c'est-à-dire la partie accessible du haut du dos, les épaules et la poitrine). Un actionnement de pompe supplémentaire peut être utilisé en cas d'acné sur le milieu et le bas du dos.

Appliquez une mince couche pour couvrir entièrement la région touchée. N'utilisez pas une plus grande quantité que nécessaire pour couvrir la zone de traitement. Utiliser une trop grande quantité d'AKLIEF ou l'utiliser plus d'une fois par jour peut augmenter les risques d'irritation cutanée.

Surdosage :

Si vous croyez avoir utilisé trop d'AKLIEF, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose unique, continuer l'application comme d'habitude le soir suivant, en utilisant la quantité habituelle. Ne dépassez pas la quantité recommandée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AKLIEF?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles d'AKLIEF. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés dans le présent document, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires :

- Rougeurs, peau sèche, démangeaisons, desquamation, sensations de brûlure, picotements et perte de pigments de la peau

Les effets secondaires ci-dessus sont dus à l'ajustement de votre peau à l'action d'AKLIEF qui débouche les pores obstrués. Si vous êtes atteint de symptômes ou d'effets secondaires gênants non mentionnés dans le présent document, ou si certains effets secondaires s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Votre médecin peut recommander d'utiliser un hydratant avant ou après l'application, de changer votre dose ou de réduire la fréquence d'application du médicament.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur le signalement des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé, si vous avez besoin d'information concernant la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez AKLIEF à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protégez le produit du gel.
Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur AKLIEF :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous pouvez vous procurer ce document, ainsi que la monographie de produit complète, qui ont été préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.galderma.ca ou en vous adressant au commanditaire, Galderma Canada Inc.

Pour toute question ou préoccupation : 1 800 467-2081.

Le présent dépliant a été préparé par Galderma Canada Inc.
Dernière révision : 25 novembre 2019