

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrRETIN-A MICRO<sup>MD</sup>**  
Trétinoïne en gel microencapsulé  
0,1 % p/p et 0,04 % p/p

**Comédolytique**

**Bausch Health, Canada Inc.**  
2150 St-Elzear Blvd. West  
Laval, Québec  
H7L 4A8

**Date de Révision:**  
29 septembre 2020

Numéro de contrôle de la soumission.: 238486

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrRETIN-A MICRO<sup>MD</sup>**  
Trétinoïne en gel microencapsulé  
0,1 % p/p et 0,04 % p/p

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est une nouvelle préparation contenant 0,1 % p/p ou 0,04 % p/p de trétinoïne (en poids) destinée au traitement topique de l'acné vulgaire.

La trétinoïne est un métabolite endogène de la vitamine A et fait partie de la famille des rétinoïdes.

Bien que son mode d'action exact n'ait pas été clairement élucidé, la trétinoïne est un traitement très efficace de l'acné. D'après les données actuelles, son efficacité serait principalement attribuable à sa capacité de modifier la kératinisation anormale des follicules. La formation des comédons dans les follicules résulte d'une kératinisation anormale et d'une anomalie de la cohésion intercellulaire qui s'accompagnent d'une rétention excessive de kératine dans le follicule. La trétinoïne favorise le détachement des cellules cornées et accélère l'élimination des cornéocytes du follicule. En augmentant l'activité mitotique de l'épithélium folliculaire, la trétinoïne augmente aussi la vitesse de renouvellement de cornéocytes minces et faiblement adhérents. Ces actions se soldent par l'extrusion du contenu du comédon et par une diminution de la formation de microcomédons, lésions précurseurs de l'acné vulgaire.

En outre, la trétinoïne agit en modulant la prolifération et la différenciation des cellules épidermiques. Ces effets résultent de l'interaction de la trétinoïne avec une famille de récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque. L'activation de ces récepteurs nucléaires entraîne des changements dans l'expression génique. Les mécanismes exacts par lesquels les changements provoqués par la trétinoïne dans l'expression génique se traduisent par une régulation de la fonction cutanée ne sont pas encore bien élucidés.

Dans cette préparation, la trétinoïne, ingrédient actif, se trouve sous forme de gel aqueux inclus dans des microcapsules poreuses brevetées constituées de polymères réticulés de méthacrylate de méthyle/diméthacrylate de glycol (système MICROSPONGE).

#### **Potentiel d'irritation**

Bien que la trétinoïne soit intrinsèquement irritante pour la peau, on a démontré que RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p est considérablement moins irritant que RETIN-A Crème à 0,1 % p/p lors d'une étude portant sur l'irritation cumulative à 21 jours chez des sujets ayant une peau normale. En outre, une étude comparative sur l'irritation menée sur la moitié du visage chez des femmes sans acné ayant une peau sensible pendant une durée maximale de 14 jours a permis de montrer que RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p était statistiquement moins irritant que la trétinoïne en crème à 0,1 % p/p (tableau 1) (*voir PHARMACOLOGIE –*

Potentiel d'irritation.] Le potentiel d'irritation des deux préparations de RETIN-A MICRO microencapsulé (0,1 % p/p et 0,04 % p/p) n'a fait l'objet d'aucune étude comparative.

**Tableau 1 : Effets sur la peau du traitement par RETIN-A MICRO à 0,04 % p/p : Pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables**

Réaction cutanée associée au traitement	Traitement	
	RETIN-A MICRO à 0,04 % p/p	Excipient
Érythème	64,0	53,5
Desquamation	67,6	27,0
Sécheresse	59,6	31,9
Sensation de brûlure/picotements	31,1	11,5
Démangeaisons	32,4	18,6

### **Pharmacocinétique**

La trétinoïne est un métabolite endogène de la vitamine A chez l'humain. L'absorption percutanée de RETIN-A MICRO microencapsulé, déterminée par l'excrétion cumulative du médicament radiomarqué dans l'urine et les selles, a été mesurée chez 44 hommes et femmes en bonne santé. Les estimations de la biodisponibilité *in vivo* moyenne (avec l'écart-type entre parenthèses) après une application quotidienne unique ou répétée, sur une période de 28 jours, étaient de 0,82 % (0,11) et de 1,41 % (0,54), respectivement. Les concentrations plasmatiques de la trétinoïne et de ses métabolites, l'acide rétinoïque 13-*cis*, l'acide rétinoïque 4-oxo-tout-*trans* et l'acide rétinoïque 4-oxo-13-*cis*, se situaient généralement entre 1 et 3 ng/mL et étaient essentiellement inchangées après une application quotidienne unique ou répétée, comparativement aux niveaux initiaux.

### **Essais cliniques sur RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p**

Dans deux vastes études cliniques contrôlées par excipient, RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p, appliqué une fois par jour, s'est révélé notablement plus efficace pour réduire le nombre des lésions d'acné. Au total, 451 sujets atteints d'acné vulgaire ont participé aux deux études cliniques contrôlées, dont 225 ont appliqué RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p. Le tableau 2 illustre la gravité de l'acné chez les participants à ces études.

**Tableau 2 : Gravité de l'acné avant le traitement**

Nombre total de lésions sur le visage	20 à 150
Comédons (ouverts et fermés)	10 à 100
Lésions inflammatoires	10 à 50
Pas plus de 2 nodules (lésions inflammatoires profondes de $\geq 1$ cm)	

Les réductions moyennes du nombre de lésions après un traitement d'une durée de 12 semaines figurent au tableau 3.

**Tableau 3 : Réduction moyenne (moyenne des moindres carrés) du nombre de lésions après traitement de 12 semaines par RETIN-A MICRO à 0,04 % p/p (Analyse en intention de traiter, méthode de la dernière observation rapportée [LOCF])**

Nombre de lésions	RETIN-A MICRO à 0,04 % p/p		Excipient	
	Étude 1 N = 108	Étude 2 N = 111	Étude 1 N = 110	Étude 2 N = 103
Non inflammatoires	-37,7	-28,5	1,8	-14,4
Inflammatoires	-43,5	-40,7	-13,4	-28,3
Total	-39,7	-34,2	-8,0	-19,5

Il faut de 6 à 8 semaines pour constater des bienfaits cliniques notables du traitement par RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p sur les lésions d'acné. Aucune étude n'a été effectuée pour comparer les préparations de RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p et à 0,1 % p/p.

RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p était aussi notablement supérieur à l'excipient dans l'évaluation globale de la réponse clinique par l'investigateur. Dans l'étude 1, 14 % des sujets ayant utilisé RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p ont obtenu un résultat jugé excellent, comparativement à 5 % ( $p < 0,0001$ ) des sujets ayant utilisé l'excipient témoin. Dans l'étude 2, 19 % des sujets ayant utilisé RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,04 % p/p ont obtenu un résultat excellent, comparativement à 9 % ( $p = 0,0052$ ) des sujets ayant utilisé l'excipient témoin.

### **Essais cliniques avec RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p**

Dans deux études cliniques contrôlées par excipient, RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p, appliqué une fois par jour, s'est révélé notablement plus efficace que l'excipient pour réduire le nombre de lésions d'acné. Le tableau 4 illustre les réductions moyennes du nombre de lésions d'acné, comparativement aux valeurs de départ, après 12 semaines de traitement.

**Tableau 4 : Réduction moyenne (%) du nombre de lésions après 12 semaines de traitement par RETIN-A MICRO à 0,1 % p/p**

Nombre de lésions	RETIN-A MICRO à 0,1 % p/p		Gel excipient	
	Étude 1	Étude 2	Étude 1	Étude 2
Non inflammatoires	-49	-32	-22 %	-3 %
Inflammatoires	-37	-29	-18 %	-24 %
Total	-45	-32	-23 %	-16 %

Des signes d'amélioration sont visibles après deux semaines, mais il faut plus de quatre semaines pour que les bienfaits du traitement soient pleinement visibles. Dans chaque étude, à chaque visite d'évaluation, on a observé une plus importante réduction moyenne (en pourcentage) du nombre total de lésions avec RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p qu'avec l'excipient (tableau 5).

**Tableau 5 : Réduction moyenne (%), comparativement aux valeurs de départ, du nombre total de lésions avec le temps chez les sujets admissibles pour l'évaluation de l'efficacité dans les études sur RETIN-A MICRO à 0,1 % p/p**

Semaine de la visite d'évaluation	RETIN-A MICRO à 0,1 % p/p		Excipient		P
	N	Moyenne	N	Moyenne	
<b>Étude 1</b>					
2	77	18,3	80	6,3	0,006
4	77	22,3	78	14,4	0,127
7	75	38,9	77	18,2	< 0,001
10	74	45,6	74	19,6	< 0,001
12	72	44,5	72	22,8	< 0,001
<b>Étude 2</b>					
2	71	5,6	75	2,9	0,205
4	74	9,2	77	2,7	0,026
7	70	16,1	71	4,9	0,016
10	68	31,0	66	9,7	< 0,001
12	71	32,3	67	16,2	0,002

RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p était aussi notablement supérieur à l'excipient dans l'évaluation de la réponse clinique par l'investigateur. Dans l'étude 1, 35 % des patients utilisant RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p ont obtenu un excellent résultat, comparativement à 11 % des patients utilisant l'excipient témoin. Dans l'étude 2, 28 % des patients utilisant RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p ont obtenu un excellent résultat, comparativement à 9 % des patients utilisant l'excipient témoin.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est indiqué pour l'application topique dans le traitement de l'acné.

## CONTRE-INDICATIONS

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un de ses ingrédients. En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité au produit, le traitement doit être arrêté.

## MISES EN GARDE

### Généralités

Chez certaines personnes sensibles, le traitement peut provoquer une sécheresse excessive, de la rougeur, une tuméfaction ou des vésicules sur la peau. Si de tels effets apparaissent, il faut arrêter le traitement jusqu'à ce que l'intégrité de la peau soit rétablie ou réduire temporairement la dose jusqu'à un niveau tolérable pour le patient. En cas de sécheresse excessive de la peau, l'application d'un émollient pendant le jour peut être bénéfique.

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé doit être appliqué à distance des yeux, de la bouche, des narines et des muqueuses.

La trétinoïne peut provoquer une irritation intense de la peau eczémateuse et doit donc être utilisée avec une prudence extrême par les personnes qui présentent cette affection. En cas de réaction évoquant une sensibilité ou une irritation chimique, il faut arrêter d'appliquer le produit. [Voir PRÉCAUTIONS – Généralités.]

Usage chez les femmes enceintes : **Les femmes en âge de procréer ne doivent utiliser la trétinoïne topique qu'après avoir consulté un médecin et obtenu des conseils sur la contraception. Les femmes enceintes doivent éviter d'utiliser la trétinoïne pour application topique.**

On a signalé des cas isolés d'anomalies congénitales chez des nourrissons dont la mère avait été exposée à la trétinoïne topique pendant la grossesse. À ce jour, aucune étude prospective adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte et on ignore le seuil tératogène des concentrations sanguines de trétinoïne. Toutefois, une étude de cohorte rétrospective bien conçue portant sur des bébés dont la mère avait été exposée à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de la grossesse n'a relevé aucune augmentation des anomalies congénitales chez ces bébés, par rapport aux bébés dont les mères de la même cohorte n'avaient pas été exposées au produit.

**La trétinoïne administrée par voie orale s'est révélée tératogène et fœtotoxique chez les rats ayant reçu des doses équivalent à 1000 fois et à 500 fois la dose humaine topique, respectivement.**

Dans neuf (9) des dix (10) études de tératologie menées sur plusieurs formulations de trétinoïne topique chez le rat et le lapin, on n'a observé aucun signe de tératogénicité. Dans une (1) des dix (10) études, on a observé une hausse des malformations fœtales; toutefois, aucune relation de cause à effet évidente n'a pu être établie entre les résultats observés et le médicament. Lorsque la même étude a été reprise, aucune malformation fœtale n'a été observée. La trétinoïne topique

peut produire des effets reliés au traitement sur le fœtus (retard de l'ossification et augmentation du nombre de côtes supranuméraires). La dose maximale sans effet sur le fœtus est de 1,0 mg/kg/jour (200 fois la dose clinique recommandée). [Voir TOXICOLOGIE - Reproduction et tératologie.]

