

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTACTUO^{MC}

Gel topique d'adapalène et de peroxyde de benzoyle, 0,1 %/2,5 % p/p

Traitement antiacnéique

GALDERMA CANADA INC.
105 Commerce Valley Dr. W., Suite 300
Thornhill (Ontario) L3T 7W3

Date de préparation :
18 mars 2011

N° de contrôle : 131983

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
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
MICROBIOLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

Pr **TACTUO**^{MC}

Gel topique
(adapalène et peroxyde de benzoyle, 0,1 %/2,5 % p/p)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Gel, adapalène 0,1 % / peroxyde de benzoyle 2,5 %	Aucun <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le gel topique TACTUO (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) est indiqué pour :

- Le traitement de l'acné vulgaire, caractérisée par des comédons, des papules/pustules inflammatoires, avec ou sans nodules occasionnels, chez les patients à partir de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TACTUO chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TACTUO chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à l'adapalène, au peroxyde de benzoyle, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Voir la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie de produit pour une liste complète.
- Patients atteints d'eczéma ou de dermatite séborrhéique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Destiné à l'usage externe seulement. Ne pas utiliser dans les yeux.

Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres, les angles du nez et les muqueuses, les écorchures et les plaies ouvertes. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau.

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 avec d'autres médicaments). Éviter d'utiliser simultanément d'autres produits topiques potentiellement irritants (savons et nettoyants médicamenteux ou abrasifs, savons et cosmétiques fortement asséchants et produits contenant une forte concentration d'alcool, d'astringents, d'épices ou de citron vert).

Ne pas appliquer le médicament sur les coupures, les écorchures, les zones eczémateuses ou les coups de soleil. Comme pour d'autres rétinoïdes, ne pas utiliser l'électrolyse, les « cires » ou les dépilatoires chimiques sur la peau traitée avec TACTUO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec le style de vie).

TACTUO peut blanchir les cheveux et les tissus de couleur. Faire attention en appliquant le produit près des cheveux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec le style de vie).

Recommander aux patients d'utiliser des cosmétiques non comédogènes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec le style de vie).

Certains signes et symptômes cutanés, comme l'érythème, la sécheresse, la desquamation, les sensations de brûlure ou les démangeaisons, accompagnent l'application topique des rétinoïdes et peuvent aussi se produire avec le gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyle). Ces effets reliés au traitement, qui surviennent habituellement pendant les quatre premières semaines du traitement, sont généralement d'intensité légère à modérée et s'atténuent dans la plupart des cas lorsque la peau s'adapte à l'utilisation continue. Selon l'intensité des effets secondaires, on peut recommander au patient d'utiliser un produit hydratant, de réduire la fréquence d'utilisation du médicament ou d'interrompre momentanément le médicament jusqu'à ce que les symptômes aient disparu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tous les rétinoïdes, il faut éviter l'exposition excessive aux rayons du 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. Les intempéries, comme le vent ou le froid, peuvent aussi être irritantes pour les patients traités avec l'adapalène.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes : *On déconseille l'utilisation de l'association topique d'adapalène et de peroxyde de benzoyle par les femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer devraient suivre les conseils sur la contraception d'un professionnel de la santé avant d'utiliser l'association topique d'adapalène et de peroxyde de benzoyle.*

Il n'y a eu aucune étude bien contrôlée des femmes enceintes traitées avec TACTUO. Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal recevant le gel d'association ou le peroxyde de benzoyle. Toutefois, de telles études ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. TACTUO ne devrait donc pas être utilisé par les femmes enceintes.

On a signalé de rares cas d'anomalies congénitales chez des enfants de femmes exposées à des rétinoïdes topiques pendant la grossesse. Il n'existe cependant aucune étude prospective bien contrôlée de l'utilisation des rétinoïdes topiques, notamment l'adapalène, chez les femmes enceintes. Une étude rétrospective des femmes exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de la grossesse n'a décelé aucune augmentation d'incidence des malformations congénitales.

On a démontré que l'adapalène administré par voie orale à doses ≥ 25 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] (d'après des comparaisons en mg/m²) pour le rat et 65 fois la DMRH pour le lapin) était tératogène. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat à des doses orales ne dépassant pas 5,0 mg/kg/jour d'adapalène (7,6 fois la DMRH). On a évalué des études de tératologie cutanée menées chez le rat et le lapin à doses de 0,6 (0,03 %), 2,0 (0,1 %) et 6,0 (0,3 %) mg/kg/jour (17 fois la DMRH pour le rat ou 32 fois la DMRH pour le lapin). À la dose de 2,0 mg/kg/jour (gel d'adapalène 0,1 %), on n'a observé aucun événement indésirable chez le lapin et on n'a noté qu'une augmentation marginale de l'incidence de côtes lombaires supplémentaires chez le rat. Par contre, à la dose de 6,0 mg/kg/jour (gel d'adapalène à 0,3 %), on a noté d'autres anomalies du squelette dans les deux espèces, en plus de l'augmentation du nombre des côtes chez les fœtus de rat et de lapin (voir TOXICOLOGIE). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'adapalène ou le peroxyde de benzoyle passent dans le lait maternel humain après l'utilisation de TACTUO. Selon des études pharmacologiques chez l'animal, il semble que l'adapalène passe dans le lait maternel à une concentration inférieure à la concentration plasmatique. Un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain. Il faut donc faire preuve de prudence quand le gel topique TACTUO est administré à une femme qui allaite. Si le gel est appliqué sur la poitrine, le nouveau-né risque d'en avoir sur le visage et de l'ingérer.

Pédiatrie (de 12 à 16 ans) : L'utilisation du produit chez les enfants de 12 à 16 ans ne s'accompagne d'aucun risque spécifique ni ne requiert aucune surveillance particulière. L'innocuité et l'efficacité de TACTUO chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TACTUO chez les personnes âgées de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables associés habituellement à l'utilisation de TACTUO comprennent des réactions légères à modérées au site d'application, par exemple une irritation cutanée caractérisée par une desquamation, de la sécheresse, un érythème, des sensations de brûlure et de piquûre. Ces réactions surviennent en général au début du traitement et tendent à s'atténuer avec le temps

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les réactions indésirables locales durant la période du traitement étaient plus prononcées avec TACTUO qu'avec l'adapalène ou le peroxyde de benzoyle, utilisés seuls.

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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Durant les essais cliniques, 1401 sujets ont été exposés au gel topique TACTUO. Au total, 1036 patients de 12 ans ou plus, présentant de l'acné vulgaire, ont été traités une fois par jour pendant 12 semaines à 12 mois. Lors de deux études de 12 semaines, des événements indésirables reliés au médicament ont été notés chez 1 % au moins des 564 patients traités avec le gel topique TACTUO. Les observations sont ventilées dans le tableau 1, ci-dessous.

Tableau 1 – Événements indésirables reliés au médicament signalés lors des essais cliniques par 1 % au moins des patients (12 semaines)

Classe par système et organe / terme privilégié ^b	Gel TACTUO (n = 564) n (%)	Gel d'adapalène 0,1 % (n = 568) n (%)	Gel de POB 2,5 % (n = 564) n (%)	Gel d'excipient (n = 489) n (%)
Nombre total d'EI	104	87	40	23
Nombre total (%) de sujets avec EI^c	81 (14,4)	70 (12,3)	29 (5,1)	21 (4,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Sécheresse de la peau	36 (6,9)	33 (5,8)	11 (2,0)	10 (2,0)
Dermatite de contact	16 (2,8)	14 (2,5)	1 (0,2)	1 (0,2)
Irritation cutanée	6 (1,1)	1 (0,2)	3 (0,5)	0
Prurit	4 (0,7)	4 (0,7)	10 (1,8)	4 (0,8)
Troubles généraux et affections au site d'administration				
Brûlure au site d'application	13 (2,3)	3 (0,5)	2 (0,4)	2 (0,4)
Irritation au site d'application	8 (1,4)	6 (1,1)	2 (0,4)	1 (0,2)

^a Les événements indésirables reliés au médicament excluent les événements indésirables locaux connus (tolérance locale) des rétinoïdes.

^b Les mentions multiples d'un terme privilégié par un sujet n'étaient comptées qu'une fois par terme privilégié.

^c Un sujet n'est compté qu'une fois même s'il a signalé un EI plus d'une fois au cours de l'étude.

Des estimations de tolérance locale étaient faites lors de chaque visite des études, par évaluation de l'érythème, de la desquamation, de la sécheresse et des sensations de brûlure et de piqure. L'analyse de la période de 12 semaines a montré que, chez les patients signalant des événements indésirables, les scores de tolérance locale atteignaient un maximum à la semaine 1 du traitement et diminuaient par la suite. La plupart des signes de tolérance locale pour le gel topique TACTUO étaient d'intensité légère à modérée.

