

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrRETIN-A^{MD}

Crème et gel de trétinoïne, norme du fabricant

Gel à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p

Crème à 0,1 % p/p, à 0,05 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p

Lotion de trétinoïne

Lotion avec hydratants à 0,05 % p/p

Agent comédolytique

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de révision :

N° de contrôle : 235656

^{MD} Marque déposée de Bausch Health Companies, utilisée sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1), Enfants (1.1)	Janvier 2020
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique (3.1) et Administration (3.2)	Janvier 2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières (6.1)	Janvier 2020

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

.....2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ4

1	INDICATIONS	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
3	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1	Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
3.2	Administration	5
4	SURDOSAGE	6
5	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1	Populations particulières	9
6.1.1	Femmes enceintes	9
6.1.2	Femmes qui allaitent	9
6.1.3	Enfants.....	10
6.1.4	Personnes âgées.....	10
7	EFFETS INDÉSIRABLES	10
7.1	Aperçu des effets indésirables	10
7.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
7.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	11
7.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	12
8	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1	Aperçu.....	12
8.2	Interactions médicament-médicament	12
9	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
9.1	Mode d'action	12
9.2	Pharmacodynamie.....	13
9.3	Pharmacocinétique	13
10	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
12 ÉTUDES CLINIQUES	16
12.1 Plan et caractéristiques démographiques des études	16
12.2 Résultats des études.....	18
13 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
14 MICROBIOLOGIE.....	21
15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RETIN-A (trétinoïne) est indiqué pour :

- l'application topique dans le traitement de l'acné vulgaire.

La lotion RETIN-A contient des agents connus pour leurs propriétés hydratantes, dont l'acide hyaluronique, la glycérine et le collagène. Ces agents peuvent soulager la sécheresse cutanée.

1.1 Enfants

Crème et gel

L'innocuité et l'efficacité de la crème et du gel RETIN-A chez les enfants n'ont pas été établies.

Lotion

Enfants (≥ 9 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la lotion RETIN-A ont été établies chez les enfants âgés de 9 ans et plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Crème, gel et lotion

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Compte tenu du nombre limité de sujets âgés de 65 ans ou plus traités par RETIN-A dans le cadre des études cliniques, l'innocuité et l'efficacité de la crème, du gel et de la lotion RETIN-A n'ont pas été établies dans cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

RETIN-A est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa préparation ou à un composant du contenant.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer quotidiennement une quantité de RETIN-A de la grosseur d'un pois sur les régions atteintes, après avoir nettoyé la peau avec de l'eau et un savon doux non médicamenteux.

La dose d'entretien doit correspondre au plus petit nombre d'applications permettant d'empêcher la réapparition de l'affection. Il faut appliquer le traitement d'entretien chaque jour pour des résultats optimaux. Aucune dose d'entretien n'a toutefois été étudiée ni établie pour la lotion RETIN-A.

L'application de RETIN-A peut entraîner une sensation de chaleur passagère ou de légers picotements. Lorsqu'il est appliqué selon les recommandations, RETIN-A peut provoquer un léger érythème rappelant un léger coup de soleil. S'il est nécessaire d'interrompre temporairement le traitement ou de réduire la fréquence des applications, il est possible de reprendre le traitement ou d'augmenter la fréquence des applications dès que le patient peut à nouveau tolérer le traitement.

Les effets thérapeutiques peuvent être visibles après deux à trois semaines d'utilisation, mais plus de six semaines de traitement peuvent s'avérer nécessaires avant d'observer des effets bénéfiques évidents. Pendant les premières semaines de traitement, une exacerbation apparente des lésions inflammatoires peut survenir. Cette exacerbation est due à l'action du médicament sur les lésions profondes déjà existantes, et ne doit pas être considérée comme un motif justifiant l'abandon du traitement. Une fois qu'une réponse satisfaisante a été obtenue, il est possible de la maintenir avec des applications moins fréquentes.

Il convient d'interrompre le traitement en cas de réaction inflammatoire localisée sévère. Reprendre le traitement lorsque la réaction a disparu et appliquer la préparation tous les deux jours ou moins souvent. En cas d'inconfort persistant, arrêter complètement le traitement.

L'application d'une quantité excessive de RETIN-A ne donnera pas des résultats plus rapides ni meilleurs. Au contraire, une rougeur marquée, une desquamation ou un inconfort peuvent survenir. En cas d'application excessive accidentelle ou due à un enthousiasme trop marqué, interrompre le traitement par RETIN-A pendant plusieurs jours et le reprendre ensuite.