### **Mères qui allaitent**

On ignore si RETIN-A MICRO microencapsulé est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Néanmoins, une décision devra être prise pour arrêter l'allaitement ou le traitement, selon l'importance du médicament pour la mère. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de trétinoïne à une femme qui allaite.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est strictement réservé à un usage externe.

Bien que de récentes études aient démontré que RETIN-A MICRO microencapsulé ne provoque pas de phototoxicité ni de photoallergie, l'exposition sans protection à la lumière du soleil et aux lampes solaires doit être réduite au minimum pendant l'emploi de RETIN-A MICRO microencapsulé.

Il faut conseiller aux patients qui ont des coups de soleil de ne pas utiliser le produit avant que la peau ne soit complètement guérie, car la trétinoïne pourrait accroître la sensibilité à la lumière solaire. Les personnes qui sont très exposées au soleil en raison de leur travail et celles qui présentent une sensibilité anormalement élevée au soleil doivent faire preuve d'une grande prudence. On recommande l'emploi d'écrans solaire (ayant un FPS d'au moins 15) et le port d'habits protecteurs sur les parties du corps traitées lorsque l'exposition au soleil ne peut pas être évitée (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.*)

### **Irritation locale**

La trétinoïne peut entraîner une sécheresse excessive de la peau; le cas échéant, l'emploi d'un émollient approprié durant le jour peut être bénéfique.

Chez certaines personnes sensibles, le traitement peut provoquer une sécheresse excessive, de la rougeur, une tuméfaction ou des vésicules sur la peau. Si de tels effets apparaissent, il faut arrêter le traitement jusqu'à ce que l'intégrité de la peau soit rétablie où réduire temporairement la dose jusqu'à un niveau tolérable pour le patient.

RETIN-A MICRO microencapsulé doit être appliqué à distance des yeux, de la bouche, des narines et des muqueuses. La trétinoïne peut provoquer une irritation intense de la peau eczémateuse et doit donc être utilisée avec une prudence extrême par les personnes qui présentent cette affection.

Les savons ou nettoyants médicamenteux ou abrasifs, les savons et les cosmétiques ayant un effet asséchant prononcé sur la peau, ainsi que les produits à teneur élevée en alcool, en astringents, en épices ou en lime doivent être employés avec prudence, en raison de possibles interactions avec la trétinoïne. Éviter tout contact avec la pelure de lime.

Les patients peuvent procéder à l'épilation comme à l'accoutumée (p. ex. pince à épiler, électrolyse, dépilatoires), mais doivent s'abstenir de pratiquer ces opérations au coucher, avant l'application de RETIN-A MICRO microencapsulé, en raison du risque d'irritation cutanée.

Les extrêmes de températures, tels que le vent ou le froid intenses, peuvent constituer des facteurs irritants chez les patients traités par la trétinoïne.

### **Interactions médicamenteuses**

La prudence est de mise avec l'emploi simultané de RETIN-A MICRO microencapsulé et de préparations anti-acnéiques topiques en vente libres contenant du peroxyde de benzoyle, du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique. On recommande par ailleurs d'observer un délai suffisant de temps pour que l'effet de ces préparations se dissipe avant d'entreprendre un traitement par RETIN-A MICRO microencapsulé.

L'emploi concomitant de médicaments topiques, de savons ou de nettoyants médicamenteux ou abrasifs, de produits susceptibles d'avoir un effet asséchant marqué, de produits à teneur élevée en alcool, astringents ou épices doit se faire avec prudence, en raison d'interactions possibles avec la trétinoïne.

Éviter tout contact avec la pelure de lime.

### **Usage pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Chez certaines personnes sensibles, le traitement par le gel de trétinoïne RETIN-A MICRO peut provoquer une rougeur excessive, de l'œdème, l'apparition de vésicules ou la formation d'une croûte sur la peau. Si de tels effets apparaissent, il faut arrêter le traitement jusqu'à ce que l'intégrité de la peau soit rétablie ou réduire temporairement la dose jusqu'à un niveau tolérable pour le patient. Il est rare qu'une réaction allergique de contact vraie survienne avec la trétinoïne. Une hyperpigmentation ou une hypopigmentation temporaire ont été signalées avec l'application répétée de trétinoïne. Certaines personnes présentent une sensibilité accrue à la lumière solaire pendant leur traitement avec la trétinoïne. À ce jour, tous les effets indésirables associés à la trétinoïne ont été réversibles à l'arrêt du traitement (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)



## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est destiné à être appliqué topiquement. Dans l'éventualité d'une ingestion accidentelle récente, il faut procéder immédiatement à une vidange gastrique par lavage gastrique ou par provocation de vomissements. Tout autre traitement administré devra viser le soutien des fonctions vitales. L'ingestion orale du médicament peut déclencher les mêmes effets indésirables que ceux que l'on observe avec l'ingestion d'une dose excessive de vitamine A, notamment la tératogenèse chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, un test de grossesse devra être effectué chez ces personnes, dans un tel cas.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé doit être appliqué une fois par jour, sur la peau acnéique, après lavage de celle-ci avec un savon doux non médicamenteux, puis séchage délicat. Le gel peut être appliqué à n'importe quel moment de la journée ou au coucher. N'employer que la quantité de médicament qui est suffisante pour couvrir légèrement la surface complète de peau acnéique. Appliqué en trop grande quantité, le gel forme une croûte et n'offre aucune efficacité additionnelle.

Une sensation transitoire de chaleur ou de léger picotement peut apparaître au moment de l'application. Dans les cas où il a été nécessaire d'arrêter temporairement le traitement ou de réduire la fréquence de l'application, on peut reprendre le traitement ou augmenter la fréquence d'application dès que le patient est en mesure de tolérer le traitement. La fréquence de l'application doit être surveillée de près par observation attentive de la réponse thérapeutique clinique et de la tolérance cutanée. RETIN-A MICRO microencapsulé appliqué une fois par jour est efficace pour réduire la gravité de l'acné et réduire le nombre de lésions. L'efficacité du produit n'a pas été établie pour des fréquences d'application inférieures à une fois par jour.

Pendant les premières semaines de traitement, une exacerbation apparente des lésions inflammatoires peut survenir. Ce phénomène peut être attribuable à l'effet du médicament sur des lésions profondes auparavant invisibles et ne devrait pas constituer un motif d'abandon du traitement.