Tableau 2 – Scores maximums d'intensité de tolérance locale, pires que ceux obtenus à la base, population d'étude de l'innocuité, lors des essais cliniques

	Gel d'adapalène/ peroxyde de benzoylé N ^a = 553 n ^b (%)	Gel d'adapalène N ^a = 562 n ^b (%)	Gel de peroxyde de benzoylé N ^a = 557 n ^b (%)	Gel d'excipient N ^a = 481 n ^b (%)
Érythème	225 (40,7 %)	174 (31,0 %)	104 (18,7 %)	97 (20,2 %)
1 = léger	148 (26,8)	121 (21,5)	73 (13,1)	72 (15,0)
2 = modéré	72 (13,0)	51 (9,1)	30 (5,4)	24 (5,0)
3 = intense	5 (0,9)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Desquamation	253 (45,7)	211 (37,5)	100 (18,0)	88 (18,3)
1 = légère	192 (34,7)	175 (31,1)	89 (16,0)	84 (17,5)
2 = modérée	58 (10,5)	35 (6,2)	11 (2,0)	4 (0,8)
3 = intense	3 (0,5)	1 (0,2)	0	0
Sécheresse	302 (54,6)	244 (43,3)	135 (24,2)	87 (18,1)
1 = légère	224 (40,5)	202 (35,9)	121 (21,7)	80 (16,6)
2 = modérée	74 (13,4)	39 (6,9)	14 (2,5)	7 (1,5)
3 = intense	4 (0,7)	3 (0,5)	0	0
Piqûre/brûlure	328 (59,3)	178 (31,6)	79 (14,2)	53 (11,1)
1 = légère	225 (40,7)	139 (24,7)	72 (12,9)	45 (9,4)
2 = modérée	84 (15,2)	31 (5,5)	5 (0,9)	8 (1,7)
3 = intense	19 (3,4)	8 (1,4)	2 (0,4)	0

^a N = Nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données.

^b n = Nombre de sujets pour lesquels les données étaient pires qu'à la base.

À la fin de la période de traitement (12 semaines), le taux d'événements indésirables locaux avec le gel topique TACTUO est comparable à celui correspondant au gel d'adapalène 0,1 % en ce qui concerne les signes d'érythème, de desquamation et de sécheresse; par contre, les sensations de piqûres induites sont légèrement plus fréquentes (voir tableau 3).

Tableau 3 – Comparaison des tolérances locales à la fin de la période de traitement (dernier score observé pire que la base) : données groupées de deux essais cliniques

Score final ^a	Gel TACTUO	Gel d'adapalène 0,1 %	Gel de peroxyde de benzoylé 2,5 %	Gel d'excipient
N ^b	553	562	557	481
Érythème ^c	60 (10,8 %)	56 (10,0 %)	27 (4,8 %)	39 (8,1 %)
Desquamation ^c	55 (9,9 %)	54 (9,6 %)	34 (6,1 %)	30 (6,2 %)
Sécheresse ^c	65 (11,8 %)	65 (11,6 %)	32 (5,7 %)	28 (5,8 %)
Piqûres/brûlures ^c	51 (9,2 %)	33 (5,9 %)	20 (3,6 %)	17 (3,5 %)

^a Dernier score observé durant la période post-base et pire que la base.

^b N = Nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données à la base, avec une observation au moins par la suite.

^c Combinaison de « léger », « modéré » et « intense ».

Au cours de l'étude de longue durée (12 mois), on n'a noté aucun événement inattendu ni aucun nouveau signe relatif à l'innocuité du traitement. Au total, 147 sujets (32,5 %) ont signalé des événements indésirables reliés au traitement, qui se sont produits, pour la plupart, au cours des trois premiers mois du traitement (voir tableau 4).

Tableau 4 – Événements indésirables reliés au médicament^a signalés lors de l’essai clinique de longue durée par 1 % au moins des patients (12 mois)

Classe par système et organe / terme privilégié ^b	De la base au mois 3 (n = 452)	Du mois 3 au mois 6 (n = 397)	Du mois 6 au mois 9 (n = 366)	Du mois 9 à l’année 1 (n = 334)	Total (n = 452)
Nombre total d’EI	233	18	15	9	276
Nombre total (%) de sujets avec EI^c	127 (28,1 %)	16 (4,0 %)	11 (3,0 %)	5 (1,5 %)	147 (32,5 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	94 (20,8)	8 (2,0)	8 (2,2)	4 (1,2)	110 (24,3)
Sécheresse de la peau	69 (15,3)	5 (1,3)	6 (1,6)	3 (0,9)	78 (17,3)
Érythème	21 (4,6)	0	2 (0,5)	1 (0,3)	24 (5,3)
Desquamation cutanée	21 (4,6)	0	1 (0,3)	0	22 (4,9)
Sensations cutanées désagréables	5 (1,1)	0	0	0	5 (1,1)
Troubles généraux et affections au site d’administration	59 (13,1)	4 (1,0)	4 (1,1)	2 (0,6)	68 (15,0)
Brûlure au site d’application	54 (11,9)	3 (0,8)	4 (1,1)	1 (0,3)	61 (13,5)
Irritation au site d’application	16 (3,5)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	18 (4,0)
Blessure, empoisonnement et complications d’intervention	5 (1,1)	4 (1,0)	0	0	9 (2,0)
Coup de soleil	5 (1,1)	4 (1,0)	0	0	9 (2,0)

^a Événements indésirables reliés au médicament excluant les événements indésirables locaux connus (tolérance locale) des rétinoïdes.

^b Les mentions multiples d’un terme privilégié par un sujet n’ont été comptées qu’une fois par terme privilégié.

^c Un sujet n’est compté qu’une fois, même s’il a signalé un EI plus d’une fois au cours de l’étude. Un sujet peut être compté dans plus d’une période en raison d’événements indésirables multiples.

Les événements indésirables dont la date de début est incomplète ou dont la date de début précède la première application sont inclus uniquement dans la colonne « Total ».

Effets indésirables moins courants observés durant les essais cliniques (< 1 %)

Les événements suivants, moins courants, ont été identifiés comme reliés (peut-être, probablement, sûrement) au traitement avec TACTUO, en tenant compte de tous les patients participant aux essais cliniques sur l’acné vulgaire :

Troubles sanguins et lymphatiques : Adénopathie.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration : Fièvre, xérosis, prurit au site d’application.

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements, diarrhée.

Troubles du système nerveux : Étourdissements, céphalées.

Troubles oculaires : Œdème des paupières, écoulement oculaire.

Troubles cutanés : Œdème facial, accentuation de l’acné, dermatite, dermatite de contact, dermatite exfoliative, douleur cutanée, desquamation, urticaire, gonflement du visage, hypopigmentation de la peau, acné kystique, acné, sensation de brûlure cutanée, réaction de photosensibilité.

Anomalies hématologiques et biologiques

On n'a noté aucune anomalie notable dans les valeurs au cours des études cliniques de courte durée ni au cours de l'étude d'innocuité de longue durée.

Effets indésirables du médicament déterminés après commercialisation

Les événements suivants ont été signalés après le lancement international du gel topique TACTUO. Ils ont été inclus en raison soit de leur gravité, soit de l'existence d'un lien causal avec TACTUO, soit de leur fréquence. Les effets indésirables déterminés après commercialisation sont signalés spontanément dans une population de taille inconnue, de sorte qu'il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles cutanés : Érythème, sensation de brûlure cutanée, sécheresse de la peau, acné, exfoliation, douleur cutanée, prurit, eczéma vésiculeux, dermatite de contact allergique, œdème cutané, gonflement du visage, réaction de photosensibilité.

Troubles ophtalmologiques : Œdème des paupières.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres médicaments susceptibles d'utilisation topique simultanée avec le gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyle). L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible et une interaction avec des médicaments administrés par voie générale est donc peu probable. En outre, aucune interaction entre l'adapalène ou le peroxyde de benzoyle et d'autres médicaments topiques appliqués en même temps n'est signalée dans la littérature médicale, malgré la fréquence d'utilisation concomitante.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle d'interaction de TACTUO avec d'autres médicaments n'a été faite.

TACTUO peut potentiellement causer de l'irritation locale. Il est donc possible que l'application concomitante de nettoyants abrasifs, d'agents asséchants puissants ou de produits irritants se traduise par un cumul d'effets irritants. Faire particulièrement attention lors de l'utilisation concomitante de préparations contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique avec le gel topique TACTUO. Si ces préparations ont été utilisées, on recommande d'attendre avant d'instaurer le traitement avec TACTUO que leurs effets se soient dissipés.

Interactions médicament-aliments

L'existence d'interactions de TACTUO avec des produits alimentaires n'a pas été établie.

Interactions médicament-herbes médicinales

L'existence d'interactions de TACTUO avec des produits à base d'herbes médicinales n'a pas été établie.