Crème et gel

L'innocuité et l'efficacité de la crème et du gel RETIN-A n'ont pas été établies chez les enfants (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Lotion

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de la lotion RETIN-A chez les enfants âgés de moins de 9 ans (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

3.2 Administration

Presser une quantité de RETIN-A de la grosseur d'un pois sur le bout d'un doigt propre et l'étaler en une fine couche sur les régions atteintes. Ne pas nettoyer la zone traitée plus de deux fois par jour. Après le nettoyage, sécher la peau délicatement et complètement, sans frotter. Attendre au moins 20 à 30 minutes avant d'appliquer le médicament, pour que la peau soit bien sèche.

Appliquer seulement la quantité de médicament nécessaire pour recouvrir légèrement les régions atteintes avec un tampon de gaze, une ouate ou le bout des doigts propres. Éviter la sursaturation, car l'excédent de médicament pourrait couler dans les yeux, sur les ailes du nez ou tout autre endroit ne devant pas être traité. Éviter les yeux, la bouche, les plis paranasaux et les muqueuses. RETIN-A n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral ni intravaginal.

4 SURDOSAGE

Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et une rougeur marquée, une desquamation ou un inconfort peuvent survenir. RETIN-A est destiné uniquement à un usage topique. En cas d'ingestion accidentelle récente, on doit vider le contenu de l'estomac immédiatement en procédant à un lavage gastrique ou en provoquant les vomissements. Tout autre traitement devra être symptomatique. L'ingestion du médicament peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux associés à l'ingestion d'une quantité excessive de vitamine A, y compris des effets tératogènes chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, les femmes en âge de procréer qui ingèrent le médicament doivent subir un test de grossesse. Réduire la quantité appliquée ou la fréquence des applications en cas d'effets indésirables.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Gel RETIN-A à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p	Hydroxytoluène butylé, éthanol de qualité pharmaceutique non dénaturé, hydroxypropylcellulose
	Crème RETIN-A à 0,1 % p/p, à 0,05 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p	Hydroxytoluène butylé, myristate d'isopropyle, stéarate de polyoxyl 40, acide stéarique, alcool stéarylique, acide sorbique, gomme de xanthane et eau purifiée
	Lotion RETIN-A à 0,05 % p/p dans une base liquide hydratante avec hyaluronate de sodium, glycérine et collagène	Alcool benzylique, hydroxytoluène butylé, copolymère de carbomère type B, homopolymère de carbomère type A, glycérine, méthylparabène, huile minérale, octoxynol-9, eau purifiée, hyaluronate de sodium, collagène soluble et trolamine

Lotion

La lotion RETIN-A contient de la trétinoïne dans une base hydratante. Cette préparation est constituée de particules de trétinoïne micronisées en suspension et d'agents humidifiants et hydratants (collagène soluble, hyaluronate de sodium, glycérine) dans un hydrogel à structure aqueuse formé par des polymères réticulés de carbomères. Cette matrice polymérique en nids d'abeille assure une distribution uniforme de l'ingrédient actif et des ingrédients humidifiants/hydratants à la surface de la peau.

Système et performance

Le pH cible du produit (5,0 à 6,0) est maintenu grâce au système d'émulsification polymérique (PRISMATREX^{MC}) et d'une base (la trolamine) présents dans la préparation de la lotion.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

RETIN-A est strictement réservé à un usage externe. Il n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

Éviter tout contact du produit avec les yeux, les paupières, les ailes du nez, les lèvres, les muqueuses, la peau sévèrement enflammée ou les plaies ouvertes ou toute autre région ne devant pas être traitée.

RETIN-A doit être appliqué uniquement sur les régions atteintes. Éviter l'usage excessif.

La trétinoïne peut causer une irritation dans la région péribuccale et les autres régions cutanées sensibles. Il ne faut pas appliquer la trétinoïne sur une peau sévèrement enflammée ou sur des plaies ouvertes.

L'exposition aux rayons du soleil, mais aussi aux lampes solaires à rayons ultraviolets, peut accroître l'irritation. Une telle exposition doit donc être évitée ou réduite au minimum durant le traitement par la trétinoïne. Les patients qui sont fortement exposés aux rayons du soleil en raison de leur travail et/ou ceux qui sont naturellement sensibles au soleil doivent être particulièrement prudents. Lorsque l'exposition aux rayons du soleil ne peut être évitée, il est recommandé d'appliquer un écran solaire et de porter des vêtements protecteurs sur les zones traitées.