Les résultats thérapeutiques pourraient être visibles après deux semaines, mais il faut plus de quatre semaines de traitement pour que des effets bénéfiques constants soient observés. La durée du traitement pendant les essais cliniques était de 12 semaines.

Les patients traités par RETIN-A MICRO microencapsulé peuvent utiliser des cosmétiques, à condition de bien nettoyer la peau avant d'y appliquer le médicament.

Les patients traités par RETIN-A MICRO microencapsulé doivent utiliser un écran solaire ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 et porter des vêtements protecteurs lorsqu'ils ne peuvent pas éviter de s'exposer au soleil.

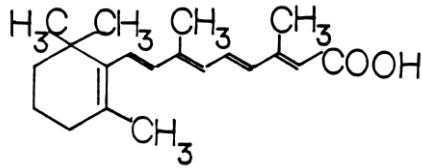
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Nom commun : trétinoïne

Nom chimique : acide 3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexen-1-yl) - 2,4,6,8,-nonatétraénoïque

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 300,44 g/mol

### Propriétés physicochimiques

Description : La trétinoïne est une poudre cristalline de couleur jaune à orangée qui possède une odeur caractéristique.

Solubilité : Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et le propylène glycol, insoluble dans la glycérine et légèrement soluble dans le chloroforme et l'éthanol.

Température de fusion : Sa température de fusion se situe à 182,8 °C.

## MÉDICAMENT

### **Composition**

RETIN-A MICRO trétinoïne en gel microencapsulé est une préparation conçue spécialement pour diminuer le potentiel irritant. La préparation renferme des microsphères poreuses brevetées constituées de copolymères d'acrylates (système MICROSPONGE) qui permettent l'inclusion de l'ingrédient actif, la trétinoïne, dans un gel aqueux, sans le recours à des huiles ou à des solvants organiques comme l'éthanol ou l'acétone, susceptibles de contribuer au potentiel d'irritation. La trétinoïne fait partie de la famille des rétinoïdes et est un métabolite endogène de la vitamine A. La préparation contient également les ingrédients suivants : eau purifiée, carbomère 934P pour la concentration de 0,1 % p/p et carbomère 974P pour la concentration de 0,04 % p/p, glycérine, EDTA disodique, propylène glycol, dicaprylate/dicaprate de propylène glycol, acide sorbique,

distéarate d'éther glucométhylose de PPG-20, copolyol de cyclométhicone/diméthicone, alcool benzylique, trolamine et hydroxytoluène butylé.

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Le contenant doit être fermé lorsqu'il n'est pas utilisé. Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Craint la chaleur.

### **PRÉSENTATION**

RETIN-A MICRO est un gel microencapsulé contenant une concentration de 0,04 % p/p ou de 0,1 % p/p de trétinoïne en flacon de 50 g avec pompe et en tube de 2 g (échantillons).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**Pr**RETIN-A MICRO<sup>MD</sup>  
Trétinoïne en gel microencapsulé  
0,1 % p/p et 0,04 % p/p

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la III<sup>e</sup> et dernière partie d'une monographie publiée lorsque la vente de RETIN-A-MICRO a été approuvée au Canada. Ce feuillet ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur RETIN-A-MICRO. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

### RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

#### À quoi sert ce médicament?

RETIN-A MICRO contient de la trétinoïne, un ingrédient apparenté à la vitamine A. RETIN-A MICRO est efficace contre :

- les comédons,
- les points blancs et
- les lésions inflammatoires de l'acné telles que les papules et les pustules.

Le produit est appliqué sur la peau.

#### Comment le produit agit-il?

Le médicament agit en accélérant le renouvellement de la couche extérieure de la peau, ce qui résulte en une diminution de la quantité de « kératine », une protéine présente dans la peau. La couche extérieure de la peau s'amincit et les pores ont moins tendance à s'obstruer, ce qui réduit le risque de points blancs, de comédons et de boutons.

#### Dans quelles circonstances ne faut-il pas employer ce produit?

Ne pas utiliser ce produit si vous êtes allergique à RETIN-A ou à l'un de ses ingrédients.

#### Ingrédient médicamenteux :

trétinoïne

#### Quels sont les ingrédients non médicinaux importants?

Autres ingrédients de ce produit : eau purifiée, carbomère, glycérine, EDTA de disodium, propylèneglycol, dicaprylate/dicaprate de propylèneglycol, acide sorbique, distéarate d'éther glucométhyle de PPG-20, copolyol de cyclométhicone/diméthicone, alcool benzylique, trolamine, hydroxytoluène butylé.

**Présentation :** RETIN-A MICRO est un gel microencapsulé en concentrations de 0,04 % p/p et 0,1 % p/p. Il s'agit d'un gel topique présenté en flacon de 50 g avec pompe.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre RETIN-A MICRO, veuillez consulter un médecin ou un pharmacien si :**

- Vous êtes enceinte ou risquez de le devenir. **Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devriez consulter un médecin et obtenir des conseils sur la contraception avant de prendre RETIN-A MICRO. Si vous tombez enceinte, cessez d'utiliser RETIN-A MICRO et consultez un médecin.**
- Vous allaitez. On ne sait pas si RETIN-A MICRO peut être transmis au bébé par le lait.
- Vous prévoyez vous exposer au soleil.
- Vous utilisez un autre médicament contre l'acné ou prévoyez en utiliser un en même temps que RETIN-A MICRO.
- Vous prenez un médicament pour une autre affection. Certains médicaments peuvent accroître la sensibilité de la peau au soleil.

Dans la mesure du possible, évitez l'exposition au soleil pendant que vous employez RETIN-A MICRO. N'utilisez pas de lampes aux rayonnements ultraviolets de longueur d'onde moyenne (UVB) ou grande (UVA). Si vous avez un coup de soleil, n'employez pas RETIN-A MICRO tant que la peau n'est pas complètement guérie. N'utilisez pas RETIN-A MICRO sur les régions de la peau affectées par d'autres problèmes tels que les coups de soleil, l'eczéma, une inflammation sévère ou une lésion ouverte.

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

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez un autre médicament contre l'acné que sur l'avis de votre médecin, et suivez attentivement ses directives. Les médicaments que vous avez employés dans le passé pourraient causer de la rougeur ou une desquamation.