Effets du médicament sur les résultats des analyses de laboratoire

L'existence d'effets de TACTUO sur les résultats des analyses de laboratoire n'a pas été établie.

Effets du médicament sur le style de vie

TACTUO ne doit entrer en contact avec aucun matériau de couleur, cheveux et tissus compris, qu'il pourrait blanchir et décolorer.

Comme pour d'autres rétinoïdes, éviter d'utiliser l'électrolyse, les « cires » ou les dépilatoires chimiques sur la peau traitée avec TACTUO

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Chez les patients à partir de 12 ans, appliquer le gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyle) sur les régions affectées du visage, de la poitrine et du dos une fois par jour, le soir, et après un lavage en douceur de la peau avec un nettoyeur non médicamenteux. Appliquer sur la peau une petite quantité du médicament en une couche mince, en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses. Ne pas appliquer le médicament sur les coupures, les écorchures, les zones eczémateuses ou les coups de soleil.

Interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire locale intense. Le traitement peut être repris lorsque la réaction a disparu; la préparation doit alors être appliquée 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.

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

En cas de soupçon de surdosage d'un médicament, contacter le Centre antipoison régional.

En cas de surdosage oral aigu, on peut administrer du charbon actif pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande d'adopter des mesures générales de soutien.

Le gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyle) est destiné à l'application cutanée exclusivement. Un surdosage aigu en utilisation topique est improbable. 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 une gêne accusées.

La toxicité orale aiguë du gel topique d'adapalène à 0,1 % chez la souris et chez le rat est supérieure à 10 mL/kg (10 mg/kg). L'ingestion accidentelle par voie orale d'adapalène peut provoquer les mêmes effets indésirables que ceux associés à une prise excessive de vitamine A

par voie orale, y compris une tératogénèse chez les femmes en âge de procréer. Une épreuve de dépistage de la grossesse doit donc être réalisée dans ces cas chez ces femmes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'adapalène et le peroxyde de benzoyle ont des modes d'action complémentaires contre la pathologie de l'acné vulgaire. Les principes actifs agissent sur trois facteurs physiopathologiques connus contribuant à l'affection : altération de la croissance et de la différenciation folliculaires (comédogénèse), colonisation de l'unité pilosébacée par *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) et inflammation.

Adapalène : L'adapalène est un composé chimiquement stable, de type rétinoïde. Des études de profils biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène était un puissant modulateur de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui tous sont des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. En ce qui concerne le mode d'action, l'adapalène se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque, mais, contrairement à la trétinoïne, ne se lie pas aux protéines des récepteurs du cytosol. Bien qu'on ignore le mode d'action exact de l'adapalène, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduise la formation des microcomédons. Des études *in vitro* ont révélé que l'adapalène inhibait les facteurs AP-1 et l'expression des récepteurs TLR2 (Toll-like Receptors 2). Ce résultat semble indiquer que l'adapalène réduit la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné.

Peroxyde de benzoyle (POB) : Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant un large spectre d'activité bactéricide, en particulier contre *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactérie anormalement présente dans le follicule pilo-sébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a fait preuve d'activité exfoliante et kératolytique.

Pharmacodynamie

Le gel topique TACTUO (adapalène/péroxyde de benzoyle) est une association de deux principes actifs dont les modes d'action sont complémentaires. Leurs cibles sont différentes, sans interaction pharmacodynamique connue.

Adapalène : Des études cliniques réalisées chez des patients atteints d'acné indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire les lésions non inflammatoires de l'acné (comédons ouverts et fermés). L'adapalène inhibe les réactions chimiotactiques (directionnelles) et chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polynucléaires humains dans des modèles *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipo-oxydation, en médiateurs inflammatoires. Ce résultat semble indiquer que l'adapalène modifie la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné. Des études chez l'humain fournissent des preuves cliniques que l'adapalène topique est efficace dans la réduction de la composante inflammatoire de l'acné (c'est-à-dire, papules et pustules).

Peroxyde de benzoyle : Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant une activité bactéricide et kératolytique. Son activité antimicrobienne résulte de ses propriétés oxydantes, de sorte que l'apparition d'une résistance à cet agent est improbable et n'est signalée nulle part dans

la littérature. En outre, les propriétés kératolytiques du peroxyde de benzoyle peuvent accroître son efficacité.

Pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique de TACTUO évaluaient l'exposition générale à l'adapalène appliqué soit en association fixe avec le peroxyde de benzoyle, soit seul. On ne mesurait pas la concentration plasmatique de peroxyde de benzoyle parce que la peau métabolise rapidement le peroxyde de benzoyle en acide benzoïque. L'acide benzoïque est en effet un composé endogène, synthétisé dans l'intestin à partir de la phénylalanine. La dose d'acide benzoïque absorbée après l'application topique de TACTUO dans des conditions d'utilisation maximisées (c.-à-d., 2 g/jour) est inférieure à 10 % de la dose quotidienne admissible établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'application topique de TACTUO ou du gel d'adapalène seul dans des conditions d'utilisation maximisée (2 g appliqués sur 1000 cm²) a produit des résultats similaires. Les études ont confirmé que l'application du gel topique TACTUO ou du gel d'adapalène seul se traduisait par une faible exposition générale à l'adapalène. Le peroxyde de benzoyle en association fixe avec l'adapalène n'augmentait pas l'exposition générale à l'adapalène.

Absorption : L'absorption de l'adapalène par le tissu cutané humain est faible. Lors des études cliniques contrôlées, la concentration plasmatique de la substance mère chez les patients après une application chronique de gel d'adapalène à 0,1 % n'était pas quantifiable (limite de quantification = 0,25 ng/mL). L'application quotidienne du gel TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyle) ou du gel d'adapalène seul dans des conditions maximisées pendant 30 jours se traduisait par une exposition générale faible à l'adapalène, la concentration plasmatique observée étant inférieure à 0,1 ng/mL chez la plupart des sujets. La concentration d'adapalène était quantifiable (entre 0,1 et 0,2 ng/mL) chez deux sujets traités avec le gel d'adapalène/peroxyde de benzoyle et chez trois sujets traités avec le gel d'adapalène seul. La valeur la plus élevée de l'ASC 0-24h pour l'adapalène dans le groupe recevant l'association fixe était de 1,99 ng•h/mL, contre 2,65 ng•h/mL dans le groupe recevant le gel d'adapalène à 0,1 %.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible. Appliqué sur la peau, le peroxyde de benzoyle est entièrement transformé en acide benzoïque, qui est rapidement éliminé dans l'urine.

Distribution : Les techniques classiques de liaison aux protéines plasmatiques n'étaient pas réalisables pour l'adapalène, en raison des propriétés biochimiques de la molécule. Toutefois, on a eu recours à une autre méthode pour mesurer la distribution du médicament entre le plasma ou les solutions protéiniques et les érythrocytes. Lors de l'incubation d'adapalène tritié avec du sang humain entier, on a constaté que 26 % de l'adapalène était lié aux érythrocytes et que plus de 99 % du médicament dans le sang était lié. L'adapalène était lié essentiellement aux lipoprotéines et à l'albumine sérique humaine. La distribution du peroxyde de benzoyle n'a pu être déterminée, étant donné que le peroxyde de benzoyle est transformé en acide benzoïque, une substance endogène.

Métabolisme : Après 24 heures d'incubation avec des hépatocytes humains, plus de 90 % de l'adapalène avait été métabolisé. Les métabolites et l'adapalène montraient une possibilité de

conjugaison — essentiellement par glucuronidation et sulfatation.

Dans la peau, le métabolisme dépendant du cuivre du peroxyde de benzoyle se traduit par des métabolites radicaux et non radicaux. Le clivage initial de la liaison peroxyde produit des radicaux libres hydroxyle et benzoyloxy de courte durée. Les radicaux benzoyloxy peuvent se fragmenter pour former des radicaux phényle et du bioxyde carbone ou peuvent attirer des atomes d'hydrogène pour former le métabolite stable, l'acide benzoïque. L'évaluation *in vitro* du métabolisme du peroxyde de benzoyle dans la peau humaine confirme que le peroxyde de benzoyle est métabolisé en acide benzoïque avant de passer dans la circulation.

Excrétion : L'excrétion semble suivre principalement la voie biliaire. La plus grande partie d'une dose de gel d'adapalène à 0,3 % était excrétée de cette manière dans les 144 heures suivant l'administration et le médicament n'était plus détecté au-delà du 6^e jour suivant la dernière application. Dans des conditions maximisées, la quantité totale moyenne de substance médicamenteuse excrétée sous forme inchangée dans les fèces représentait 0,07 % ± 0,06 % de la dose totale appliquée (fourchette : 0,02 % à 0,19 %).

Après l'administration topique à des modèles animaux, le peroxyde de benzoyle était principalement et rapidement excrété dans l'urine (45 % de la dose appliquée), presque exclusivement sous la forme d'acide benzoïque.

