

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FINACEA 15 % gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide azélaïque..... 150
mg

Pour 1 g de gel.

Excipients à effet notoire : 1 g de gel contient 1 mg d'acide benzoïque et 0,12 g de propylène glycol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel opaque blanc à jaunâtre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'acné papulo-pustuleuse d'intensité légère à modérée du visage.

Traitement local de la rosacée papulo-pustuleuse.

4.2. Posologie et mode d'administration

FINACEA est réservé au seul usage cutané.

Posologie

FINACEA doit être appliqué sur la peau affectée, deux fois par jour (matin et soir), en facilitant sa pénétration par un massage léger.

Approximativement 0,5 g, équivalent à 2,5 cm de gel, suffit pour la totalité du visage.

Population pédiatrique

Utilisation chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) dans le traitement de l'acné vulgaire. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de FINACEA lors de son utilisation chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de FINACEA dans le traitement de l'acné vulgaire n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de FINACEA dans le traitement de la rosacée papulo-pustuleuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Patients âgés

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients de plus de 65 ans.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Patients présentant une altération de la fonction rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

Mode d'administration

Avant l'application de FINACEA, la peau doit être soigneusement nettoyée à l'eau et séchée. L'utilisation d'un démaquillant doux est possible.

Les pansements ou bandages occlusifs ne doivent pas être utilisés et les mains doivent être lavées après application du gel.

En cas d'irritation cutanée (voir rubrique 4.8), la quantité de gel par application doit être diminuée ou la fréquence d'utilisation de FINACEA ramenée à une application quotidienne jusqu'à disparition de l'irritation. Si besoin, le traitement devra être interrompu pendant quelques jours.

Il est important d'utiliser FINACEA sans interruption pendant toute la durée du traitement. La durée du traitement par FINACEA est variable d'un patient à l'autre et dépend également de la sévérité du problème cutané.

Acné :

En règle générale, une amélioration nette apparaît après 4 semaines de traitement. Pour obtenir un résultat optimum, FINACEA peut être utilisé pendant plusieurs mois en fonction du résultat clinique. En l'absence d'amélioration après un mois, ou en cas d'exacerbation de l'acné, FINACEA doit être arrêté et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Rosacée :

En règle générale, une amélioration nette apparaît après 4 semaines de traitement. Pour obtenir un résultat optimum, FINACEA peut être utilisé pendant plusieurs mois en fonction du résultat clinique. En l'absence d'amélioration après 2 mois ou en cas d'exacerbation de la rosacée, FINACEA doit être arrêté et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réservé à l'usage externe.

Il faut prendre soin d'éviter tout contact avec les yeux, la bouche et toute autre muqueuse lors de l'utilisation de FINACEA et il faut en avertir les patients (voir rubrique 5.3). En cas de contact accidentel avec les yeux, la bouche et/ou les muqueuses un rinçage abondant à l'eau doit être pratiqué. Si l'irritation oculaire persiste, les patients doivent consulter un médecin. Les mains doivent être lavées après chaque application de FINACEA

FINACEA contient 1 mg d'acide benzoïque par gramme de gel. L'acide benzoïque peut provoquer une irritation locale.

FINACEA contient 120 mg de propylène glycol par gramme de gel.

L'utilisation concomitante de démaquillants, teintures et astringents à base d'alcool, d'agents abrasifs et exfoliants, est déconseillée chez les patients utilisant FINACEA dans le traitement de la rosacée.

Une aggravation de l'asthme chez des patients traités avec de l'acide azélaïque a été rapportée dans de rares cas lors de la surveillance post-commercialisation.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La composition de FINACEA ne permet pas d'envisager l'existence d'interactions indésirables avec tout autre produit pouvant affecter la sécurité du médicament. Aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été relevée au cours des études cliniques contrôlées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'administration cutanée d'acide azélaïque chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un risque d'effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Néanmoins, la dose sans effet nocif observé chez l'animal varie, selon les études, de 3 à 32 fois la dose maximale humaine recommandée en fonction de la surface corporelle (voir rubrique 5.3).

Il faut être prudent lors de la prescription d'acide azélaïque à une femme enceinte.

Allaitement

In vivo, on ne sait pas si l'acide azélaïque est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, un passage de cette substance dans le lait maternel a été mis en évidence in vitro par une technique de dialyse à l'équilibre.

Cependant, le passage de l'acide azélaïque dans le lait maternel n'est pas susceptible de causer un changement significatif du niveau initial d'acide azélaïque dans le lait maternel. L'acide azélaïque ne se concentre pas dans le lait et après application cutanée de FINACEA, moins de 4% d'acide azélaïque est absorbé dans la circulation systémique, ce qui n'augmente pas l'exposition endogène au-delà du niveau physiologique.

Toutefois, il faut être prudent lorsque FINACEA est administré chez une femme qui allaite.