Voir ci-dessous : **QUE DOIS-JE ÉVITER PENDANT QUE J'UTILISE RETIN-A MICRO?**

### EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle : Appliquer une fois par jour.

1. Laver la zone affectée avec un savon doux non médicamenteux, puis la sécher délicatement.
2. Appliquer RETIN-A MICRO une fois par jour avant le coucher (ou selon les directives de votre médecin).
3. Ne pas employer plus de RETIN-A MICRO que la quantité recommandée par votre médecin, ni l'appliquer plus fréquemment qu'indiqué. Une trop grande quantité risque d'irriter la peau, ne fait que gaspiller le médicament, et ne sera pas plus efficace.

4. Ne pas appliquer ce médicament sur les narines, la bouche, les yeux, les plaies ouvertes et autres zones où le traitement n'est pas requis. Éviter ces zones pendant l'application.
5. **Pompe** : Appuyer à fond deux fois sur la pompe et mettre une petite quantité (de la taille d'un petit pois) de RETIN-A MICRO sur le bout du doigt. Appliquer sur les lésions d'acné, en utilisant suffisamment de produit pour couvrir légèrement toute la zone affectée. Faire pénétrer délicatement dans la peau. Certains patients peuvent remarquer un léger résidu de médicament après l'application.
6. Refermer le contenant après usage.
7. Si votre médecin vous a prescrit un autre médicament topique contre l'acné (par ex. peroxyde de dibenzoyl ou antibiotique topique), ne pas appliquer RETIN-A MICRO au même moment de la journée que les autres produits.
8. Au début du traitement, certains patients peuvent remarquer l'apparition de nouvelles papules et pustules. À ce stade, il est important de poursuivre le traitement par RETIN-A MICRO.
9. Ne vous découragez pas si vous ne remarquez pas d'amélioration immédiate. N'arrêtez pas le traitement aux premiers signes d'amélioration. Les résultats thérapeutiques pourraient être visibles après 2 semaines, mais il faut plus de 4 semaines de traitement pour que des effets bénéfiques constants soient observés. Votre médecin vous demandera probablement d'employer RETIN-A MICRO pendant 6 à 8 semaines avant de vérifier vos progrès. Les patients inscrits aux essais cliniques ont suivi le traitement pendant 12 semaines.

#### Que dois-je éviter pendant que j'utilise RETIN-A MICRO?

- Passez le moins de temps possible au soleil. Appliquez chaque jour un écran solaire avec FPS 15 ou plus, portez des vêtements protecteurs et un chapeau à grands rebords pour vous protéger. Lorsque vous êtes à l'extérieur, même les jours brumeux, vous devez protéger les zones de la peau traitées avec RETIN-A MICRO. N'utilisez pas de lampe solaire. RETIN-A MICRO peut augmenter le risque de coup de soleil. En cas de coup de soleil, interrompre l'emploi de RETIN-A MICRO jusqu'à guérison complète de la peau. Si vous êtes obligé de passer beaucoup de temps au soleil, demandez conseil à votre médecin sur la meilleure façon de vous protéger.
- Dans la mesure du possible, évitez le froid et le vent, et portez des vêtements qui vous protègent des éléments. La peau traitée avec RETIN-A MICRO risque davantage de se dessécher et d'être irritée par le vent.
- Évitez les produits qui risquent de dessécher ou d'irriter la peau, notamment ceux qui contiennent des astringents, de

l'alcool ou des épices, certains savons ou shampooings médicamenteux ainsi que les produits à permanentes, et évitez tout contact avec la pelure de lime. Ces produits peuvent causer une sécheresse excessive de la peau, de l'œdème, des vésicules et des croûtes. En présence d'une irritation sévère ou persistante, cessez l'emploi de RETIN-A MICRO et consultez votre médecin. Vous devez consulter votre médecin au sujet de l'emploi de tout produit pour la peau en même temps que RETIN-A MICRO.

- Évitez de vous laver le visage trop souvent et de le frotter vigoureusement. Employez un savon doux et non médicamenteux, et séchez votre peau en la tapotant délicatement.

#### Surdosage :

Si vous avez appliqué une trop grande quantité de RETIN-A MICRO, enlevez l'excès de produit car cela risque de provoquer une irritation grave de la peau, accompagnée de rougeur, de desquamation, de vésicules et de démangeaisons. Si cela se produit, cessez l'emploi du produit et consultez un médecin. Il est recommandé d'appliquer un hydratant (avec ou sans écran solaire) qui ne risque pas d'aggraver votre acné (un produit non comédogène) chaque matin après vous être lavé le visage.

#### Si vous avez manqué une dose :

Si vous avez oublié d'utiliser RETIN-A MICRO, appliquez-le dès que vous vous en rendez compte, et reprenez par la suite votre routine habituelle d'application. Si vous vous rendez compte que vous avez oublié une application alors qu'il est presque temps d'en faire une nouvelle, attendez l'heure de la prochaine application pour la faire.

#### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT**

Chez certaines personnes, l'emploi du produit peut s'accompagner – pendant les deux premières semaines – de desquamation, de sensation de brûlure, de démangeaisons, de sécheresse, de picotements et de rougeur. Ces réactions peuvent être facilement minimisées en suivant soigneusement le mode d'emploi. Si les réactions indésirables deviennent trop inconfortables, cessez l'emploi et consultez un médecin.

*Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. En cas de réaction indésirable inattendue pendant l'emploi de RETIN-A MICRO, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.*

## ENTREPOSAGE

Conserver RETIN-A MICRO dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25 °C. Craint la chaleur.

Garder tout médicament hors de portée des enfants.