Populations particulières et états pathologiques

Les études de pharmacocinétique excluait les sujets présentant un état pathologique risquant d'interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion de TACTUO, en particulier des antécédents de maladie hépatique ou rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le gel topique TACTUO (adapalène/péroxyde de benzoyle) doit être conservé à température ambiante contrôlée (20 à 25 °C). Protéger le produit du gel. Garder le contenant hermétiquement fermé. Placer le produit en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière concernant la manipulation du gel topique TACTUO.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le gel topique TACTUO (adapalène/péroxyde de benzoyle) se présente en tubes de 60 g à structure laminée avec bouchon vissable en polypropylène. Des échantillons en tubes de 5 g sont à la disposition des médecins.

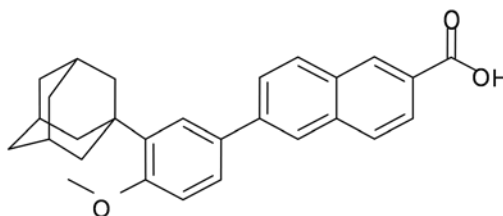
TACTUO est un gel opaque blanc à jaune très pâle. Chaque gramme de gel topique TACTUO contient 0,1 % d'adapalène (1 mg) et 2,5 % de peroxyde de benzoyle (25 mg) dans un excipient composé de copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, docusate sodique, édétate disodique, glycérine, isohexadécane, poloxamère 124, polysorbate 80, propylèneglycol, oléate de sorbitan et eau purifiée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Adapalène

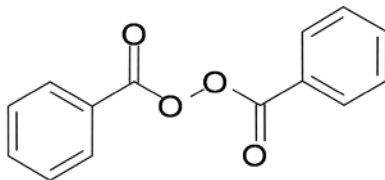
Nom propre :	adapalène
Nom chimique :	acide 6-[3-(1-adamanty)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque
Formule moléculaire :	$C_{28}H_{28}O_3$
Masse moléculaire :	412,52
Formule développée :	



Propriétés physico-chimiques : L'adapalène est une poudre blanche ou blanc légèrement teinté, soluble dans le tétrahydrofurane, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

Substance médicamenteuse : Peroxyde de benzoyle

Nom propre :	peroxyde de benzoyle
Nom chimique :	peroxyde de benzoyle
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{10}O_4$
Masse moléculaire :	242,23
Formule développée :	



Propriétés physico-chimiques : Le peroxyde de benzoyle est une poudre granulée blanche, soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et organisation des études

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients lors des études cliniques de phase III en Amérique du Nord pour l'acné vulgaire

Étude n°	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe % M/F
RD.06.SRE.18094	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, 4 groupes de traitement, contrôlée (principe actif et excipient)	- Gel adapalène/POB - Gel adapalène - Gel POB - Gel excipient Topique 12 semaines	(517) 149 148 149 71	16,4 (12 – 56)	60/40
RD.06.SRE.18087	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, 4 groupes de traitement, contrôlée (principe actif et excipient)	- Gel adapalène/POB - Gel adapalène - Gel POB - Gel excipient Topique 12 semaines	(1668) 415 420 415 418	18,2 (12 – 58)	49/51
RD.06.SRE.18089	Étude multicentrique, ouverte, de longue durée	- Gel adapalène/POB Topique 1 an	(452)	18,3 (12 – 50)	49/51

Les sujets de sexe masculin et féminin, âgés de 12 ans ou plus, pouvaient participer aux études cliniques décrites dans le tableau 5. L'étude 18094 admettait des sujets de toutes les races ayant sur le visage de l'acné vulgaire légère à modérée (20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non inflammatoires) et écartait ceux qui présentaient des nodules et des kystes. L'étude 18089 de longue durée s'accompagnait des mêmes critères.

L'étude 18087 admettait des sujets atteints d'acné vulgaire présentant 20 à 50 lésions inflammatoires, 30 à 100 lésions non inflammatoires et un nodule, avec un score de « 3 » (modéré) à l'échelle IGA (évaluation globale de l'investigateur) (voir tableau 6). Les sujets atteints d'acné vulgaire au visage et au tronc étaient aussi admissibles.

Tableau 6 – Évaluation de la sévérité globale

Évaluation globale de l'investigateur (IGA)		
0	Absence de lésion	Présence possible d'une hyperpigmentation et d'un érythème résiduels.
1	Quelques lésions	Quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
2	Acné légère	Quelques comédons et quelques papules et pustules. Absence de nodule.
3	Acné modérée	Nombreux comédons, papules et pustules. Présence d'un seul nodule.
4	Acné sévère	Peau couverte de comédons, nombreuses papules et pustules; présence possible de nodules et de kystes.
5	Acné très sévère	Acné très inflammatoire couvrant le visage; présence de nodules et de kystes.

Résultats des études

Tableau 7 – Résultats de l'étude 18094 pour l'acné vulgaire à la semaine 12 (population ITT)

ÉTUDE 18094 - RÉSULTATS PRIMAIRES D'EFFICACITÉ, POPULATION TT-LOCF, semaine 12^a				
Points terminaux primaires	Gel adapalène/POB N = 149	Gel d'adapalène N = 148	Gel de POB N = 149	Gel d'excipient N = 71
Taux de succès^b				
n (%) [valeurs p c. adapalène/POB]	32 (21,5 %) -	18 (12,2 %) p = 0,029	18 (12,1 %) p = 0,009	4 (5,6 %) p = 0,002
Réduction moyenne (%) du nombre de lésions				
Total des lésions [valeurs p c. adapalène/POB]	48,6 % -	34,0 % p < 0,001	33,4 % p < 0,001	29,7 % p < 0,001
Lésions inflammatoires [valeurs p c. adapalène/POB]	52,4 % -	39,9 % p < 0,001	35,8 % p < 0,001	31,8 % p < 0,001
Lésions non inflammatoires [valeurs p c. adapalène/POB]	45,9 % -	29,6 % p < 0,001	32,2 % p < 0,001	27,8 % p < 0,001

^a LOCF, semaine 12 : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur de base est utilisée s'il n'existe aucune donnée postérieure à la base.

^b Taux de succès défini comme la proportion des sujets avec un score IGA de « 0 » ou de « 1 » (absence de lésion /quelques lésions) avec au moins une amélioration de deux grades par rapport à la base à l'échelle dichotomisée, statique, globale de 6 points.

Dans l'étude 18094, on a constaté très tôt l'efficacité du gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyl) par rapport au gel d'excipient, avec des différences notables dans les taux de succès observés à la semaine 8, qui se sont maintenus jusqu'à la fin du traitement. En ce qui concerne le changement (%) du nombre de lésions, les différences notables par rapport au gel d'excipient étaient évidentes dès la semaine 1 pour les lésions inflammatoires et dès la semaine 4 pour les lésions non inflammatoires et le nombre total de lésions. Ces différences se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement.

Le gel topique TACTUO s'accompagnait d'un taux de succès notablement plus élevé ($p \leq 0,029$) pour toutes les analyses (population ITT-LOCF, semaine 12) par rapport aux gels des composants seuls ou du gel d'excipient dans la population ITT (voir tableau 7). Le taux de succès de 21,5 % avec le gel topique TACTUO (score 0 « absence de lésion » ou score 1 « quelques lésions » selon l'échelle IGA, avec une amélioration de 2 unités au moins par rapport à la base) était plus grand de 9 % que celui correspondant à l'un ou l'autre composant seul et de 16 % que celui correspondant au gel d'excipient seul. Tous les points terminaux primaires communs (changement (%) par rapport à la base du nombre total de lésions et du nombre des lésions inflammatoires et non inflammatoires) montraient des résultats notablement supérieurs pour TACTUO dans la population ITT et étaient confirmés dans la population selon le protocole (PP) (valeurs $p \leq 0,02$ pour toutes les comparaisons).

Tableau 8 – Résultats de l'étude 18087 pour l'acné vulgaire à la semaine 12 (population ITT)

ÉTUDE 18087 - RÉSULTATS PRIMAIRES D'EFFICACITÉ, POPULATION ITT-LOCF, semaine 12^a				
Points terminaux primaires	Gel adapalène/POB N = 418	Gel d'adapalène N = 420	Gel de POB N = 415	Gel d'excipient N = 418
Taux de succès^{2b}				
n (%) [valeurs p c. adapalène/POB]	125 (30,1 %) -	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Réduction moyenne (%) du nombre de lésions				
Total des lésions [valeurs p c. adapalène/POB]	50,0 % -	41,3 % p < 0,001	41,2 % p < 0,001	26,1 % p < 0,001
Lésions inflammatoires [valeurs p c. adapalène/POB]	53,4 % -	41,7 % p < 0,001	47,6 % p = 0,017	30,2 % p < 0,001
Lésions non inflammatoires [valeurs p c. adapalène/POB]	48,1 % -	40,8 % p = 0,007	37,2 % p < 0,001	23,2 % p < 0,001

^a LOCF, semaine 12 : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur de base est utilisée s'il n'existe aucune donnée postérieure à la base.

