

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr[®]NDUVRA[®]
crème de tapinarof
Crème, 1 % p/p pour usage topique
Agoniste du récepteur des hydrocarbures aryliques

Organon Canada Inc.
16766 route Transcanadienne
Kirkland QC Canada, H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation :
2026-08-20

Numéro de contrôle de la présentation: 300819

[®] Dermavant Sciences GmbH. Utilisée sous licence.

© 2026 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-08
1 Indications, 1.1 Pédiatrie	2026-08
7 Mises en garde et précautions, Hypersensibilité	2026-08
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	2026-08
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2026-08

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications.....	4
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 Surdosage	6
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	6
7 Mises en garde et précautions	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Grossesse.....	7
7.1.2 Allaitement	7
7.1.3 Enfants et adolescents.....	7
7.1.4 Personnes âgées	8
8 Effets indésirables	8

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	8
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	11
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
9	Interactions médicamenteuses	11
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.3	Interactions médicament-comportement	11
9.4	Interactions médicament-médicament	11
9.5	Interactions médicament-aliment	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	12
10	Pharmacologie clinique	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie.....	12
10.3	Pharmacocinétique.....	12
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	14
	Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	15
13	Renseignements pharmaceutiques	15
14	Études cliniques	16
14.1	Études cliniques par indication.....	16
16	Toxicologie non clinique.....	23
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	25

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

- **Psoriasis en plaques**

NDUVRA® (crème de tapinarof) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis en plaques chez les adultes.

- **Dermatite atopique**

NDUVRA (crème de tapinarof) est indiqué pour le traitement topique de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus.

1.1 Pédiatrie

Psoriasis en plaques

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

Dermatite atopique

Pédiatrie (2 ans à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NDUVRA chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les patients pédiatriques de ce groupe d'âge ([7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

Pédiatrie (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée concernant NDUVRA; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Psoriasis en plaques

Aucune différence globale quant à l'efficacité, à l'innocuité ou à la tolérabilité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes dans les études cliniques ([7.1.4 Personnes âgées](#)).

Dermatite atopique

Aucune différence globale quant à l'efficacité, à l'innocuité ou à la tolérabilité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients adultes plus jeunes. Les études cliniques portant sur NDUVRA menées chez des patients atteints de dermatite atopique ne comprenaient pas un nombre de sujets âgés de 65 ans et plus suffisamment élevé pour que l'on puisse déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 Contre-indications

NDUVRA est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la

liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation de NDUVRA en association avec d'autres traitements topiques ou à action générale contre le psoriasis en plaques ou la dermatite atopique n'a pas été étudiée.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est une fine couche de NDUVRA appliquée sur les zones touchées, une fois par jour. NDUVRA peut être utilisé sur toutes les surfaces cutanées, y compris la tête, le cou et les zones intertrigineuses.

Psoriasis en plaques

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation contre le psoriasis dans la population pédiatrique (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Dermatite atopique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans. NDUVRA est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans atteints de dermatite atopique (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans.

4.4 Administration

NDUVRA est destiné à un usage topique externe uniquement. NDUVRA n'est pas conçu pour un usage oral, ophtalmique ou intravaginal (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

NDUVRA doit être appliqué sur les zones touchées, sèches et propres de la peau. NDUVRA ne doit pas être appliqué sur les zones non touchées de la peau.

Les patients doivent se laver les mains après l'application, sauf si des lésions aux mains ou aux ongles sont traitées. Si une autre personne applique la crème NDUVRA sur la peau du patient, elle doit se laver les mains après l'application.

Les patients doivent éviter de nager, de se baigner, de prendre une douche ou de pratiquer une activité éprouvante pendant au moins 2 heures après l'application de NDUVRA.

Les patients doivent attendre 30 minutes après l'application de NDUVRA avant d'appliquer un émollient.

NDUVRA ne doit pas être appliqué sur des zones de la peau touchées par une infection bactérienne, fongique ou virale active.

4.5 Dose oubliée

Il faut conseiller aux patients d'appliquer la crème NDUVRA dès que possible, le même jour, s'ils oublient de l'utiliser selon les directives, puis de reprendre leur horaire habituel le lendemain. Les patients doivent être avisés qu'ils ne doivent pas utiliser NDUVRA plus d'une fois par jour pour compenser l'oubli d'une dose quotidienne le jour précédent. Le traitement peut se poursuivre le

lendemain.

5 Surdosage

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques concernant les signes et symptômes d'une surdose de NDUVRA. Aucune surdose de NDUVRA n'est attendue avec l'application cutanée. Si un surplus de NDUVRA a été appliqué, l'excédent doit être essuyé.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème/tapinarof (1 % p/p) Chaque gramme de crème NDUVRA contient 10 mg de tapinarof.	Acide benzoïque, acide citrique monohydraté, cire émulsifiante, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée, édétate disodique, éther monoéthylique de diéthylèneglycol, éther stéarylique de polyoxyl 2, éther stéarylique de polyoxyl 20, hydroxytoluène butylé, polysorbate 80, propylène glycol et triglycérides à chaîne moyenne.

NDUVRA (tapinarof, crème) est une crème blanche à blanc cassé qui ne présente aucun signe visible de séparation de phase et est offert en :

- tube d'aluminium de 2 g (échantillon) muni d'un opercule scellé et d'un capuchon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) permettant de percer l'opercule.
- tube laminé avec couche barrière en aluminium (ABL) de 60 g muni d'un épaulement en polyéthylène haute densité (PEHD), d'un opercule scellé pelable et d'un capuchon blanc en polypropylène (PP).