Ne pas conserver RETIN-A MICRO, ou tout autre médicament, dans une armoire à pharmacie située dans la salle de bains ou près d'un évier. Ne pas laisser les médicaments dans la voiture ou sur le rebord d'une fenêtre. La chaleur et l'humidité peuvent abîmer certains médicaments.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document est préparé pour les professionnels de la santé peut être obtenu en contactant le manufacturier Bausch Health, Canada Inc. ou en composant le 1 800 361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par : Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 29 septembre 2020

## PHARMACOLOGIE

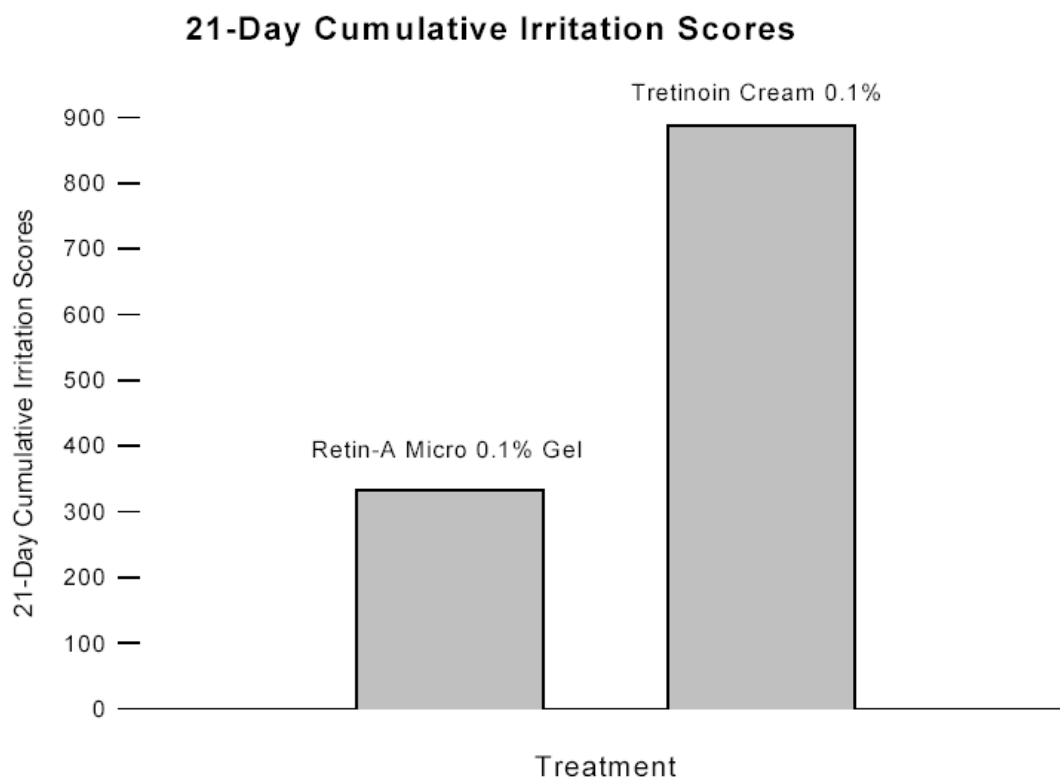
### Études chez les animaux

La pharmacocinétique et la biotransformation de la trétinoïne (tRA) dermique ont été étudiées chez les animaux. Après application de trétinoïne tritiée (<sup>3</sup>H-tRA) dans le gel Microsponge, l'exposition générale à la radioactivité totale était faible et diminuait dans l'ordre suivant : souris >> rat > lapin > chien. On a pu établir un parallèle entre ces niveaux et l'agilité des animaux pour faire leur toilette et la perméabilité de la peau des animaux. Les concentrations élevées observées chez la souris (jusqu'à 0,2 mcg/mL) étaient probablement dues à une ingestion de tRA. Une étude comparable chez l'humain a montré que les concentrations plasmatiques observées chez ces animaux de laboratoire étaient de supérieures de plusieurs ordres de magnitude à celles qui s'observent chez l'humain après l'application d'une dose thérapeutique (voir ci-dessous).

### Études chez l'humain

#### **Potentiel d'irritation**

Bien que la trétinoïne soit intrinsèquement irritante pour la peau, RETIN-A MICRO microencapsulé s'est révélé notablement moins irritant que RETIN-A Crème à 0,1 % p/p. Dans un essai réalisé chez des femmes ayant une peau sensible, mais ne présentant pas d'acné ni d'autres affections cutanées, lorsque les produits ont été appliqués chacun sur une joue pendant un maximum de 14 jours, RETIN-A MICRO microencapsulé était significativement mieux toléré et moins irritant que RETIN-A Crème. Dans une étude sur l'irritation menée chez des sujets des deux sexes présentant une peau saine, la cote cumulative d'irritation de RETIN-A MICRO microencapsulé équivalait à celle d'un irritant local léger, tandis que RETIN-A Crème était substantiellement plus irritant (voir figure 1). Le plus faible pouvoir irritant de RETIN-A MICRO microencapsulé pourrait être attribuable aux caractéristiques de l'excipient utilisé dans sa préparation, qui contient le système breveté MICROSPONGE (microcapsules de copolymères d'acrylates).



**Figure 1:** La cote maximum possible pour l'irritation cumulative à 21 jours était de 3000; les excipients associés à RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p et à la trétinoïne crème à 0,1 % p/p avaient une cote à 21 jours de 2 et de 7, respectivement. L'analyse statistique a révélé que RETIN-A MICRO microencapsulé à 0,1 % p/p (cote = 332) était notablement moins irritant que la trétinoïne en crème à 0,1 % p/p (cote = 887), et que chaque produit à base de trétinoïne était notablement différent de son excipient.

### Pharmacocinétique

Une étude de pharmacocinétique (B0281S) a été effectuée auprès de 44 sujets des deux sexes en bonne santé qui ont reçu quotidiennement une application topique unique ou répétée de TGM (trétinoïne en gel microencapsulé) à 0,1 % p/p ou de RETIN-A Crème à 0,1 % p/p. L'absorption percutanée a été mesurée d'après l'excrétion cumulative de radioactivité dans l'urine et les selles. L'absorption totale moyenne (l'écart-type est donné entre parenthèses) était de 0,82 % (0,11) et de 1,41 % (0,54), respectivement, pour les sujets ayant reçu une application unique ou des applications multiples de TGM à 0,1 % p/p. L'absorption moyenne totale (l'écart-type est donné entre parenthèses) avec RETIN-A Crème à 0,1 % p/p était de 1,13 % (0,31) et de 2,26 % (0,55) de la dose, respectivement, pour les sujets ayant reçu une application unique ou des applications multiples. Les concentrations plasmatiques totales maximales (l'écart-type est donné entre parenthèses) de radioactivité étaient de 0,062 (0,03) et de 0,163 (0,078) ng équivalents/mL après une dose unique ou des doses multiples de TGM à 0,1 % p/p, respectivement. Les concentrations plasmatiques totales maximales de radioactivité (l'écart-type est donné entre parenthèses) avec RETIN-A Crème à 0,1 % p/p étaient de 0,105 (0,046) et de 0,242 (0,096) ng équivalents/mL après une dose unique et après des doses multiples, respectivement. Bien que l'absorption ait été minimale dans tous les groupes de traitement, on a constaté une différence statistiquement significative dans l'absorption globale entre les sujets ayant reçu des doses multiples de TGM à