Quelques cas d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation ont été signalés lorsque le produit a été utilisé au point de causer une irritation sévère. Cet effet est réversible avec l'arrêt du traitement.

L'utilisation de produits cosmétiques est permise, mais les régions à traiter doivent être nettoyées à fond avant l'application du médicament. Il faut éviter les produits de toilette astringents. L'utilisation simultanée de produits très abrasifs et d'autres traitements cutanés, y compris la lampe solaire, doit être évitée dans la mesure du possible.

Les patients peuvent utiliser leur méthode d'épilation habituelle (p. ex., pince à épiler, électrolyse, produits dépilatoires), mais doivent éviter de s'épiler le soir avant d'appliquer RETIN-A, car une

irritation cutanée pourrait s'ensuivre. Les solutions à permanente, les cires à épiler, les savons et les shampoings médicamenteux peuvent parfois provoquer une irritation, même sur la peau saine. Il faut veiller à ce que ces produits n'entrent pas en contact avec la peau traitée par RETIN-A.

Chez certains patients, une irritation cutanée passagère est possible, surtout au cours des premières semaines de traitement. Si la réaction est particulièrement intense et que la peau devient extrêmement rouge, enflée ou forme des croûtes, il faut arrêter immédiatement d'utiliser la trétinoïne.

Une exacerbation peut apparaître en raison de l'effet médicamenteux sur les lésions profondes déjà existantes. Il s'agit là d'un effet prévisible du traitement. Ne pas cesser le traitement.

Crème et gel

L'innocuité et l'efficacité de la crème et du gel RETIN-A n'ont pas été établies chez les enfants.

LES GELS SONT INFLAMMABLES. Remarque : Tenir loin de la chaleur et des flammes. Garder le tube hermétiquement fermé.

Appareil cutané

Irritation locale

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent, le froid ou un faible taux d'humidité, peuvent irriter la peau traitée par la crème et le gel RETIN-A, et en accentuer la sécheresse.

Certains rapports indiquent que la trétinoïne cause une irritation sévère sur la peau eczémateuse. Il faut donc user de la plus grande prudence chez les patients atteints d'eczéma. Si un patient présente une irritation sévère ou persistante, il faut lui recommander d'arrêter complètement l'application de RETIN-A et, au besoin, de consulter un médecin.

Crème et gel

Il n'est pas recommandé d'entreprendre un traitement par la crème et le gel RETIN-A ou de poursuivre son utilisation en présence d'une irritation cutanée (p. ex., érythème, desquamation, prurit, coup de soleil) tant que ces symptômes n'ont pas disparu.

Chez certaines personnes sensibles, la crème et le gel RETIN-A peuvent entraîner un érythème localisé sévère, une enflure, un prurit, une sensation de chaleur ou de brûlure, des picotements, la formation de cloques ou de croûtes et/ou une desquamation là où ils sont appliqués. Si l'intensité de l'irritation locale le justifie, il faut demander au patient d'appliquer le médicament moins souvent ou d'interrompre temporairement son utilisation.

Lotion

Les patients qui utilisent la lotion RETIN-A peuvent présenter une sécheresse, une douleur, un érythème, une irritation ou une exfoliation au point d'application. Selon la sévérité de ces effets indésirables, il convient de demander aux patients d'utiliser un hydratant, de réduire la fréquence d'application ou d'arrêter d'utiliser la lotion RETIN-A.

Allergie au poisson

Lotion

La lotion RETIN-A contient des protéines de poisson solubles. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une sensibilité ou une allergie connue au poisson. Il faut conseiller aux patients de communiquer avec leur professionnel de la santé en cas de prurit ou d'urticaire.

6.1 Populations particulières

6.1.1 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. La trétinoïne topique ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir.

Quelques rapports font état de malformations congénitales chez des bébés nés de mères exposées à la trétinoïne topique pendant la grossesse. À ce jour, aucune étude prospective adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes et la concentration sanguine tératogène de trétinoïne n'a pas été établie. Toutefois, une étude de cohorte rétrospective et bien menée chez des bébés nés de mères exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de grossesse n'a révélé aucune augmentation des malformations congénitales chez ces bébés comparativement aux bébés nés de mères appartenant à la même cohorte qui n'avaient pas été exposées. Il a été démontré que la trétinoïne orale est tératogène et fœtotoxique chez les rates lorsqu'elle est administrée à des doses 1 000 et 500 fois supérieures, respectivement, à la dose topique administrée chez l'humain.