Les enfants ne doivent pas être mis en contact avec la zone traitée (peau/sein).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de FINACEA sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité chez le rat mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FINACEA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Sur la base des essais cliniques et des données de surveillance post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : prurit, brûlure et douleur au site

d'application.

Les fréquences des effets indésirables observés au cours des études cliniques et issus de la surveillance post-commercialisation, répertoriés dans le tableau ci-dessous, sont définies selon les normes de fréquence MedDRA :

Très fréquent (? 1/10),

Fréquent (? 1/100, < 1/10),

Peu fréquent (? 1/1000, <1/100),

Rare (? 1/10 000, < 1/1 000),

Très rare (< 1/10 000),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare¹
Affections du système immunitaire				hypersensibilité (qui peut survenir avec un ou plusieurs des effets indésirables suivants : angioedème, gonflement oculaire, gonflement du visage, dyspnée) Aggravation de l'asthme (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite de contact Acné*	Irritation cutanée Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Brûlure au site d'application	Rash au site d'application	Erythème au site d'application, Exfoliation** au site d'application Chaleur** au site d'application Altération de la couleur** au site d'application	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare ¹
Douleur au site d'application	Paresthésie au site d'application	Gêne* au site d'application		
Prurit au site d'application	Sécheresse au site d'application ?dème* au site d'application	Urticaire* au site d'application		

* dans l'indication rosacée

** dans l'indication acné

¹Ces effets indésirables ont été rapportés durant l'utilisation post-commercialisation de FINACEA.

Les irritations cutanées locales régressent au cours du traitement (voir conduite à tenir dans la rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Traitement de l'acné vulgaire chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans :

Dans quatre études cliniques de phase II et II/III qui incluaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans (120/383; 31%), l'incidence générale des effets indésirables observés sous FINACEA était similaire dans les groupes 12-17 ans (40%), âgés de plus de 18 ans (37%) et dans la population totale de patients (38%). Cette similarité était également retrouvée avec le groupe 12-20 ans (40%).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

En raison de la très faible toxicité locale et systémique de l'acide azélaïque, une intoxication est peu probable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations anti-acnéiques à usage local, code ATC : D10A X03.

Acné :

On présume que l'efficacité thérapeutique de l'acide azélaïque dans l'acné repose sur une action antimicrobienne et un effet direct sur l'hyperkératose folliculaire.

In vitro et in vivo, l'acide azélaïque inhibe la prolifération des kératinocytes et normalise les dernières étapes de la différenciation épidermique qui sont perturbées dans l'acné.

Sur le plan clinique, on observe une diminution significative de la densité de colonisation de *Propionibacterium acnes* et une diminution significative de la fraction des acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée.

Dans deux études cliniques, randomisées en double aveugle, FINACEA était significativement supérieur à ses excipients seuls en ce qui concerne la médiane de diminution de la somme des papules et pustules et était 6 % moins efficace que le peroxyde de benzoyle 5 % ($p = 0,056$). Dans ces études, l'efficacité de FINACEA sur les comédons a été évaluée comme critère secondaire. FINACEA était plus efficace que les excipients seuls en terme de réduction médiane relative des comédons et était moins efficace que le peroxyde de benzoyle 5 %.

Rosacée :

Bien que la pathophysiologie de la rosacée ne soit pas complètement élucidée, il est de plus en plus admis que l'inflammation impliquant l'élévation de plusieurs molécules effectrices pro-inflammatoires telles que la kallikréine-5 et la cathélicidine ainsi que des espèces réactives de l'oxygène (ROS), est un processus central de cette maladie.

Il a été démontré que l'acide azélaïque module la réponse inflammatoire des kératinocytes humains normaux en : a) activant le γ -récepteur activé par les proliférateurs de peroxydase (PPAR γ) ; b) inhibant la trans-activation du facteur nucléaire kB (NF-kB) ; c) inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires et d) en inhibant la libération des ROS par les neutrophiles, ainsi que les effets de piégeages directs sur les ROS existantes.

En outre, il a été démontré que l'acide azélaïque inhibe directement la kallikréine-5 et l'expression de la cathélicidine dans trois modèles : in vitro (kératinocytes humains), sur la peau murine et sur la peau du visage des patients atteints de rosacée.

Ces propriétés anti-inflammatoires de l'acide azélaïque peuvent jouer un rôle dans le traitement de la rosacée.

Bien que la signification clinique de ces résultats en ce qui concerne la kallikréine-5 et la cathélicidine et leur impact sur la pathophysiologie de la rosacée ne soit pas encore pleinement démontrée dans une large étude clinique, des études initiales sur la peau du visage humain semblent confirmer les résultats in vitro et les résultats sur le modèle murin.

Dans deux études de 12 semaines, dans la rosacée papulo-pustuleuse, contrôlées contre l'excipient seul, FINACEA était statistiquement supérieur à son excipient en ce qui concerne la réduction des lésions inflammatoires, l'évaluation globale de l'investigateur, le taux global d'amélioration et l'amélioration de l'érythème.