0,1 % p/p et ceux ayant reçu des doses multiples de RETIN-A Crème à 0,1 % p/p ( $p = 0,0001$ ). Les concentrations endogènes de la trétinoïne et de ses métabolites, l'acide rétinoïque 13-*cis* (AR-CIS), l'acide rétinoïque 4-oxo-tout-*trans* (AR-OXO) et l'acide rétinoïque 4-oxo-13-*cis* (OXO-CIS), se situaient généralement entre 1 et 3 ng/mL et étaient essentiellement inchangées après une application quotidienne unique ou répétée, comparativement aux niveaux initiaux et étaient essentiellement inchangés après une application unique ou des applications multiples de TGM à 0,1 % p/p ou de RETIN-A Crème à 0,1 % p/p. Les résultats de l'étude B0281S ont confirmé les observations antérieures relatives à des préparations de trétinoïne en crème à 0,05 %.

## TOXICOLOGIE

### Études chez les animaux

La toxicité préclinique de la trétinoïne administrée topiquement a été évaluée de manière approfondie. Le principal effet indésirable est observé sur la peau au point d'application. Des mécanismes de compensation généraux interviennent secondairement en réponse à l'agression dermique. Bien que l'administration orale de trétinoïne puisse donner lieu à des concentrations plasmatiques suffisantes pour déclencher une toxicité générale, l'exposition générale à la trétinoïne des animaux traités par voie dermique reste habituellement inférieure au seuil requis pour l'apparition de ces effets.

La préparation APS MICROSPONGE considérée isolément (sans médicament) a eu un potentiel d'irritation faible, sans augmentation du risque due à l'absorption percutanée, comparativement à d'autres préparations topiques de trétinoïne. Le polymère est fortement réticulé et est considéré inerte. La quantité de monomères et de solvants résiduels dans la préparation finie est associée à des facteurs d'innocuité supérieurs à  $3 \times 10^6$ , selon des études non cliniques de toxicité aiguë.

### Toxicité aiguë

La toxicité orale aiguë de la TGM à 0,1 % p/p a été évaluée chez le rat. Dans chaque étude, tous les animaux ont survécu à la période d'observation de 14 jours, et aucune anomalie flagrante n'a été relevée à l'autopsie. Chaque étude de toxicité aiguë a permis de conclure que les substances évaluées n'étaient pas toxiques pour les rats dans les conditions expérimentales employées.

### Toxicité à long terme

Des études sur la toxicité de doses multiples de TGM à 0,1 % p/p ont été effectuées chez la souris et le chien. Le principal effet toxique de la TGM à 0,1 % p/p chez les animaux de laboratoire est l'irritation dermique à divers degrés. Des effets secondaires apparaissent dans la circulation lymphatique qui dessert le point d'application (augmentation du nombre de leucocytes circulants et hyperplasie lymphoïde). Ces lésions sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Dans l'étude de toxicité dermique de trois mois chez la souris, des effets du type de ceux associés aux rétinoïdes (augmentation de la consommation de nourriture, légère diminution des paramètres érythrocytaires chez les mâles, diminution des taux de cholestérol et de triglycérides chez les mâles, diminution des concentrations de lymphocytes T4 et diminution

du poids absolu et relatif des testicules et du poids absolu des ovaires) ont été observés à la dose élevée de 5 mg/kg/jour, probablement en raison de l'ingestion de trétinoïne. Cette conclusion a été confirmée par l'analyse des échantillons plasmatiques recueillis pendant l'étude. Les concentrations de rétinoïdes avant l'étude étaient systématiquement inférieures au seuil de quantification (< 5 ng/mL). Par contre, certains des échantillons recueillis quatre heures après l'administration dans les groupes traités aux doses moyennes et élevées contenaient des concentrations mesurables de tRA, ainsi que des concentrations quantifiables d'AR-CIS.

### **Carcinogénicité**

Bien qu'aucune étude n'ait permis d'évaluer directement le potentiel carcinogène de la TGM à 0,1 % p/p, il a été démontré que l'application topique de trétinoïne à des souris durant 20 mois à des doses ayant atteint 1,0 mg/kg (100 fois la dose clinique de TGM à 0,1 % p/p) n'a produit aucun effet carcinogène.

Les études effectuées chez des animaux de laboratoire afin de déterminer si la trétinoïne est susceptible d'avoir des effets photocarcinogènes à la suite d'une irradiation par des rayons ultraviolets ont livré des résultats contradictoires. En outre, certains s'interrogent sur la pertinence pour l'humain des études de carcinogénicité dermique chez la souris albinos, étant donné que la peau de cet animal est dépourvue de mélanine et est donc incapable de se protéger au moyen d'un teint plus foncé. Dans les études réalisées chez des souris pigmentées, aucun effet photocarcinogène n'a été observé. Fait plus important, après un quart de siècle d'usage, aucune donnée clinique n'indique que la trétinoïne appliquée topiquement aurait un effet photocarcinogène.

### **Mutagénicité**

Aucune donnée probante ne montre que la trétinoïne posséderait un potentiel mutagène tel que mis en évidence par le test d'Ames ou le test du micronoyau.

### **Reproduction et tératologie**

L'administration percutanée de TGM à 0,1 % p/p ne modifie pas le développement des produits de conception chez le rat ou le lapin, lorsqu'elle est administrée à des doses pouvant atteindre 500 fois ou 100 fois la dose clinique, respectivement. Chez le rat, la dose sans effet observable (DSEO) sur la mère pour la TGM à 0,1 % p/p était inférieure à 0,2 mg de trétinoïne/kg/jour; 0,2 mg/kg/jour était la dose la plus faible testée et avait causé des réactions cutanées (érythème, œdème, desquamation) et une baisse du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture. La DSEO sur le développement pour la TGM à 0,1 % p/p était supérieure ou égale à 1,0 mg de trétinoïne/kg/jour (> 100 fois la dose clinique recommandée); aucun effet indésirable sur l'embryon – viabilité du fœtus, poids corporel du fœtus ou morphologie du fœtus – n'a été observé à cette dose, la plus élevée de toutes les doses évaluées. Par conséquent, la TGM à 0,1 % p/p n'a pas été considéré comme une substance toxique pour le développement chez le rat.