^b Taux de succès défini comme la proportion des sujets avec un score IGA de « 0 » ou de « 1 » (absence de lésion /quelques lésions) avec au moins une amélioration de deux grades par rapport à la base à l'échelle dichotomisée, statique, globale de 6 points.

Toutes les analyses (ITT, PP et sensibilité) du taux de succès dans l'étude 18087 montrent que le gel topique TACTUO (adapalène/peroxyde de benzoyl) est notablement plus efficace que les gels des composants seuls ou du gel d'excipient ($p \leq 0,006$ pour les analyses en ITT; $p < 0,001$ pour les analyses selon le protocole (PP)) (voir tableau 8).

Le pourcentage des sujets considérés comme des « succès » (score 0 « absence de lésion » ou score 1 « quelques lésions » selon l'échelle IGA, avec une amélioration de 2 unités au moins par rapport à la base) était notablement plus grand avec TACTUO (30,1 %) qu'avec le gel d'adapalène (19,8 %), le gel de peroxyde de benzoyl (22,2 %) ou le gel d'excipient (11,3 %). On a noté un effet précoce notable ($p = 0,004$) du traitement avec le gel topique TACTUO, comparé au gel d'excipient, à partir de la semaine 4 qui s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude.

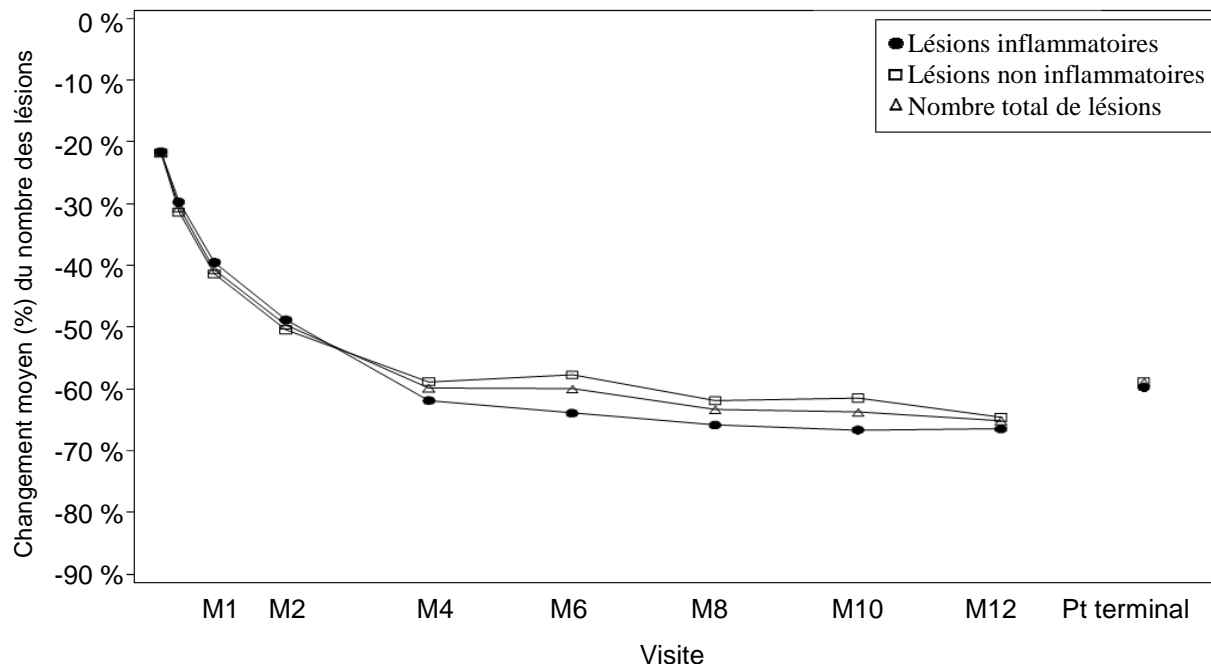
Tableau 9 - Résultats de l'étude 18089 pour l'acné vulgaire à la semaine 12 (population ITT)

Résumé des changements (%) du mois 12 dans l'étude 18089 (population ITT)	
	Changements (%) au mois 12 N = 327 Moyennes (fourchette)
Lésions inflammatoires	-66,4 % (-100 à +44)
Lésions non inflammatoires	-64,6 % (-100 à +64,1)
Nombre total des lésions	-65,1 % (-100 à +36,8)

Dans l'étude 18089, au mois 12, la réduction moyenne (%) par rapport à la base du nombre des

lésions inflammatoires, des lésions non inflammatoires et du nombre total des lésions était de 64 % ou plus pour toutes les lésions (voir tableau 9). On a observé une réduction du nombre des lésions dès la semaine 1 et l'amélioration s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (voir figure 1).

Figure 1 – Diminution moyenne (%) du nombre des lésions par rapport à la base dans l'étude 18089 (population ITT)



Point terminal : dernières données disponibles observées durant l'étude. La valeur de base est utilisée si aucune donnée postérieure n'est disponible.

Dans l'étude ouverte d'innocuité et d'efficacité de longue durée 18089, a observé un début d'efficacité dès la semaine 1 (réduction de 21,5 % du nombre moyen de lésions inflammatoires) et une réduction moyenne du nombre total des lésions et du nombre des lésions inflammatoires et non inflammatoires de 64,6 % à 66,4 % au mois 12. Au total, respectivement 46,2 % et 62,2 % des sujets ont estimé que leur acné s'était « notablement améliorée » ou « complètement améliorée » après 6 et 12 mois de traitement. On n'a noté aucune diminution d'efficacité à long terme. Il n'y avait aucune différence notable entre les sous-groupes de sexe, de race ou d'âge.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Adapalène : L'adapalène est un composé chimiquement stable, de type rétinoïde. Des études de profils biochimique et pharmacologique ont montré que l'adapalène 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. En ce qui concerne le mode d'action, l'adapalène se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque, mais, contrairement à la trétinoïne, ne se lie pas aux protéines des récepteurs du cytosol. Bien qu'on ignore le mode d'action exact de l'adapalène, il semble qu'une application topique d'adapalène normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires et réduit la formation des microcomédons. Des études cliniques réalisées chez des patients atteints d'acné indiquent que l'adapalène topique est efficace pour réduire les lésions non inflammatoires de l'acné (comédons ouverts et fermés). L'adapalène inhibe les réactions chimiotactiques (directionnelles) et

chimiocinétiques (aléatoires) des leucocytes polynucléaires humains dans des modèles *in vitro*; il inhibe également le métabolisme de l'acide arachidonique, par lipo-oxydation, en médiateurs inflammatoires. Ce résultat semble indiquer que l'adapalène modifie la composante inflammatoire à médiation cellulaire de l'acné. Des études chez l'humain fournissent des preuves cliniques que l'adapalène topique est efficace dans la réduction de la composante inflammatoire de l'acné (c'est-à-dire, papules et pustules).

Peroxyde de benzoyle : Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant ayant un large spectre d'activité bactéricide, en particulier contre *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactérie anormalement présente dans le follicule pilosébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a fait preuve d'activité exfoliante et kératolytique.

Les principes actifs (adapalène et peroxyde de benzoyle) sont tous deux bien caractérisés au plan pharmacologique et aucune interaction n'est susceptible de se produire. Il en résulte qu'aucune étude pharmacologique d'innocuité n'a été effectuée avec TACTUO. Selon les études pharmacologiques d'innocuité effectuées indépendamment sur chacun des deux principes actifs (adapalène et peroxyde de benzoyle), il n'y a pas d'atteinte globale des fonctions des principaux appareils physiologiques (dont le système nerveux central et les appareils cardio-vasculaire et respiratoire).

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Études *in vitro*

La pénétration de chaque principe actif (adapalène et peroxyde de benzoyle) n'est pas significativement modifiée lorsque les deux sont administrés ensemble sous la forme de l'association fixe commerciale proposée. Le taux de pénétration de l'adapalène était de 5 % environ de la dose appliquée avec l'association fixe et celui du peroxyde de benzoyle, de 8 % environ de la dose appliquée.

On a étudié *in vitro* la pénétration dans un épiderme humain reconstitué (RHE) et le métabolisme de l'adapalène marqué au C¹⁴ d'un gel adapalène/ peroxyde de benzoyle. L'adapalène-parent était le seul composé radioactif retrouvé dans tous les échantillons analysés, indiquant que l'adapalène n'est pas métabolisé par l'épiderme (RHE). Le métabolisme et la pénétration de l'adapalène ne sont pas modifiés par la présence de peroxyde de benzoyle dans la formulation.