Dans l'étude clinique dans la rosacée papulo-pustuleuse versus métronidazole 0,75 %, FINACEA s'est montré significativement supérieur en ce qui concerne la réduction du nombre de lésions (72,7 % versus 55,8 %), le taux global d'amélioration et l'amélioration de l'érythème (56 % versus 42%).

Le taux d'effets indésirables cutanés, qui dans la plupart des cas étaient moyens à modérés, était de 25,8 % avec FINACEA et de 7,1 % avec métronidazole 0,75 % gel. Il n'y a pas eu d'effet notable sur la télangiectasie au cours de ces trois études cliniques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide azélaïque pénètre dans toutes les couches de la peau après l'application locale du gel. La pénétration est plus rapide dans la peau lésée que dans la peau saine. Une fraction de 3,6 % de la dose appliquée était absorbée par voie percutanée après une application locale unique de 1 g d'acide azélaïque (administré sous la forme de 5 g de SKINOREN 20 % crème). Des études cliniques réalisées chez des patients acnéiques ont montré des taux d'absorption similaires de l'acide azélaïque avec FINACEA et SKINOREN 20 % crème.

Une partie de l'acide azélaïque absorbé par la peau est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La fraction restante est dégradée par β -oxydation en acides dicarboxyliques à chaîne plus courte (C7, C5), qui ont également été retrouvés dans l'urine.

Les taux plasmatiques à l'équilibre de l'acide azélaïque chez les patients traités deux fois par jour pendant 8 semaines avec FINACEA pour une rosacée étaient du même ordre que ceux observés chez les volontaires et les patients acnéiques ayant un régime normal. Ceci indique que l'absorption percutanée de FINACEA après administration biquotidienne ne modifie pas de façon cliniquement significative les quantités systémiques d'acide azélaïque provenant de l'alimentation et de sources endogènes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité par administration répétée et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études du développement embryo-foetal réalisées chez le rat, le lapin et le singe, l'acide azélaïque administré par voie orale durant la période d'organogenèse a mis en évidence une embryotoxicité à des doses associées à une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour le développement embryo-fœtal correspondait chez le rat à 32 fois la dose maximale humaine recommandée (MRHD) selon la surface corporelle (BSA), à 6,5 fois chez le lapin et à 19 fois chez le singe (voir rubrique 4.6).

Dans une étude du développement péri- et post-natal réalisée chez le rat, l'acide azélaïque administré oralement à partir du 15^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jour de post-partum, a mis en évidence de légères perturbations dans le développement post-natal des fœtus à des doses orales associées à une toxicité maternelle. Dans cette étude, la NOAEL correspondait à 3 fois la MHRD selon la BSA. Aucun effet sur la maturation sexuelle des fœtus n'a été observé au cours de cette étude.

Les études in vitro et in vivo avec l'acide azélaïque n'ont pas révélé d'effets mutagènes sur les cellules germinales et somatiques. Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité après administration d'acide azélaïque par voie orale n'a été réalisée. Dans une étude de carcinogénicité dermique réalisée pendant 26 semaines sur des souris transgéniques mâles et femelles (Tg.Ac), FINACEA et l'excipient gel ont augmenté le nombre de papillomes à l'endroit traité chez les animaux mâles après 2 applications par jour. Cet effet n'a pas été observé après administration unique chez les souris mâles et femelles. Cet effet peut être associé à l'application de l'excipient. La pertinence clinique de ces données observées chez l'animal n'est pas établie chez l'homme, en particulier au regard de la validité contestable du système d'essai Tg.Ac.

L'acide azélaïque mis en contact avec les yeux des singes et des lapins a provoqué des réactions d'irritation modérées à sévères. Aussi, le contact avec les yeux doit être évité.

L'administration unique d'acide azélaïque par voie intraveineuse n'a pas montré d'effets sur le système nerveux (test Irwin), la fonction cardiovasculaire, le métabolisme intermédiaire, les muscles lisses et les fonctions hépatiques et rénales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide benzoïque (E210)

Carbomères

Eau purifiée

Edétate disodique

Hydroxyde de sodium

Lécithine
Polysorbate 80
Propylèneglycol
Triglycérides à chaîne moyenne

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium, avec surface interne enduite d'une résine époxy et bouchon à vis en polyéthylène.

Tubes de 5, 30, 50, et 2 x 50 g

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LEO PHARMA A/S
INDUSTRI-PARKEN 55
2750 BALLERUP
DANEMARK

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 362 443 9 9 : 5 g en tube (Aluminium vernis).
- 34009 362 444 5 0 30 g en tube (Aluminium vernis).
- 34009 362 445 1 1 : 50 g en tube (Aluminium vernis).
- 34009 302 617 6 7 : 2 x 50 g en tube (Aluminium vernis).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I