7 Mises en garde et précautions

Généralités

NDUVRA est réservé à un usage externe. La crème NDUVRA n'est pas destinée à un usage oral, ophtalmique ou intravaginal.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité cutanée sévères, à savoir de rares cas d'érythème polymorphe ou d'érythème et de dermatite de contact, ont été signalées avec NDUVRA. Dans certains cas, la réaction

s'est propagée hors du site d'application vers des zones de la peau non traitées. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, l'arrêt du traitement avec NDUVRA s'impose.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation de la crème NDUVRA chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures, de fausse couche ou d'autres effets néfastes liés au médicament pour la mère ou le fœtus. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration sous-cutanée de tapinarof à des rates et des lapines gestantes pendant la période d'organogenèse n'a pas entraîné d'effets indésirables significatifs à des doses correspondant à respectivement 264 fois et 16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain ([16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence de tapinarof dans le lait maternel humain ou les effets du tapinarof sur le nourrisson allaité, ni sur la production de lait. Après administration sous-cutanée à des rates gestantes, le tapinarof a été détecté chez la progéniture, ce qui suggère le passage du tapinarof dans le lait des rates allaitantes (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). Lorsqu'un médicament est retrouvé dans le lait maternel chez l'animal, il est probable qu'il soit retrouvé dans le lait maternel humain. Il faut donc prendre en compte les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant, mais également le besoin clinique de la mère d'être traitée par NDUVRA, ainsi que les effets indésirables potentiels de NDUVRA ou de la maladie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité ([16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.3 Enfants et adolescents

Psoriasis en plaques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Dermatite atopique

Enfants et adolescents (2 ans à < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NDUVRA dans le traitement topique de la dermatite atopique ont été démontrées chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus. L'utilisation de la crème NDUVRA pour cette indication est étayée par des données probantes tirées de deux études adéquates et bien contrôlées (ADORING 1 et ADORING 2), qui comprenaient 654 patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus (dont 436 ont été traités avec la crème NDUVRA) atteints de dermatite atopique modérée à sévère (voir [14 Études cliniques](#)). Les effets indésirables survenus plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les adultes étaient une infection des voies respiratoires supérieures et une infection de l'oreille (voir [8 Effets indésirables](#)).

Enfants (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée concernant NDUVRA; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Psoriasis en plaques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 1 090 patients exposés à NDUVRA dans le cadre d'études cliniques, 136 (12,5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, parmi lesquels 8 (0,7 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'efficacité, à l'innocuité ou à la tolérabilité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes dans les études cliniques.

Dermatite atopique

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 541 patients exposés à la crème NDUVRA dans le cadre des études cliniques ADORING 1 et ADORING 2, 20 (3,7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, parmi lesquels 4 (0,7 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'efficacité, à l'innocuité ou à la tolérabilité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients adultes plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés lors des études cliniques sur le psoriasis et la dermatite atopique étaient les réactions cutanées locales, y compris la folliculite et la dermatite de contact, ainsi que la céphalée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Études cliniques sur le psoriasis en plaques

Dans deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu, multicentriques et contrôlés par excipient (DMVT-505-3001 [PSOARING 1] et DMVT-505-3002 [PSOARING 2]), 1 025 adultes atteints de psoriasis en plaques ont été traités avec la crème NDUVRA ou un excipient en crème une fois par jour pendant une période maximale de 12 semaines (voir [14 Études cliniques](#)).

Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans, l'âge médian global étant de 51 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (85 %) et de sexe masculin (57 %), et 85 % n'étaient pas d'origine hispanique ou latine (voir [14 Études cliniques](#)).

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités avec la crème NDUVRA et pour lesquels le taux était supérieur au taux observé avec l'excipient.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients dans les études cliniques PSOARING 1 et PSOARING 2 de 12 semaines

Effet indésirable	Crème de tapinarof N = 683 n (%)	Excipient en crème N = 342 n (%)
Infections et infestations		
Folliculite ^a	140 (20)	3 (1)
Rhinopharyngite ^b	73 (11)	31 (9)
Grippe ^c	14 (2)	2 (1)
Affections du système nerveux		
Céphalée ^d	26 (4)	5 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Dermatite de contact ^e	45 (7)	2 (1)
Prurit ^f	20 (3)	2 (1)

^a Le terme « folliculite » inclut la folliculite au site d'application et la folliculite.

^b Le terme « rhinopharyngite » inclut la rhinopharyngite, la congestion nasale, la pharyngite, l'infection respiratoire virale, la rhinorrhée, la congestion sinusienne, l'infection des voies aériennes supérieures et l'infection virale des voies aériennes supérieures.

^c Le terme « grippe » inclut la grippe et le syndrome grippal.

^d Le terme « céphalée » inclut la céphalée, la migraine et la céphalée de tension.

^e Le terme « dermatite de contact » inclut la dermatite, la dermatite de contact, la dermatite de la main et l'éruption cutanée.

^f Le terme « prurit » inclut le prurit au site d'application, le prurit, le prurit généralisé et le prurit génital.

Les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement chez > 1 % des patients traités par la crème NDUVRA étaient la dermatite de contact (2,9 %) et la folliculite (2,8 %). La fréquence des cas de folliculite était plus faible chez les femmes (14,2 %) que chez les hommes (24,4 %).

Dans le cadre d'une étude ouverte sur l'innocuité (DMVT-505-3003 [PSOARING 3]), 763 patients ont été traités pendant un maximum de 40 semaines supplémentaires après avoir terminé l'étude PSOARING 1 ou PSOARING 2. Les effets indésirables suivants ont été rapportés en plus des effets indésirables signalés lors des études cliniques PSOARING 1 et PSOARING 2 de 12 semaines : urticaire (1,0 %) et éruption d'origine médicamenteuse (0,8 %).

Études cliniques sur la dermatite atopique

Dans deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu, multicentriques et contrôlées par excipient (DMVT-505-3101 [ADORING 1] et DMVT-505-3102 [ADORING 2]), 811 patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique ont été traités avec la crème NDUVRA ou un excipient en crème une fois par jour pendant une période maximale de 8 semaines (voir [14 Études cliniques](#)).

Les patients étaient âgés de 2 à 81 ans, l'âge médian global étant de 11 ans. La majorité (51 %) des patients étaient de race blanche, 31 % étaient de race noire, 12 % étaient d'origine asiatique, 54 % étaient de sexe féminin; 78 % des patients étaient considérés comme n'étant pas d'origine hispanique ou latine.

Le tableau 3 présente les effets indésirables du médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités avec la crème NDUVRA et pour lesquels le taux était supérieur au taux observé avec l'excipient.