Neuf des dix études de tératologie ayant évalué plusieurs préparations topiques de trétinoïne chez des rates et des lapines n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. Dans l'une des dix études, une augmentation des malformations fœtales a été observée, mais aucun lien de causalité n'a pu être clairement établi entre la trétinoïne topique et ces résultats. Lorsque cette étude a été répétée, aucune malformation fœtale n'a été observée. La trétinoïne topique peut entraîner des effets liés au traitement chez le fœtus (retard de l'ossification et augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires). La dose n'entraînant pas d'effet observable chez le fœtus est de 1,0 mg/kg/jour (200 fois la dose clinique recommandée).

Lotion

Aucune étude bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes traitées par la lotion RETIN-A. Aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement chez l'animal n'a été réalisée sur la lotion RETIN-A.

6.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la crème et le gel RETIN-A sont excrétés dans le lait maternel humain. Il faut néanmoins décider s'il convient d'abandonner l'allaitement ou le traitement, selon l'importance du médicament pour la mère. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, la prudence est de rigueur lorsque la crème ou le gel RETIN-A sont administrés à une mère qui allaite.

Lotion

Il faut aviser les femmes qui allaitent de ne pas appliquer la lotion directement sur le mamelon ou l'aréole afin d'éviter toute exposition directe du nourrisson au médicament.

6.1.3 Enfants

Crème et gel

L'innocuité et l'efficacité de la crème et du gel RETIN-A chez les enfants n'ont pas été établies.

Lotion

Enfants (≥ 9 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la lotion RETIN-A ont été établies chez les enfants âgés de 9 ans et plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Compte tenu du nombre limité de sujets âgés de 65 ans ou plus traités par RETIN-A dans le cadre des études cliniques, l'innocuité et l'efficacité de la crème, du gel et de la lotion RETIN-A n'ont pas été établies dans cette population de patients.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'allergie de contact réelle à la trétinoïne topique est rare.

Des modifications cutanées sont à prévoir; elles sont l'indication que le médicament agit et comprennent un léger érythème ainsi que la desquamation ou l'exfoliation de la couche cornée. Chez certains patients très sensibles, la peau peut devenir très érythémateuse ou œdémateuse, ou se couvrir de cloques ou de croûtes. Dans de tels cas, il faut interrompre l'application de trétinoïne jusqu'à la guérison complète de la peau. La quantité utilisée lors des applications subséquentes doit être telle que le patient puisse la tolérer. Tous les effets indésirables observés sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Crème et gel

Il faut s'attendre à un certain degré d'irritation locale. Les effets indésirables le plus souvent signalés sont les suivants : sécheresse de la peau, sensation de brûlure, picotements, sensation de chaleur, érythème, prurit, éruption cutanée, desquamation et hypopigmentation ou hyperpigmentation passagère. La formation de cloques et de croûtes à la surface de la peau, l'irritation oculaire et l'œdème sont des effets indésirables qui ont été rarement signalés. Ces effets étaient habituellement d'intensité légère ou modérée, étaient généralement bien tolérés et disparaissaient d'eux-mêmes; ils survenaient au début du traitement et diminuaient en général avec le temps, sauf pour ce qui est de la sécheresse de la peau qui avait tendance à persister.

Lotion

Il faut s'attendre à un certain degré d'irritation locale. Les effets indésirables survenus en cours de traitement énumérés ci-après ont été signalés avec l'utilisation de la lotion RETIN-A. Ils sont

présentés en ordre décroissant approximatif de fréquence : sécheresse, douleur, érythème, réaction de photosensibilité, prurit, irritation, exfoliation, dermatite/éruption cutanée, hypersensibilité, enflure, ulcère, malaise, pyrexie et sensation de brûlure. Ces effets étaient habituellement d'intensité légère ou modérée, étaient généralement bien tolérés et disparaissaient d'eux-mêmes; ils survenaient au début du traitement et diminuaient en général avec le temps, sauf pour ce qui est de la sécheresse de la peau qui avait tendance à persister.