Études *in vivo*

On a évalué pendant 10 jours et pendant 30 jours la concentration d'adapalène dans le plasma de sujets atteints d'acné vulgaire, après une application quotidienne de gel adapalène/peroxyde de benzoyle. On ne s'est pas préoccupé de l'exposition générale au peroxyde de benzoyle étant donné que la molécule est rapidement et entièrement métabolisée dans la peau et que le métabolite, l'acide benzoïque, est considéré comme sans danger chez l'humain. L'exposition générale à l'adapalène des sujets présentant de l'acné vulgaire après application cutanée était faible. Ce résultat est conforme aux observations concernant le gel d'adapalène 0,1 % et d'autres formulations d'adapalène. Le peroxyde de benzoyle n'a aucun effet sur la pénétration de l'adapalène après application

répétée et rien ne permet de penser qu'il existerait une interaction pharmacocinétique entre le peroxyde de benzoyle et l'adapalène.

Pharmacodynamie

Lors d'une étude du potentiel d'irritation cumulé, le gel d'association fixe adapalène/peroxyde de benzoyle ne s'est pas montré plus irritant, dans les conditions testées, que l'un ou l'autre composant appliqué seul (c'est-à-dire, gel d'adapalène 0,1 % et gel de peroxyde de benzoyle 2,5 %) ni que le gel de peroxyde de benzoyle 10 %.

Lors d'une étude du potentiel de sensibilisation, les conditions maximisées d'application (occlusion) ont fortement augmenté le potentiel d'irritation des produits contenant du peroxyde de benzoyle, augmentant ainsi le potentiel de sensibilisation. On a donc observé un haut niveau de sensibilisation au gel adapalène/peroxyde de benzoyle (l'association fixe) et au gel de peroxyde benzoyle 2,5 %. Les niveaux de sensibilisation à ces deux produits étaient similaires.

Les résultats d'une étude de phototoxicité montrent que l'association de l'adapalène et du peroxyde benzoyle dans le gel adapalène/peroxyde de benzoyle n'augmente pas le potentiel de phototoxicité du gel de peroxyde de benzoyle 2,5 % administré seul.

Lors d'une étude de photoallergie, ni le gel adapalène/peroxyde de benzoyle ni les principes actifs individuels le composant n'ont montré de potentiel de photosensibilisation. La conclusion de l'étude est que le gel adapalène/peroxyde de benzoyle n'est pas photosensibilisateur.

MICROBIOLOGIE

On n'a procédé à aucune étude microbiologique avec TACTUO.

TOXICOLOGIE

La toxicologie des principes actifs (l'adapalène et le peroxyde de benzoyle) est bien caractérisée. Les études de toxicité de doses répétées et les études de tolérance locale effectuées avec le gel TACTUO (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) se sont accompagnées d'irritation cutanée et d'un potentiel de sensibilisation (tableaux 10 et 11), ce qu'on attend de l'adapalène et du peroxyde de benzoyle.

Toxicité d'une dose unique

On n'a procédé à aucune étude de toxicité d'une dose unique avec TACTUO.

Toxicité d'une dose répétée

Tableau 10 – Résumé des principales observations lors des études de toxicité d'une dose répétée de l'association fixe (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %)

Espèce et souche	Méthode d'administration	Durée	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Rat Sprague-Dawley	Dermique	4 sem.	2 g/kg/jour de : - Prototype gel adapalène/POB - Prototype gel d'adapalène 0,1 % - Prototype gel d'excipient	10M + 10F /groupe (3 groupes) <u>TC :</u> 6M + 6F /groupe (test et monade) 1M + 1F (gel d'excipient)	Les effets reliés au traitement sont des irritations locales au site de traitement (p. ex., desquamation, acanthosis, hyperkératose et hypertrophie des glandes sébacées). Incidence plus élevée chez les rats traités par le gel adapalène/ POB que chez les rats traités par l'adapalène seul. <u>TC :</u> Exposition générale à l'adapalène était plus élevée à la fin qu'au début du traitement. Concentrations plasmatiques d'adapalène plus élevées chez les femelles.
Chien Beagle	Dermique	4 sem.	2 g/kg/jour de : - Prototype gel adapalène/POB - Prototype d'adapalène 0,1 % - Prototype gel d'excipient	3M + 3F /groupe (3 groupes) <u>TC :</u> 3M + 3F /groupe (3 groupes)	Les effets reliés au traitement sont des irritations locales au site de traitement (érythème et desquamation). Observations associées à une hyperplasie épithéliale et à une infiltration de mononucléaires périvasculaires dans le derme vue au microscope. Observations considérées comme indiquant une dermatite hyperplasique causée par une irritation locale. Les effets étaient plus prononcés chez les animaux traités par le gel adapalène/POB qu'avec ceux traités par le gel d'adapalène seul. L'application n'était associée ni à des changements cliniques généraux ni à des observations macroscopiques. <u>TC :</u> Exposition générale à l'adapalène plus élevée à la fin qu'au début du traitement. Concentration plasmatique d'adapalène plus élevée chez les femelles.
Miniporc Göttingen	Dermique	4 sem.	1,75 g/kg/jour de gel adapalène/POB	2M + 2F (1 group)	On a observé des réactions dermiques indésirables (p. ex., érythème combiné à la formation de croûtes sanglantes, à la suppuration de la peau et à des plaies formant croûtes) dans la région traitée de la peau. Changements histopathologiques observés : formation de croûte, hyperplasie épidermique, œdème épidermique, sous-dermique et présence de cellules inflammatoires épidermiques et sous-épidermiques.

Miniporc Göttingen	Dermique	13 sem.	2 g/kg/jour de : - Gel adapalène/POB - Gel d'excipient	4M + 4F /groupe (2 groupes)	L'étude a été arrêtée prématurément en raison des réactions locales sévères et de l'absence de guérison. Le traitement a duré 16 jours au maximum pour le gel adapalène/POB et jusqu'au jour 34 pour le gel d'excipient. L'étude s'est terminée au jour 35. Les animaux ont été tués. Aucun examen (ECG, ophtalmoscopie, pathologie clinique, histopathologie, toxicocinétique) n'a été effectué.
Miniporc Göttingen	Dermique	13 sem.	- Gel adapalène/POB gel à 0,125, 0,25 et 0,75 g/kg/jour - Gel d'excipient à 0,75 g/kg/jour - Groupe non traité	4M + 4F /groupe (5 groupes) <u>TC :</u> 4M + 4F /groupe (5 groupes)	On a observé des réactions locales (érythème léger à sévère) et des signes cutanés au microscope (acanthosis minime à légère, hyperkératose minime à modérée). La fréquence et l'incidence de ces observations augmentaient généralement avec la dose et apparaissaient de la deuxième semaine du traitement à la fin de la période de traitement. <u>TC :</u> Au jour 0, tous les échantillons étaient SLQ. Après 13 semaines, tous les échantillons étaient SLQ, sauf pour 5 animaux : 2 femelles du groupe 0,25 g/kg/jour et 1 mâle et 2 femelles du groupe 0,75 g/kg/jour avait une exposition plasmatique à l'adapalène basse.

SLQ : Sous la limite de quantification; POB : peroxyde de benzoyle; ECG : électrocardiogramme; F: femelle; M : mâle; TC : Toxicocinétique.

En résumé, l'association fixe s'accompagnait d'événements indésirables dermiques locaux. Les effets étaient plus prononcés chez les animaux traités par le gel TACTUO (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %) que chez les animaux traités par l'adapalène seul. Dans les conditions de test, on n'a identifié aucun nouveau problème toxicologique jusqu'à 4 semaines chez le rat et le chien et durant les 3 mois (13 semaines) de l'étude de toxicité dermique chez le miniporc.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec TACTUO.

Une série de tests *in vivo* et *in vitro*, n'a décelé aucune activité mutagène ou génotoxique de l'adapalène.

Les essais de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) avec le peroxyde de benzoyle ont donné des résultats variables. On a observé un potentiel mutagène dans quelques-uns des essais, mais pas dans la majorité. Le peroxyde de benzoyle a produit des ruptures dans l'ADN monocaténaire des cellules épithéliales bronchiques humaines et des cellules épidermiques de souris; on a noté également des liaisons croisées ADN-protéines dans les cellules humaines ainsi qu'une augmentation dépendant de la dose des échanges de chromatides sœurs dans les cellules ovariennes du hamster chinois.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec TACTUO.