Tableau 3 – Effets indésirables du médicament survenus chez ≥ 1 % des patients dans les études cliniques ADORING 1 et ADORING 2 de 8 semaines

Effet indésirable du médicament	Crème de tapinarof N = 541 n (%)	Excipient en crème N = 270 n (%)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	66 (12)	15 (6)
Folliculite ^b	51 (9)	3 (1)
Infection des voies respiratoires inférieures ^c	25 (5)	6 (2)
Infection de l'oreille ^e	10 (2)	1 (0)
Affections du système nerveux		
Céphalée	23 (4)	3 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Asthme ^d	12 (2)	1 (0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur aux membres ^f	9 (2)	1 (0)
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	10 (2)	2 (1)
Douleur abdominale ^g	6 (1)	0 (0)

^a Le terme « infection des voies respiratoires supérieures » inclut l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, la congestion nasale, la sinusite, la pharyngite streptococcique, la toux, la douleur oropharyngée, la pharyngite, la sinusite aiguë, l'infection à streptocoque, le résultat positif au test de dépistage du streptocoque, l'infection virale des voies respiratoires supérieures, l'infection virale, la rhinorrhée et la congestion des sinus.

^b Le terme « folliculite » inclut la folliculite, la folliculite au site d'application, la kératose pilaire et l'eczéma folliculaire.

^c Le terme « infection des voies respiratoires inférieures » inclut l'infection des voies respiratoires inférieures, la COVID-19, la grippe, la bronchite et la pneumonie.

^d Le terme « asthme » inclut l'asthme et la respiration sifflante.

^e Le terme « infection de l'oreille » inclut l'infection de l'oreille, l'otite moyenne, l'otite externe et l'otite moyenne aiguë.

^f Le terme « douleur aux membres » inclut la douleur aux membres et l'arthralgie.

^g Le terme « douleur abdominale » inclut la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,8 % dans le groupe NDUVRA et de 4,1 % dans le groupe excipient.

Dans le cadre d'une étude ouverte sur l'innocuité (ADORING 3), 728 patients (124 patients adultes et 604 patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus) ont été traités pendant un maximum de 48 semaines. De ce nombre, 624 patients avaient terminé l'étude ADORING 1 ou l'étude ADORING 2, 28 patients pédiatriques avaient terminé une étude menée dans des conditions d'utilisation maximale et 76 patients pédiatriques ont été traités seulement dans le cadre de l'étude ADORING 3. Le profil d'innocuité observé au cours de l'étude à long terme de 48 semaines sur l'innocuité comportant l'utilisation continue ou intermittente de NDUVRA concordait généralement avec celui observé pendant la période de 8 semaines contrôlée par excipient.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Enfants et adolescents (2 ans à 17 ans) :

Les études cliniques sur la dermatite atopique, ADORING 1 ET ADORING 2, ont recruté 654 patients âgés de 2 à 17 ans, dont 436 ont été traités avec NDUVRA. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus concordaient généralement avec ceux observés chez les adultes atteints de dermatite atopique. Les effets indésirables survenus plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les adultes étaient une infection des voies respiratoires supérieures et une infection de l'oreille.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles cutanés : Deux patients (0,3 %) ayant utilisé la crème NDUVRA dans les études cliniques pivots sur le psoriasis en plaques ont présenté de l'urticaire. Quatre patients (0,7 %) ayant utilisé la crème NDUVRA dans les études cliniques pivots sur la dermatite atopique ont présenté de l'urticaire.

Troubles au site d'administration : Cinq patients (0,9 %) ayant utilisé la crème NDUVRA dans les études cliniques pivots sur la dermatite atopique ont signalé une douleur au site d'application.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Au vu des données *in vitro* et de la faible exposition systémique, aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec NDUVRA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : On ne s'attend pas à ce que le tapinarof ait un effet inhibiteur sur le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 ou le CYP3A4/5, ou un effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4 dans les conditions d'utilisation clinique.

Systèmes de transport : On ne s'attend pas à ce que le tapinarof ait un effet inhibiteur sur la BCRP, le BSEP, le MATE1, le MATE-2K, l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT1, l'OCT2 ou la P-gp dans les conditions d'utilisation clinique. Le tapinarof n'est pas un substrat de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ni de la P-gp.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été évaluées, car elles ne s'appliquent pas dans le cas des produits topiques.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées, car elles ne s'appliquent pas dans le cas des produits topiques.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été évaluées.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le tapinarof est une petite molécule agoniste non stéroïdienne du récepteur des hydrocarbures aryliques (R_hA).

Les mécanismes précis par lesquels le tapinarof exerce son action thérapeutique chez les patients atteints de psoriasis sont inconnus.

On croit que le tapinarof exerce son action thérapeutique en activant le R_hA et, par la suite, l'homéostasie cutanée. Lors des études précliniques, il a été montré que le tapinarof entraîne une diminution des cytokines Th2 pro-inflammatoires intervenant dans la dermatite atopique et des cytokines Th17 intervenant dans le psoriasis (comme le montrent les modèles murins et les tests *in vitro*), et qu'il augmente l'expression des gènes codant pour les protéines de la barrière cutanée, comme la filaggrine, et des gènes participant à la production de lipides, comme les céramides (comme le montrent les tests *in vitro*). De plus, des lymphocytes T traités par le tapinarof ont présenté une survie réduite lors d'une analyse *in vitro* de l'interaction entre les CPA et les lymphocytes T, ce qui semble indiquer que le tapinarof pourrait perturber la signalisation entre les CPA et les lymphocytes T qui permet d'assurer la persistance des lymphocytes T résidents mémoire.

10.2 Pharmacodynamie

Les propriétés pharmacodynamiques de la crème NDUVRA sont inconnues.

Électrophysiologie cardiaque

À la dose approuvée, NDUVRA n'allonge pas l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques de tapinarof étaient plus élevées chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique que chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Adultes atteints de psoriasis en plaques

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de NDUVRA chez des patients âgés de 27 à 73 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à grave et dont la surface corporelle traitée variait de 21 % à 46 %

	C_{max} (ng/mL) N	T_{max} (h) N	t_½ (h)	ASC_{0-dern.} (ng*h/mL) N
Jour 1	0,898 ± 1,448 21	3,10 (1,1; 23,8) 18	S. O.	4,067 ± 6,331 17
Jour 29	0,116 ± 0,148 19	3,17 (1,1; 12,2) 11	S. O.	0,609 ± 0,646 11

Données présentées sous forme de moyenne ± É.-T., à l'exception du T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (intervalle); S. O. = sans objet.

Remarque : Parmi les 21 patients pour lesquels des échantillons pharmacocinétiques étaient disponibles au jour 1, 18 présentaient un T_{max} estimable et 4 présentaient une ASC_{0-t} estimable. Parmi les 19 patients pour lesquels des échantillons pharmacocinétiques étaient disponibles au jour 29, 11 présentaient un T_{max} estimable et 1 présentait une ASC_{0-t} estimable.