7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Lotion

Une analyse intégrée de deux études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, menées avec deux groupes parallèles et contrôlées par excipient, ayant comparé l'efficacité et l'innocuité de la lotion RETIN-A à celles d'une lotion d'excipient, a été réalisée. Au total, 1 550 sujets inclus dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité ont appliqué la lotion RETIN-A ou la lotion d'excipient une fois par jour pendant un maximum de 12 semaines. Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des sujets et à une plus grande fréquence dans le groupe recevant la lotion de trétinoïne RETIN-A que dans le groupe recevant la lotion d'excipient

	Lotion RETIN-A n = 767 (%)	Lotion d'excipient n = 783 (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	78 (10,2)	29 (3,7)
Sécheresse au point d'application	29 (3,8)	1 (0,1)
Douleur au point d'application	25 (3,3)	3 (0,4)
Érythème au point d'application	12 (1,6)	1 (0,1)

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Lotion

Les autres effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence inférieure à 1 % sont les suivants : prurit au point d'application, irritation au point d'application, exfoliation au point d'application, dermatite au point d'application, éruption cutanée au point d'application, hypersensibilité du point d'application, enflure au point d'application, ulcère au point d'application, sensation de brûlure au point d'application, sensation de froid au point d'application, changement de couleur au point d'application, érosion au point d'application, lésion

au point d'application, papules au point d'application, calcinose, kyste, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, infection au point d'application, folliculite, cellulite, dermatophytose, impétigo, présence de globules rouges dans les urines, présence de protéines dans les urines, élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase, vomissements, nausées, céphalées, dermatite de contact, eczéma, urticaire et pityriasis rosé de Gibert.

7.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Lotion

Aucun résultat lié aux paramètres biologiques ou hématologiques n'a été jugé significatif sur le plan clinique.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

L'emploi concomitant de médicaments topiques, de savons ou de nettoyants médicamenteux ou abrasifs, de savons et de cosmétiques très desséchants, ainsi que de produits à forte teneur en alcool, en astringents, en épices ou en chaux doit se faire avec prudence, en raison d'interactions possibles avec la trétinoïne. On doit agir avec une prudence particulière si on utilise des préparations contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique en même temps que la trétinoïne. Il est également conseillé de laisser « reposer » la peau du patient après l'utilisation de ces produits, avant de commencer un traitement par la trétinoïne.

8.2 Interactions médicament-médicament

Lotion

Les interactions médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune évaluation. La lotion RETIN-A est un produit pour application topique dont la biodisponibilité systémique est faible et ne devrait pas causer d'interactions médicamenteuses.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La trétinoïne est un acide rétinoïque synthétique (acide tout-trans rétinoïque) et la vitamine A se présente sous forme de rétinol. L'acide rétinoïque est naturellement synthétisé à partir de la vitamine A.

La trétinoïne active trois membres de la famille des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR α , RAR β et RAR γ) qui modifient l'expression des gènes et subséquemment, la synthèse des protéines ainsi que la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. On ignore encore si les effets cliniques de la trétinoïne sont médiés par l'activation des récepteurs de l'acide rétinoïque, d'autres mécanismes ou les deux.

L'application répétée de l'acide de vitamine A sur la peau pendant plusieurs jours a entraîné des modifications cutanées détectables. Initialement, il se produit un léger érythème, suivi d'une desquamation ou d'une exfoliation de la couche cornée, qui est associée à un amincissement marqué de la couche cornée et à un renouvellement cellulaire accru de la peau.

Des rapports indiquent que l'application locale de vitamine A réduit la kératinisation anormale des orifices folliculaires, et que l'acide de vitamine A serait plus puissant que l'alcool de vitamine A ou ses esters quand il est appliqué sous forme d'onguent sur la peau humaine.

Bien que le mode d'action exact de la trétinoïne ne soit pas connu, les observations recueillies jusqu'à présent donnent à penser que la trétinoïne topique réduit la cohésion des cellules folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons et de la teneur en mélanine. La trétinoïne est également associée à une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et à des altérations de la couche cornée. Elle stimule l'activité mitotique et augmente le renouvellement des cellules épithéliales folliculaires, ce qui entraîne l'extrusion des comédons.

Lotion

La lotion RETIN-A est une préparation novatrice contenant 0,05 % de trétinoïne, destinée au traitement topique de l'acné vulgaire.

Cette préparation est constituée de particules de trétinoïne micronisées en suspension et d'agents humidifiants et hydratants, comme le collagène soluble, l'hyaluronate de sodium et la glycérine, dans un hydrogel à structure aqueuse formé par des polymères réticulés de carbomères. Cette structure assure une distribution uniforme de l'ingrédient actif, mais aussi des ingrédients humidifiants/hydratants. La préparation peut réduire la concentration de trétinoïne dans certaines zones (« points chauds »), améliorer l'hydratation de la peau et réduire la perte d'eau transépidermique. La lotion RETIN-A contient des hydratants et des humidifiants, qui peuvent soulager la sécheresse cutanée.