Des études longitudinales de l'adapalène, menées chez la souris à des doses topiques de 0,6 (0,03 %), 2 (0,1 %) et 6 (0,3 %) mg/kg/jour et chez le rat à des doses orales de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg/jour, n'ont permis d'observer aucun effet carcinogène. Toutefois, on a noté une forte incidence d'hématopoïèse extramédullaire splénique chez des souris mâles traitées par 6 mg/kg/jour (0,3 %) avec un gel d'adapalène topique. L'administration orale d'adapalène à des rats Sprague-Dawley à la dose de 1,5 mg/kg/jour pendant deux ans s'est traduite par une incidence accrue de phéochromocytome de la médullosurrénale chez les mâles par rapport aux témoins. Ces changements néoplasiques sont considérés comme sans pertinence relativement à l'utilisation topique de l'adapalène par les humains dans des conditions cliniques.

Les études chez l'animal ont montré une augmentation du risque tumorigène avec l'utilisation de médicaments apparentés (trétinoïne, par exemple) en combinaison avec une exposition aux UV solaires ou à d'autres sources d'UV. On n'a mené aucune étude visant à déterminer si l'adapalène peut accélérer les effets tumorigènes des rayonnements UV.

Le peroxyde de benzoyle s'est révélé promoteur de tumeur et agent de progression dans un certain nombre d'études chez l'animal. On ignore la signification clinique de ce résultat.

Le peroxyde de benzoyle dans l'acétone à doses de 5 et de 10 mg administrées deux fois par semaine a déclenché des tumeurs cutanées chez la souris transgénique TG.AC lors d'une étude utilisant un traitement topique de 20 semaines. Toutefois, des études d'oncogénicité dermique d'une durée de deux ans n'ont décelé aucun signe de potentiel carcinogène à des doses atteignant 45 mg/jour chez le rat Fischer 344 ou à des doses pouvant aller jusqu'à 25 mg/jour chez la souris B6C3F1.

Lors d'une étude de photocarcinogénicité d'un gel carbopol-peroxyde de benzoyle à 5 %, on n'a noté aucune augmentation dans la formation de tumeurs induites par les UV chez la souris *hairless* traitée par voie topique pendant 40 semaines.

Toxicité pour la reproduction et le développement

On n'a mené aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement avec TACTUO. On n'a mené aucune étude sur des animaux juvéniles avec TACTUO.

L'adapalène administré par voie orale à des doses ≥ 25 mg/kg/jour peut induire des altérations structurelles majeures, y compris fente palatine, anomalies crâniennes et spina-bifida, chez des fœtus de rat et de lapin. Des effets tératogènes similaires ont été signalés avec d'autres rétinoïdes.

Lors des études topiques à la concentration clinique de 0,3 % (équivalent à 6 mg/kg/jour d'adapalène appliquée et correspondant à 17 fois la DMRH chez le rat ou 32 fois la DMRH chez le lapin), on a signalé des augmentations du nombre de côtes supplémentaires chez les fœtus de rat et de lapin. Chez le rat, on a aussi observé une augmentation minimale d'anomalies du squelette, une petite fissure supplémentaire dans l'os pariétal et une asymétrie pelvienne, par exemple. Chez le lapin, on a aussi noté des anomalies du squelette, comme de petites fissures supplémentaires dans l'os interpariétal, 27 vertèbres présacrées, une ossification incomplète de la tête des os longs des membres et des anomalies de la queue.

Lors des études topiques à la concentration clinique de 0,1 % (équivalent à 2 mg/kg/jour d'adapalène appliqué), on n'a observé aucun effet indésirable chez le lapin et une augmentation marginale seulement de l'incidence de côtes lombaires rudimentaires supplémentaires chez le rat. Les doses utilisées dans les études de tératologie topique correspondent à 51 et 96 fois la DMRH de l'adapalène 0,1 % chez le rat et chez le lapin respectivement.

Chez le rat, on n'a observé aucun effet de l'adapalène (doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour) sur la performance de reproduction ou la fertilité chez les mâles et les femelles F₀. On a noté une perte totale de la portée chez trois femelles F₀ sur 25 (12 %) recevant oralement une dose de 15 mg/kg par jour. Les tissus mammaires de ces femelles étaient pâles et inactifs. On n'a noté aucun effet décelable sur la croissance, le développement et la fonction de reproduction de la génération F₁.

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement a été menée chez des groupes de rats exposés à des doses orales de peroxyde de benzoyle pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour

(5 mL/kg). On a observé chez les mâles une diminution du poids des testicules et des épididymes, accompagnée d'une dégénérescence marquée des testicules, avec récupération incomplète. On n'a noté aucun changement des indices de copulation et de fécondité dans les groupes traités par rapport aux témoins. Le nombre des naissances, la proportion mâles/femelles et le taux de survie n'étaient pas affectés par le traitement.

Chez les rats nouveau-nés, on a noté un cas de spina-bifida et 118 cas de nanisme dans le groupe de traitement, contre 8 cas de nanisme dans le groupe des témoins positifs. Aucune variante n'a été observée dans les groupes. Administré à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour, le peroxyde de benzoyle n'a induit ni tératogénicité ni effets sur la fonction de reproduction.

Tolérance locale

Tableau 11 – Résumé des principales observations des études de tolérance locale concernant l'association fixe (adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyl 2,5 %)

Espèce et souche	Méthode d'administration	Durée	Doses (g/kg/jour)	Sexe et nombre par groupe	Principales observations
Études primaires d'irritation cutanée					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Dermique	Dose occlusive unique par 24 heures	0,5 mL par site (peau écorchée et intacte) du prototype de gel adapalène/POB	3 M (1 groupe)	<ul style="list-style-type: none"> - Érythème observé aux sites d'application sur peau écorchée et intacte. - Persistance de l'érythème aux sites de peau écorchée et intacte après 72 heures. - Indice d'irritation primaire cutanée (CPII) de 1,5 – légèrement irritant.
Études de potentiel de sensibilisation					
Cobaye Dunkin-Hartley	Dermique Test de Bühler modifié (9 doses + provocation)	<p><u>Induction</u> : 9 jours non consécutifs</p> <p>Papier filtre imprégné (0,4 mL)/site d'application sous occlusion pendant 6 heures/jour</p> <p><u>Repos</u> : 11 jours</p> <p><u>Provocation</u> : 1 jour 25 µL/site d'application sous occlusion pendant 6 heures/jour</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prototype de gel adapalène/POB - Prototype de gel d'excipient - Témoin positif (DNCB 1 %) - Témoin négatif (eau) 	<p>10 M + 10 F /groupe (test et excipient)</p> <p>5 M + 5 F /groupe (2 témoins)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions dermiques marquées chez 19 animaux sur 20 (p. ex., érythème, desquamation, croûtes). - Taux de sensibilisation : 95 % (classé comme extrême). - Absence de sensibilisation cutanée par le gel d'excipient.

Études de phototoxicité et de photosensibilisation					
Cobaye Dunkin-Hartley	Dermique	<p><u>Induction</u> : 6 applications en 8 jours</p> <p>Réduction graduelle de la concentration la substance de test, de 100 % à 10 % (jours 1 et 2 : 100 %; jours 3 et 6 : 50 %; jour 7 : 25 %; jour 8 : 10 %)</p> <p><u>Repos</u> : 20 jours</p> <p><u>Provocation</u> : 1 jour, 0,1 mL/site d'application</p>	<p>- Prototype de gel adapalène/POB, avec et sans irradiation par des UVA/UVB</p> <p>- Prototype de gel d'excipient, avec irradiation par des UVA/UVB</p> <p>- Témoin non traité, avec irradiation par des UVA/UVB</p>	<p>15 M (5 M : substance test; 10 M : substance test avec UVA/UVB)</p> <p>5 M /groupe (traités par l'excipient et non traités)</p>	<p>- Aucun signe de potentiel phototoxique ou photoallergène.</p> <p>- Réactions cutanées (p.ex., érythème, sécheresse cutanée, coloration beige de la peau et, parfois, croûtes) observées dans le groupe traité par le gel adapalène/POB.</p> <p>- Résultats indiquant un effet irritant cumulatif léger de la substance test.</p>

POB : Peroxyde de benzoyle; DNCB : dinitrochlorobenzène; F : femelle; M : mâle; UVA/UVB: ultraviolets A/ultraviolets B.

Simulgel 600 PHA (ingrédient non médicinal)

Des études de mutagénicité et de toxicité *in vitro* d'une dose unique ont été menées avec l'ingrédient non médicinal Simulgel 600 PHA. On n'a observé aucun résultat indésirable lors de l'étude de toxicité d'une dose unique (2000 mg/kg) d'excipient administré par voie orale à des rats. L'étude de mutagénicité *in vitro* sur des cellules bactériennes (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) exposées à des concentrations de Simulgel 600 PHA atteignant 5000 µg/lame n'a révélé aucun effet cytotoxique ni génotoxique. Lors d'une analyse des mutations du lymphome de souris (AMLS), Simulgel 600 n'a provoqué aucune mutation jusqu'à la dose maximum de 200 µg/mL au cours d'une période d'incubation de 3 heures. On a signalé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des mutations après une période d'incubation de 24 heures. Les résultats sont considérés comme équivoques et d'une pertinence douteuse au plan biologique. D'autres études de toxicité *in vitro* ont constaté que l'excipient Simulgel 600 était non irritant quand on l'appliquait à concentration de 5 % dans les modèles de membrane chorioallantoïdienne (œuf de poule) et de muqueuse (érythrocyte de mouton).