Patients pédiatriques atteints de dermatite atopique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de NDUVRA par groupe d'âge chez des patients pédiatriques atteints de dermatite atopique modérée à sévère et dont la surface corporelle traitée variait de 26 % à 90 %

Paramètre pharmacocinétique (moyenne $\pm$ É.-T.)	2 à 6 ans	7 à 11 ans	12 à 17 ans
Jour 1			
C_{max} (ng/mL)	3,8 $\pm$ 5,87	2,2 $\pm$ 2,5	1,3 $\pm$ 1,8
N	12	11	12
ASC_{0-t} (ng.h/mL)	5,5 $\pm$ 6,2	5,2 $\pm$ 5,9	3,3 $\pm$ 4,8
N	12	11	11
Jour 28			
C_t (ng/mL)	0,046 $\pm$ 0,107	0,089 $\pm$ 0,130	0,125 $\pm$ 0,413
N	10	8	11

C_t : concentration à la fin de l'intervalle posologique de 24 heures le jour 28.

La surface corporelle atteinte était ≥ 35 % chez les patients âgés de 2 à 11 ans et ≥ 26 % chez les patients âgés de 12 à 17 ans; les patients ont été traités une fois par jour par NDUVRA.

Absorption

Adultes atteints de psoriasis en plaques

La crème NDUVRA présente une faible absorption générale après application topique, et les applications répétées n'entraînent pas d'accumulation. L'absorption générale a été évaluée chez 21 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave touchant une surface corporelle moyenne de 27,2 % (intervalle : 21 à 46 %). La concentration plasmatique du tapinarof était inférieure aux limites quantifiables du test (la limite inférieure de quantification était de 50 pg/mL) dans 68 % des échantillons pharmacocinétiques. Au jour 1, les valeurs moyennes $\pm$ É.-T. de la C_{max} et de l' $ASC_{0-dern.}$ étaient de 0,90 $\pm$ 1,4 ng/mL et de 4,1 $\pm$ 6,3 ng.h/mL, respectivement. Au jour 29, les concentrations plasmatiques étaient plus faibles, et les valeurs moyennes $\pm$ É.-T. de la C_{max} et de l' $ASC_{0-dern.}$ étaient de 0,12 $\pm$ 0,15 ng/mL et de 0,61 $\pm$ 0,65 ng.h/mL, respectivement. Dans les études de phase III portant sur des patients atteints de psoriasis en plaques léger à grave touchant de 3 à 20 % de la surface corporelle, les concentrations plasmatiques étaient inférieures aux limites quantifiables pour ≥ 95 % des échantillons pharmacocinétiques.

Patients pédiatriques atteints de dermatite atopique

Les propriétés pharmacocinétiques de la crème NDUVRA ont été évaluées chez 36 patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère et présentant une surface corporelle atteinte (moyenne $\pm$ É.-T.) de 43 % $\pm$ 15 % (plage de 26 % à 90 %). Dans cette étude, les patients ont appliqué une quantité d'environ 3,2 g/jour pendant 27 jours.

Les concentrations plasmatiques étaient inférieures aux limites quantifiables dans 25 % des échantillons pharmacocinétiques au jour 1 et dans 76 % des échantillons pharmacocinétiques au jour 28. Au jour 1, les valeurs moyennes $\pm$ É.-T. de la $C_{\max}$ et de l' $ASC_{0-\text{dern.}}$ étaient de $2,4 \pm 3,9$ ng/mL et de $4,7 \pm 5,6$ ng.h/mL, respectivement, dans l'ensemble de la population pédiatrique atteinte de dermatite atopique. Le tableau 5 présente les valeurs moyennes $\pm$ É.-T. de la $C_{\max}$ et de l' $ASC_{0-\text{dern.}}$ au jour 1 chez les patients pédiatriques atteints de dermatite atopique stratifiés selon l'âge.

Distribution

In vitro, la liaison du tapinarof aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 99 %.

Métabolisme

In vitro, le tapinarof est métabolisé dans le foie par plusieurs voies, y compris l'oxydation, la glucuronidation et la sulfatation.

Élimination

La demi-vie d'élimination chez l'humain n'a pas pu être déterminée de façon fiable en raison de l'absence de concentrations plasmatiques de tapinarof détectables pendant la phase d'élimination.

Après une administration unique par voie cutanée chez des porcs miniatures, moins de 1 % de la substance administrée était retrouvé dans les excréments, ce qui suggère une faible absorption.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 2 °C à 25 °C.

Ne pas congeler. Protéger de la chaleur excessive. Garder hors de la portée des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

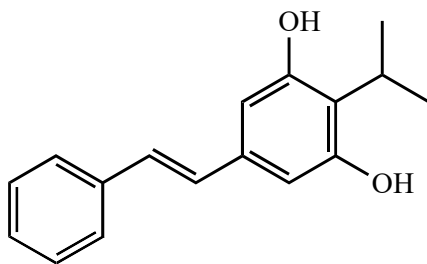
Nom propre/usuel : Tapinarof

Nom chimique : 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilbène

(*E*)-2-isopropyl-5-styrylbenzène-1,3-diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₁₈O₂, 254,32

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche à brun pâle

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement du psoriasis en plaques chez les adultes

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PSOARING 1 (DMVT-505-3001)	Étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité chez les adultes atteints de psoriasis en plaques	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % ou d'excipient en crème appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 12 semaines.	Nombre total d'inscrits : 510 Crème de tapinarof à 1 % : 340 Excipient en crème : 170	49,6 (18 à 75)	Crème de tapinarof à 1 % : Femmes : 127 Hommes : 213 Excipient en crème : Femmes : 84 Hommes : 86
PSOARING 2 (DMVT-505-3002)	Étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité chez les adultes atteints de psoriasis en plaques	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % ou d'excipient en crème appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 12 semaines.	Nombre total d'inscrits : 515 Crème de tapinarof à 1 % : 343 Excipient en crème : 172	50,0 (18 à 75)	Crème de tapinarof à 1 % : Femmes : 155 Hommes : 188 Excipient en crème : Femmes : 70 Hommes : 102

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PSOARING 3 (DMVT-505-3003)	Étude de prolongation à long terme ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez des adultes atteints de psoriasis en plaques	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 40 semaines maximum.	Nombre total d'inscrits : 763	50,7 (18 à 75)	Femmes : 315 Hommes : 448

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par excipient ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la crème NDUVRA® pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques (PSOARING 1 et PSOARING 2). Ces études ont été menées chez un total de 1 025 patients répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour être traités par la crème NDUVRA ou l'excipient en crème à raison d'une application par jour pendant 12 semaines sur toutes les lésions, quel que soit leur emplacement anatomique.