Deux études de toxicité développementale ont été réalisées chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. La DSEO maternelle pour la TGM à 0,1 % p/p dans la première étude était inférieure à 0,2 mg trétinoïne/kg/jour; toutes les doses de la préparation évaluée ont notablement augmenté

l'intensité de l'irritation cutanée, comparativement au niveau d'irritation cutanée causé par l'excipient de la préparation. Toutefois, l'excipient de la préparation seul a également provoqué une irritation cutanée. Aucun autre effet indésirable n'a été causé par des doses jusqu'à 1,0 mg trétinoïne/kg/jour. La DSEO sur le développement pour la TGM à 0,1 % p/p était de 0,2 mg trétinoïne/kg/jour (20 fois la dose clinique recommandée). Le traitement avec des doses de 0,5 et 1,0 mg trétinoïne/kg/jour a semblé associé à une augmentation de l'incidence de dilatation, à divers degrés, du ventricule cérébral latéral ou du troisième ventricule cérébral, ainsi qu'à d'autres anomalies dans certains fœtus. Étant donné que toutes les doses ont déclenché une réaction maternelle et que les anomalies observées chez les fœtus ne semblaient pas toujours proportionnelles à la dose, on n'a pas pu établir de relation causale évidente entre la préparation étudiée et les anomalies fœtales observées. En outre, plusieurs animaux ont présenté des concentrations mesurables de la molécule mère ou de ses métabolites à des intervalles sporadiques au cours de l'étude, ce qui semblait indiquer une exposition possible par voie orale. Les analyses du plasma ont indiqué que les concentrations plasmatiques de la trétinoïne et de ses métabolites, l'acide rétinoïque 13-*cis* (AR-CIS), l'acide rétinoïque 4-oxo-tout-*trans* (AR-OXO) et l'acide rétinoïque 4-oxo-13-*cis* (OXO-CIS), étaient toutes inférieures à la limite de quantification de 5 ng/mL après administration de TGM à 0,1 % p/p, à l'exception du fait que la trétinoïne et l'AR-CIS ont été dosés dans un petit nombre d'échantillons recueillis dans le groupe ayant reçu la dose moyenne et dans le groupe ayant reçu la dose élevée, 24 heures après la première et la dernière dose élevée, ce qui indiquait une absorption dermique minimale. Toutefois, les concentrations mesurables de trétinoïne et d'AR-CIS observées dans le groupe ayant reçu la dose moyenne et dans le groupe ayant reçu la dose élevée, 24 heures après la première et la dernière dose élevée, indiquaient la possibilité d'une ingestion sporadique.

Dans une étude additionnelle réalisée chez le lapin, des précautions particulières ont été prises afin d'empêcher toute ingestion de TGM à 0,1 % p/p administrée topiquement (c'est-à-dire lors de la toilette des animaux). Aucune anomalie n'a été relevée chez les petits dans cette étude de tératologie chez le lapin, à des doses ayant atteint 1,0 mL/kg de TGM à 0,1 % p/p (1,0 mg/kg trétinoïne). Cette dose équivaut à 100 fois la dose clinique (500 mg de TGM à 0,1 % p/p) chez une personne de 50 kg.

### **Études chez l'humain**

Les études cliniques réalisées avec la TGM à 0,1 % p/p démontrent que la TGM à 0,1 % p/p est moins irritante que la trétinoïne en crème à 0,1 % p/p. En outre, les études montrent que la TGM à 0,1 % p/p ne provoque pas de sensibilité de contact, de phototoxicité ni de réactions photoallergiques chez l'humain.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Buchan P, Eckhoff C, Caron D, Nau H, Shroot B. Repeated Topical Administration of All-*trans*-Retinoic Acid and Plasma Levels of Retinoic Acids in Humans. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(3):428-434.
2. Gendimenico GJ, Mezick JA. Pharmacological Effects of Retinoids on Skin Cells. *Skin Pharmacology* 1993;6(suppl 1):24-34.
3. Kochhar DM, Christian MS. Tretinoin: A Review of the Nonclinical Developmental Toxicology Experience. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(3):S47-S59.
4. Halder RM. The Role of Retinoids in the Management of Cutaneous Conditions in Blacks. *J Am Dermatol* 1998;39:S98-103.
5. Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ. The Percutaneous Absorption of Topically Applied Tretinoin and its Effect on Endogenous Concentrations of Tretinoin and its Metabolites after Single Doses or Long-term Use. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(3):S37-S46.
6. Leyden JJ. Therapy for Acne Vulgaris. *NEJM* 1997;1156-1162 .
7. Regazzi MB, Iacona I, Gervasutti C, Lazzarino M, Toma S. Clinical Pharmacokinetics of Tretinoin. *Clin. Pharmacokinetics* 1997;32(5):382-402.
8. Scott SC. Retin-A Micro. *Plast Reconstr Surg* 1998;(102/4):1272-1273.
9. Shapiro SS, Latriano L. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations of Retinoids: Tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S13-S16.
10. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren Get al. MotherRisk Update-is Topical Tretinoin Safe During the First Trimester? *Canadian Family Physician* 1998; 44:495-498.
11. Webster GF. Topical Tretinoin in Acne Therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S38-S44.
12. Nyirady J, Lucas C, Yusuf M, Mignone P, Wisniewski S. The stability of tretinoin in tretinoin gel microsphere 0.1%. *Cutis* 2002;70(5):295-8.
13. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, Berger RS, Jorizzo JL, Kim YH et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2001;12(3):149-57.

14. Egan N, Loesche MC, Baker MM. Randomized, controlled, bilateral (split-face) comparison trial of the tolerability and patient preference of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;68(4 Suppl):20-4.
15. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, Kang S, Kaplan DL, Millikan L et al. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;68(4 Suppl):10-19.
16. Nyirady J, Nighland M, Payonk G, Pote J, Phillips S, Grossman R. A comparative evaluation of tretinoin gel microsphere, 0.1%, versus tretinoin cream, 0.025%, in reducing facial shine. *Cutis* 2000;66(2):153-6.
17. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 52):34-40.