RÉFÉRENCES

1. Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P. Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model. *J Cutan Med Surg.* 2000; 4(3):138-141.
2. Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacol.* 1993; 6(1):61-69.
3. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A et al. Management of acne vulgaris: a report from a global alliance to improve outcomes in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(1):1-37.
4. Gollnick H, Draelos Z, Glenn MJ, Rosoph LA, Kaszuba A, Cornelison R, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol.* 2009; 161(5):1180-1189.
5. Griffiths CEM, Elder JT, Bernard BA, Rossio P, Cromie MA et al. Comparison of CD271 (Adapalene) and all-trans retinoic acid in human skin: Dissociation of epidermal effects and CRABP-II mRNA expression. *J Invest Dermatol.* 1993; 101:325-328.
6. Hensby CN, Cavey D, Bouclier M, Chatelus A, Algate D et al. The *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of CD271, a new retinoid-like modulator of cellular differentiation. *Pharmacol Skin.* 1989;3:160-162.
7. Jamouille JC, Lamaud E, Grandjean L, Shroot B, Schaefer H. Follicular penetration, distribution and migration for CD271, a new naphthoic acid derivative for topical acne treatment. *Pharmacol Skin.* 1989; 3:198-200.
8. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(1):200-10.
9. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6(9):899-905.
10. Stein Gold L, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis.* 2009; 84:110-116.
11. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:791-799.
12. Valacchi G, Rimbach G, Saliou C, Weber SU, Packer L. Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF-kappaB activity and interleukin-1alpha gene expression in human keratinocytes. *Toxicology.* 2001; 165(2-3):225-34.

13. Verschoore M, Langner A, Wolska H, Jablonska S, Czernielewski J, Schaefer H. Efficacy and safety of CD271 alcoholic gels in the topical treatment of *acne vulgaris*. *Br J Dermatol*. 1991; 124:368-371.
14. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids; Their uses in dermatology. *Dermatol Clin*. 1993; 11:107-115.
15. Webster G. Mechanism-based treatment of acne vulgaris: the value of combination therapy. *Drugs Dermatol*. 2005; 4(3):281-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TACTUO^{MC}

Gel topique

(adapalène et peroxyde de benzoyle, 0,1 %/2,5 % p/p)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation de ce médicament :

TACTUO est utilisé pour le traitement topique de l'acné vulgaire sur le visage, la poitrine et le dos.

Mode d'action du médicament :

TACTUO agit de deux manières. D'abord en débloquent les glandes sébacées bouchées et en empêchant la formation de bouchons. Ensuite, en détruisant les germes tels que *P. acnes*, bactérie présente dans l'acné, et en aidant à réduire l'inflammation. Votre acné devrait s'améliorer en 4 à 8 semaines et l'amélioration devrait s'accroître pendant que vous continuez d'utiliser TACTUO.

N'utilisez pas ce médicament :

- Si vous êtes enceinte.
- Si vous avez de l'eczéma ou si la peau du visage, de la poitrine ou du dos est très irritée (dermatite séborrhéique, p. ex.).
- Si vous êtes allergique aux ingrédients médicinaux de TACTUO ou à tout autre ingrédient du produit.

Ingrédients médicinaux :

TACTUO contient deux ingrédients médicinaux :

- l'adapalène 0,1 %
- le peroxyde de benzoyle 2,5 %

Ingrédients non médicinaux importants :

Autres ingrédients de TACTUO : copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, docusate sodique, édétate disodique, glycérine, isohexadécane, poloxamère 124, polysorbate 80, propylène glycol, oléate de sorbitan et eau purifiée.

Forme posologique :

Le gel topique TACTUO est présenté en tubes de 5 g et 60 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les femmes en âge de procréer ne devraient utiliser l'association topique d'adapalène et de peroxyde de benzoyle

qu'après avoir reçu les conseils sur la contraception d'un professionnel de la santé. Vous devriez arrêter d'utiliser TACTUO si vous êtes enceinte.

Évitez d'utiliser d'autres produits topiques potentiellement irritants, comme les savons et les cosmétiques contenant des agents asséchants (p. ex., de l'alcool) ou d'autres irritants (astringents, épices, etc.).

Évitez une exposition excessive au soleil, car votre peau peut devenir plus sensible au produit.

N'appliquez pas TACTUO sur des coupures, écorchures, zones d'eczéma ou coups de soleil.

AVANT d'utiliser TACTUO, parlez-en à votre médecin ou pharmacien si :

- Vous nourrissez au sein.
- Vous avez l'intention de vous exposer au soleil. Vous devriez au préalable utiliser un bon écran solaire (FPS 15 ou plus) conçu pour ne pas obstruer les pores (non comédogène) et porter des vêtements protecteurs.
- Vous utilisez d'autres médicaments antiacnéiques. Vous ne devez pas utiliser TACTUO avec d'autres médicaments contre l'acné à moins que votre médecin ne vous le prescrive.
- Vous êtes allergique au médicament, à un de ses ingrédients ou à un composant du contenant. Demandez conseil à votre médecin si vous êtes allergique à certains ingrédients ou composants du conditionnement, pour vous assurer que vous pouvez utiliser TACTUO.
- Vous suivez un traitement dépilatoire. N'utilisez pas de « cire » dépilatoire dans les zones où vous appliquerez TACTUO, car cela risque d'accroître la sensibilité de votre peau.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments pouvant interagir avec TACTUO :

Autres antiacnéiques ayant un effet asséchant sur la peau (produits contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique), qui peuvent accroître la rougeur, la sécheresse et la desquamation. Demandez à votre médecin si vous devez arrêter les autres antiacnéiques OU changer l'heure à laquelle vous les appliquez. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec TACTUO.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Patients à partir de 12 ans : appliquez TACTUO une fois par jour, le soir, avant le coucher. Lavez-vous d'abord le visage avec un nettoyant doux et séchez-vous la peau en la tamponnant avec une serviette douce – ne frottez pas. Ensuite, appliquez une couche mince de TACTUO sur les zones d'acné. En général, quatre globules de gel devraient suffire à couvrir tout le visage (un pour le front, un pour le menton et deux pour les joues). N'APPLIQUEZ PAS PAR POINT – couvrez toute la zone

affectée

En appliquant TACTUO, évitez les yeux, les lèvres et les coins du nez. Rincez-vous immédiatement les yeux à l'eau propre en cas de contact avec les yeux. TACTUO peut blanchir les cheveux et les tissus de couleur. Faites attention en appliquant TACTUO près de la chevelure.

Utilisez uniquement la quantité prescrite par votre médecin. L'application d'une quantité plus importante de TACTUO ne le rendra pas plus efficace ni plus rapide.

Surdosage :

En cas de surdosage, surtout en cas d'ingestion accidentelle, contactez immédiatement un praticien des soins de santé (un médecin, p. ex.), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

En cas d'ingestion accidentelle, en plus des instructions de l'encadré ci-dessus, demandez à votre médecin s'il conviendrait de faire un test de grossesse si vous êtes en âge de procréer.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, il n'est pas nécessaire de compenser l'oubli. Attendez le soir suivant et appliquez la même quantité de TACTUO que d'habitude. Ne dépassez pas la quantité recommandée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Ne vous découragez pas si l'application de TACTUO s'accompagne de rougeur, de sécheresse de la peau, de démangeaisons, de sensations de brûlure ou d'une exfoliation au début de l'utilisation (2 à 4 semaines). Cela est dû à l'ajustement de votre peau à l'action de TACTUO qui débouche les pores obstrués. Si ces problèmes subsistent ou empirent, parlez-en à votre médecin. Celui-ci peut vous recommander d'utiliser un humidificateur, de changer votre dose ou de réduire la fréquence d'application du médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez l'utilisation et appelez votre médecin ou pharmacien
	S'il est intense	Dans tous les cas	
Commun	Peau sèche, irritée, sensation de brûlure, rougeur	✓	
Peu commun	Peau très sèche, rouge et gonflée, démangeaisons, cloques ou coups de soleil		✓

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets secondaires de TACTUO. Si un effet inattendu se produit durant l'utilisation, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez TACTUO à température ambiante (15 à 30 °C). Protéger le produit du gel. Gardez-le hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1 A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES DE RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés par des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.galderma.ca ou en vous communiquant avec le promoteur, Galderma Canada Inc., au 1-800-467-2081

Ce dépliant a été préparé par Galderma Canada Inc.

Dernière révision : 18 mars 2011