Ces études ont recruté des hommes et des femmes âgés de 18 à 75 ans ayant reçu un diagnostic clinique de psoriasis en plaques chronique et dont la maladie était stable depuis au moins 6 mois au début de l'étude. Les patients présentaient un pourcentage moyen de surface corporelle atteinte $\geq 3\%$ et $\leq 20\%$, à l'exclusion du cuir chevelu, de la paume des mains, des ongles de mains et de pieds, et de la plante des pieds. La gravité initiale de la maladie était déterminée à l'aide de l'échelle PGA (*Physician Global Assessment*, évaluation globale par le médecin) à 5 points. Au début de l'étude, les patients présentaient un score indiquant une maladie « légère » (2), « modérée » (3) ou « grave » (4). La proportion de patients présentant un psoriasis « léger » et « grave » était limitée à environ 10 %, respectivement, de la population totale répartie de façon aléatoire. Les patients atteints d'une forme autre qu'un psoriasis en plaques et les patients ayant un diagnostic actuel ou des antécédents chroniques de maladie hépatique étaient exclus des études. Aucun traitement concomitant du psoriasis en plaques n'était autorisé.

Au début de l'étude, la majorité des patients présentaient une maladie « modérée » (82 %), tandis que 10 % présentaient une maladie « légère » et 8 % une maladie « grave ». L'étendue de la maladie, évaluée par le pourcentage de surface corporelle atteinte, était de 7,8 %. Le score PASI (Indice d'étendue et de gravité du psoriasis) moyen au début de l'étude était de 9,0 (intervalle : 2 à 25). L'âge médian était de 51 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (57,5 %) et de race blanche (84,9 %), et n'étaient pas d'origine hispanique ou latino-américaine (84,6 %).

Réponse clinique à la semaine 12 dans les études PSOARING 1 et PSOARING 2 chez des adultes atteints de psoriasis en plaques

Dans les deux études, le paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients chez qui le traitement avait réussi, c'est-à-dire ayant obtenu un score PGA correspondant à une « disparition totale » (0) ou à une « disparition presque totale » (1) et ayant présenté une amélioration d'au moins 2 grades entre le début de l'étude et la semaine 12. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient la réponse PASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport au début de l'étude), la variation du pourcentage de surface corporelle atteinte par rapport au début de l'étude et la réponse PASI-90 (amélioration d'au moins 90 % du score PASI par rapport au début de l'étude) à la semaine 12. Les résultats des deux études relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Réponse clinique à la semaine 12 dans les études PSOARING 1 et PSOARING 2 menées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques (intention de traiter; imputation multiple)

Réponse clinique	PSOARING 1		PSOARING 2	
	Crème NDUVRA N = 340	Excipient en crème N = 170	Crème NDUVRA N = 343	Excipient en crème N = 172
Paramètre primaire :				
Réussite du traitement selon le score PGA ^a	35,4 %	6,0 %	40,2 %	6,3 %
Différence (IC à 95 %)	29,4 % (22,7 %; 36,2 %)		33,9 % (27,1 %; 40,7 %)	
Valeur p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Paramètres secondaires :				
PASI-75	36,1 %	10,2 %	47,6 %	6,9 %
Différence (IC à 95 %)	25,9 % (18,7 %; 33,1 %)		40,7 % (33,9 %; 47,5 %)	
Valeur p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Variation du pourcentage de surface corporelle atteinte par rapport au début de l'étude	-3,5	-0,2	-4,2	0,1
Différence (IC à 95 %)	-3,3 (-4,4; -2,1)		-4,3 (-5,2; -3,5)	
Valeur p^c	< 0,0001		< 0,0001	
PASI-90	18,8 %	1,6 %	20,9 %	2,5 %
Différence (IC à 95 %)	17,2 % (12,5 %; 22,0 %)		18,4 % (13,4 %; 23,5 %)	
Valeur p^b	0,0005		< 0,0001	

^a La réussite du traitement se définissait par un score PGA correspondant à une « disparition totale » ou à une « disparition presque totale » et par une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude.

^b La valeur p a été calculée par la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée par le score PGA initial.

^c La valeur *p* a été calculée par analyse de covariance.

Les comparaisons multiples des paramètres secondaires étaient contrôlées à l'aide de la méthode à séquence fixe. Les analyses des paramètres secondaires ont été effectuées de façon séquentielle selon l'ordre prédéfini.

Après 12 semaines de traitement dans l'étude PSOARING 1 ou PSOARING 2, les patients admissibles pouvaient recevoir 40 semaines de traitement supplémentaires dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte (PSOARING 3) visant à évaluer la crème NDUVRA en termes d'innocuité à long terme et de maintien de la réponse.

Les patients qui présentaient un score PGA de 0 ont arrêté le traitement et ont fait l'objet d'un suivi visant à évaluer la durabilité du traitement (réponse de type « rémission »).

Sur les 763 patients inscrits à l'étude PSOARING 3, 74 présentaient un score PGA de 0 (« disparition totale ») après 12 semaines de traitement avec la crème NDUVRA dans l'étude PSOARING 1 ou PSOARING 2; parmi eux, 57 patients (77 %) ont présenté un score PGA ≥ 2 au moins une fois au cours de l'étude, et le délai médian sans traitement avant l'obtention d'un score PGA ≥ 2 était de 115 jours (IC à 95 % : 85; 162).

Traitement de la dermatite atopique

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la dermatite atopique

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ADORING 1 (DMVT-505-3101)	Étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité chez des patients pédiatriques et adultes atteints de dermatite atopique	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % ou d'excipient en crème appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 8 semaines.	Nombre total d'inscrits : 407 Crème de tapinarof à 1 % : 270 Excipient en crème : 137	15,6 (2 à 78)	Crème de tapinarof à 1 % : Femmes et filles : 140 Hommes et garçons : 130 Excipient en crème : Femmes et filles : 71 Hommes et garçons : 66

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ADORING 2 (DMVT-505-3102)	Étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité chez des patients pédiatriques et adultes atteints de dermatite atopique	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % ou d'excipient en crème appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 8 semaines.	Nombre total d'inscrits : 406 Crème de tapinarof à 1 % : 271 Excipient en crème : 135	16,5 (1 à 81)	Crème de tapinarof à 1 % : Femmes et filles : 154 Hommes et garçons : 117 Excipient en crème : Femmes et filles : 77 Hommes et garçons : 58
ADORING 3 (DMVT-505-3103)	Étude de prolongation à long terme ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez des patients pédiatriques et adultes atteints de dermatite atopique	Fine couche de crème de tapinarof à 1 % appliquée une fois par jour sur les zones touchées pendant 48 semaines maximum.	Nombre total d'inscrits : 728	15,0 (2 à 81)	Femmes et filles : 389 Hommes et garçons : 339

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par excipient ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la crème NDUVRA pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique (ADORING 1 et ADORING 2). Ces études ont été menées chez un total de 813 patients (80 % des patients [n = 654] étaient âgés de 2 à 17 ans) répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour être traités par la crème NDUVRA ou l'excipient en crème à raison d'une application par jour pendant 8 semaines sur toutes les lésions, quel que soit leur emplacement anatomique. Après les études de 8 semaines contrôlées par excipient, les patients admissibles ont participé à l'étude de prolongation à long terme ouverte de 48 semaines (ADORING 3) et ont été traités avec NDUVRA, au besoin.

Les études ont recruté des patients ayant obtenu un score de 3 (modéré) ou 4 (sévère) à l'échelle d'évaluation globale validée par le chercheur pour la dermatite atopique (*validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis* ou vIGA-AD) et un score de 6 ou plus à l'indice d'étendue et de gravité de l'eczéma (*Eczema Area and Severity Index* ou EASI), et présentant une surface corporelle

atteinte de 5 à ≤ 35 %. Les patients dont le cuir chevelu était touché par la dermatite atopique ont été inclus dans l'étude et ont été autorisés à traiter les lésions de leur cuir chevelu. Toutefois, ces lésions ont été exclues de tous les calculs de la surface corporelle atteinte et de toutes les évaluations de l'efficacité pendant l'étude.

Les patients présentant des affections concomitantes proscrites (p. ex., infection de l'immunodéprimé, infection généralisée ou superficielle, et affections dermatologiques ou inflammatoires autres que la dermatite atopique) et ceux traités par des médicaments ou des interventions proscrits (produits à action générale et topiques pour traiter la dermatite atopique, exposition excessive au soleil et produits à base de goudron de houille) ont été exclus de l'étude.

Au début de l'étude, la majorité des patients présentaient une maladie « modérée » (87 %), tandis que 13 % présentaient une maladie « sévère ». L'étendue de la maladie, évaluée par le pourcentage moyen de surface corporelle atteinte à l'exception du cuir chevelu, était de 16,8 % (plage de 5 à 44 %). Le score EASI moyen était de 12,9 (plage de 4,4 à 36,0) sur une échelle de 0 à 72. Le score moyen à l'échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit (*Peak Pruritus Numeric Rating Scale* ou PP-NRS) était de 6,4 sur une échelle de 0 à 10 chez les patients âgés de 12 ans et plus. Les patients étaient âgés de 2 à 81 ans. Dans l'ensemble, 54 % des patients étaient de sexe féminin, 51 % étaient de race blanche, 31 % étaient de race noire et 12 % étaient asiatiques; 78 % des patients n'étaient pas d'origine hispanique ou latino-américaine.

Réponse clinique à la semaine 8 dans les études ADORING 1 et ADORING 2 chez des patients âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique

Dans les deux études, le paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients chez qui le traitement avait réussi selon le score vIGA-AD, c'est-à-dire ayant obtenu un score correspondant à une « disparition totale » (0) ou à une « disparition presque totale » (1) et ayant présenté une amélioration d'au moins 2 grades entre le début de l'étude et la semaine 8. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) par rapport au début de l'étude et la proportion de patients âgés de 12 ans et plus ayant obtenu une diminution d'au moins 4 points du score PP-NRS.

Les résultats des deux études relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau 9. Une amélioration significative du taux de réponse selon le score PP-NRS a été observée avec NDUVRA par rapport à l'excipient dans les 2 semaines suivant la première dose chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Tableau 9 – Réponse clinique à la semaine 8 dans les études ADORING 1 et ADORING 2 menées chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique (intention de traiter; imputation multiple)

	ADORING 1		ADORING 2	
	Crème NDUVRA	Excipient en crème	Crème NDUVRA	Excipient en crème
Nombre de patients répartis au hasard (≥ 2 ans)	270	137	271	135
Paramètre primaire :				
Réussite du traitement selon le score vIGA-AD ^{a,b}	45 %	14 %	46 %	18 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	32 % (23 %; 40 %)		29 % (19 %; 38 %)	
Paramètres secondaires :				
EASI-75 ^{a,c}	56 %	23 %	59 %	21 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	33 % (23 %; 42 %)		38 % (29 %; 47 %)	
EASI-90 ^a	30 %	6 %	30 %	10 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	24 % (17 %; 31 %)		20 % (13 %; 28 %)	
Nombre de patients de ≥ 12 ans ayant un score PP-NRS ≥ 4 au début de l'étude	103	54	126	64
Diminution de ≥ 4 points du score PP-NRS ^d	56 %	34 %	53 %	24 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	22 % (5 %; 38 %)		29 % (15 %; 43 %)	

Abréviation : IC = intervalle de confiance

^a Selon le nombre de patients répartis au hasard.

^b La réussite du traitement se définissait par l'obtention d'un score vIGA-AD de 0 (« disparition totale ») ou de 1 (« disparition presque totale ») et par une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude (score vIGA-AD de 3 ou 4).

^c Une réponse EASI-75 a été définie comme une réduction d'au moins 75 % du score EASI total.

^d Selon le nombre de patients âgés de 12 ans et plus dont le score PP-NRS était ≥ 4 au début de l'étude.

Dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme de 48 semaines ADORING 3, les patients ayant obtenu un score vIGA-AD ≥ 1 ont traité les zones touchées avec NDUVRA une fois par jour jusqu'à ce qu'ils obtiennent un score vIGA-AD de 0 (disparition totale) et ont recommencé à traiter les zones touchées en cas d'aggravation (score vIGA-AD ≥ 2), au besoin. Au total, 624 patients ayant terminé les études ADORING 1 et ADORING 2 ont participé à l'étude de prolongation à long terme ouverte ADORING 3. Parmi les 431 patients ayant terminé 8 semaines de traitement par NDUVRA lors des études ADORING 1 et ADORING 2, 51 patients ayant obtenu une disparition de la maladie (score vIGA-

AD de 0) ont vu leur traitement avec NDUVRA arrêté au début de l'étude ADORING 3. Chez ces patients, le temps médian écoulé avant une première aggravation (score vIGA-AD ≥ 2 [« léger »]) était de 57 jours (IC à 95 % : 30 à 79).

Dans le cadre de l'étude ADORING 3, 51,9 % (378/728) des patients présentaient une disparition de la maladie (score vIGA-AD de 0) lors de l'inscription ou l'ont obtenu au moins une fois au cours de l'étude et ont vu leur traitement avec NDUVRA arrêté. Chez ces patients, le temps moyen écoulé avant une première aggravation (score vIGA-AD ≥ 2 [« léger »]) était de 79,8 jours (É.-T. de 81,4).

16 Toxicologie non clinique

Cancérogénicité : Des études de cancérogénicité à long terme ont été menées chez la souris (administration topique quotidienne de crème de tapinarof à des doses de 0,5 %, 1,5 % et 3 %) et le rat (administration sous-cutanée de tapinarof à des doses de 0,1 mg/kg/j, 0,3 mg/kg/j et 1 mg/kg/j). Aucun néoplasme lié au médicament n'a été observé chez les souris après 98 (femelles) à 102 (mâles) semaines d'administration topique quotidienne de crème de tapinarof à des doses allant jusqu'à 3 % (44 fois la dose maximale recommandée pour l'humain [DMRH] d'après les comparaisons des ASC). Une augmentation de la fréquence du papillome épidermoïde a été observée chez les rats ayant reçu des doses de tapinarof $\geq 1,5$ % (mâles) ou ≥ 3 % (femelles), qui a été considéré comme secondaire à une irritation cutanée liée au tapinarof. Aucun néoplasme lié au médicament n'a été observé chez les rates après 83 semaines d'administration sous-cutanée quotidienne de tapinarof à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/j (8 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC).

Génotoxicité : Le tapinarof n'a montré aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité dans le cadre d'un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), d'un test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifère *in vitro*, d'un test de lymphome de souris *in vitro* et d'un test du micronoyau sur moelle osseuse de rat *in vivo*.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, le tapinarof a été administré par injection sous-cutanée à des femelles gestantes à des doses de 1,2 mg/kg/j, 6,9 mg/kg/j et 34 mg/kg/j pendant la période d'organogenèse. Le tapinarof n'a pas été associé à une létalité embryofœtale ni à des malformations fœtales. Le tapinarof a augmenté la fréquence des modifications du squelette (ossification incomplète des os nasaux) à la dose de 34 mg/kg/jour (264 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC).

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, le tapinarof a été administré par injection sous-cutanée à des femelles gestantes deux fois par jour à des doses de 0,3 mg/kg/j, 1 mg/kg/j et 3 mg/kg/j pendant la période d'organogenèse. Une toxicité maternelle, mise en évidence par une diminution du gain de poids maternel associée à une augmentation des pertes postimplantatoires (embryolétalité), a été observée à la dose de 3 mg/kg/j. De plus, des modifications du squelette ont été observées chez les fœtus à la dose de 3 mg/kg/j. Le tapinarof n'a pas été associé à une létalité embryofœtale ni à des malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/j (16 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC), ou à des malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/j (30 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC).

Dans une deuxième étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, le tapinarof a été administré par perfusion sous-cutanée continue à des femelles gestantes à des doses de 1 mg/kg/j, 2 mg/kg/j et 3 mg/kg/j pendant la période d'organogenèse. Le tapinarof n'a pas été associé à une létalité embryofœtale ni à des malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/j (20 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC).

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal, le tapinarof a été administré en injection sous-cutanée à des rates gestantes à des doses de 1 mg/kg/j, 6 mg/kg/j et 30 mg/kg/j, du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de l'allaitement. Une toxicité maternelle associée à une diminution du gain de poids et une réduction de la prise alimentaire a été observée à la dose de 30 mg/kg/j (264 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC). Le tapinarof a réduit la survie et la viabilité des fœtus, ayant entraîné une diminution de la taille des portées, et une réduction du poids fœtal à des doses supérieures ou égales à 6 mg/kg/j (45 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC). Aucun effet lié au tapinarof sur la survie et la viabilité des fœtus n'a été observé à la dose de 1 mg/kg/j (6 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC). Aucun effet lié au tapinarof sur le développement postnatal ni sur les performances neurocomportementales ou reproductives de la progéniture n'a été observé à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/j (264 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC).

Aux doses de 6 mg/kg/j et de 30 mg/kg/j, le tapinarof était quantifiable dans les échantillons plasmatiques prélevés chez la progéniture 10 jours après la naissance, ce qui suggère un passage du tapinarof dans le lait chez l'animal.

Tolérance locale et phototoxicité

Après l'administration d'une dose unique par voie cutanée, des concentrations de crème de tapinarof allant jusqu'à 8 % n'ont pas été associées à une irritation (chez le rat ou le lapin), à une sensibilisation (chez le cochon d'Inde) ou à une phototoxicité (chez la souris glabre). Des concentrations de crème de tapinarof allant jusqu'à 4 % n'ont pas été associées à une sensibilisation chez la souris. La crème de tapinarof à une concentration de 8 % s'est montrée quasiment non irritante lors de l'application oculaire chez le lapin. Ces études ont été menées avec des préparations antérieures qui ne sont pas la préparation commerciale finale.

Toxicité juvénile : Dans une étude de toxicité menée chez des animaux juvéniles, le tapinarof a été administré par injection sous-cutanée à de jeunes rats à des doses de 1 mg/kg/j, 10 mg/kg/j et 20 mg/kg/j du jour postnatal (JPN) 7 au JPN 21, et à des doses de 1,5 mg/kg/j, 15 mg/kg/j et 30 mg/kg/j du JPN 22 au JPN 77. La dose a été augmentée au JPN 22 pour maintenir une exposition générale constante pendant toute la durée de la période d'administration. Des cas de dilatation du pelvis rénal ont été observés à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/j (165 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC). Aucun effet indésirable n'a été observé chez les animaux juvéniles à la dose de 1,5 mg/kg/j (11 fois la DMRH d'après les comparaisons des ASC).

Rapports d'exposition animal/humain

À la dose proposée pour traiter jusqu'à 50 % de la surface corporelle aux fins des études cliniques, les rapports d'exposition systémique (ASC) du tapinarof aux DSENO chez la souris et le porc miniature (moyenne des sexes aux doses testées les plus élevées, étant donné la concentration maximale possible et la zone testée pour l'administration dermique) et chez le rat (administration sous-cutanée, moyenne des sexes) étaient respectivement jusqu'à 64 fois, jusqu'à 13 fois et jusqu'à 410 fois plus élevés que l'ASC_{0-24 h} moyenne observée chez l'humain, soit 8,0 ng·h/mL. Les rapports d'exposition systémique (C_{max}) chez la souris et le porc miniature (moyenne des sexes aux doses testées les plus élevées pour l'administration dermique) et chez le rat (administration sous-cutanée, moyenne des sexes) étaient respectivement jusqu'à 30 fois, jusqu'à 1,5 fois et jusqu'à 278 fois plus élevés que la C_{max} clinique maximale observée chez l'humain, soit 5 ng/mL.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr[®]NDUVRA

crème de tapinarof

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **NDUVRA[®]**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NDUVRA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert NDUVRA :

NDUVRA est une crème à appliquer sur la peau destinée à traiter :

- le psoriasis en plaques chez les adultes;
- la dermatite atopique (eczéma) modérée à sévère chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

Comment fonctionne NDUVRA :

Le psoriasis en plaques est un trouble de la peau qui cause des zones de peau enflammée où les cellules cutanées se renouvellent trop rapidement. Cela provoque l'apparition de plaques de peau rouges, écailleuses et épaisses. NDUVRA agit pour maîtriser le psoriasis en réduisant l'inflammation (rougeur, enflure, démangeaison, épaississement, desquamation).

La dermatite atopique (eczéma) est un trouble de la peau qui cause une inflammation, des démangeaisons et une rougeur dans certaines zones de la peau. NDUVRA agit pour traiter la dermatite atopique en diminuant l'inflammation.

Les ingrédients de NDUVRA sont :

Ingrédient médicamenteux : tapinarof

Ingrédients non médicamenteux : acide benzoïque, acide citrique monohydraté, cire émulsifiante, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée, édétate disodique, éther monoéthylique de diéthylèneglycol, éther stéarylique de polyoxyl 2, éther stéarylique de polyoxyl 20, hydroxytoluène butylé, polysorbate 80, propylène glycol et triglycérides à chaîne moyenne.

NDUVRA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Crème; tapinarof à 1 % p/p

N'utilisez pas NDUVRA dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au tapinarof ou à l'un des autres ingrédients contenus dans NDUVRA, ou à l'une des parties du contenant (voir **Les ingrédients de NDUVRA sont**).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'appliquer NDUVRA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si NDUVRA peut être nocif pour l'enfant à naître.
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. On ignore si NDUVRA passe dans le lait maternel. Demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller sur la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement avec NDUVRA.

Autres mises en garde :

Réaction allergique cutanée sévère : Vous pourriez présenter une réaction cutanée sévère (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, taches ou plaques rouges, cloques, bosses remplies de liquide, etc.) pendant le traitement avec NDUVRA. La réaction peut apparaître au site d'application et se propager vers d'autres zones de la peau. Si vous constatez que l'application de NDUVRA provoque une réaction cutanée, parlez-en **immédiatement** à un professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les interactions médicamenteuses avec NDUVRA n'ont pas été étudiées.

Comment appliquer NDUVRA :

- Utilisez NDUVRA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- NDUVRA est réservé à un usage externe. **NDUVRA NE DOIT PAS être administré par la bouche ni utilisé dans les yeux ou dans le vagin.**
- Appliquez NDUVRA sur une peau sèche et propre.
- Appliquez NDUVRA uniquement sur les zones de la peau touchées par le psoriasis ou la dermatite atopique (eczéma).
- N'appliquez pas NDUVRA sur des zones de la peau touchées par une infection active.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué NDUVRA, sauf si vous l'utilisez pour traiter vos mains. Si une autre personne applique la crème NDUVRA sur votre peau, elle doit se laver les mains après l'application.
- La nage, la baignade, les douches et les activités exigeantes doivent être évitées pendant au moins 2 heures après l'application de NDUVRA.
- Attendez 30 minutes après l'application de NDUVRA avant d'appliquer d'autres crèmes, pommades, lotions ou huiles.

Dose habituelle :

Appliquez une fine couche de NDUVRA une fois par jour, uniquement sur les zones de peau touchées par le psoriasis ou la dermatite atopique (eczéma).

Si vous avez appliqué une trop grande quantité de NDUVRA, essayez l'excédent.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris NDUVRA par la bouche, quelle que soit la quantité, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli, utilisez NDUVRA dès que vous vous en souvenez. NDUVRA NE DOIT PAS être utilisé plus d'une fois par jour.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de NDUVRA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez NDUVRA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Folliculite : bosses rouges autour des follicules pileux	✓		
FRÉQUENT			
Rhinopharyngite : douleur ou enflure dans le nez et la gorge	✓		
Dermatite de contact : éruption ou irritation cutanée, y compris démangeaisons et rougeur, desquamation, sensation de brûlure ou de piquûre	✓		
Maux de tête	✓		
Grippe : fièvre, toux, douleurs musculaires et courbatures, maux de tête, nez qui coule ou nez bouché, mal de gorge, congestion des sinus, éternuements, sensation générale de malaise	✓		
Prurit (démangeaisons)	✓		
RARE			
Urticaire	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 2 °C à 25 °C.

Ne pas congeler.

Protéger de la chaleur excessive.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur NDUVRA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.organon.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent feuillet a été rédigé par Organon Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-08-20

® Dermavant Sciences GmbH. Utilisée sous licence.

© 2026 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.