9.2 Pharmacodynamie

Les paramètres pharmacodynamiques de RETIN-A dans le traitement de l'acné vulgaire sont inconnus.

9.3 Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques de la trétinoïne et de ses principaux métabolites (isotrétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) ont été évaluées chez 20 sujets dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique ouverte à répartition aléatoire. Des sujets âgés entre 10 et moins de 17 ans atteints d'acné vulgaire ont appliqué environ 3,5 g de lotion RETIN-A sur la totalité du visage (à l'exclusion des yeux et des lèvres), le cou, le haut de la poitrine, le haut du dos et les épaules, une fois par jour pendant 14 jours. Les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose unique ont été déterminées à partir d'échantillons prélevés les jours 1 et 2 d'application, et les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont été déterminées à partir d'échantillons prélevés les jours 14 et 15, selon les conditions d'utilisation maximale. La concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{0-t}) initiales moyennes corrigées de la trétinoïne et de ses métabolites après l'utilisation de la lotion RETIN-A à raison d'une application par jour pendant 14 jours sont présentées ci-dessous :

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la lotion RETIN-A

Composé	C_{max} moyenne (± É.-T.) (ng/mL)	ASC_{0-t} moyenne (± É.-T.) (ng*h/mL)
Trétinoïne	0,33 (0,33)	6,46 (5,15)
Isotrétinoïne	0,49 (0,66)	9,30 (9,95)
4-oxo-isotrétinoïne	0,57 (0,82)	14,51 (18,28)

Les concentrations moyennes de trétinoïne et de ses métabolites (isotrétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) sont demeurées relativement stables et inchangées durant les 24 heures suivant l'application de la dose les jours 1 et 14. Les concentrations systémiques de trétinoïne semblent être à l'état d'équilibre ou proche de celui-ci au jour 14. Les ratios d'accumulation moyens de l'ASC initiale corrigée entre le jour 14 et le jour 1 ont été de 1,5 pour la trétinoïne, de 4,5 pour l'isotrétinoïne et de 7,3 pour la 4-oxo-isotrétinoïne.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservation

- **Crème et gel :** Garder le contenant fermé quand il n'est pas utilisé. Conserver à une température comprise entre 15 et 25 °C.
- **Lotion :** Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Conserver le flacon-pompe en position verticale. On ne dispose d'aucune donnée sur la stabilité du produit au-delà de 6 semaines pour les flacons-pompes et au-delà de 12 semaines pour les tubes après ouverture.

Conditionnement

- Le gel RETIN-A aux concentrations de 0,025 % p/p et de 0,01 % p/p est offert dans des tubes de 30 g.
- La crème RETIN-A aux concentrations de 0,1 % p/p, de 0,05 % p/p, de 0,025 % p/p et de 0,01 % p/p est offerte dans des tubes de 30 g, dans une base neutre hydrophile.
- La lotion RETIN-A à la concentration de 0,05 % p/p est offerte dans des tubes de 45 g, de 20 g et de 3 g (échantillon pour les médecins), et dans des flacons-pompes de 50 g.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

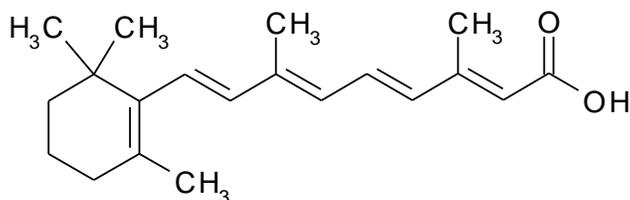
Dénomination commune : trétinoïne

Nom chimique : acide (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque

Formule moléculaire : C₂₀H₂₈O₂

Masse moléculaire : 300,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : La trétinoïne est une poudre cristalline jaune à orange pâle, extrêmement sensible à la lumière et à l'oxygène.

Solubilité : Insoluble dans l'eau, et légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme.

Sur le plan chimique, la trétinoïne est apparentée à la vitamine A; elle en diffère uniquement par le groupe carboxyle terminal de la chaîne latérale.

12 ÉTUDES CLINIQUES

12.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

La lotion RETIN-A, appliquée une fois par jour, a été évaluée pendant 12 semaines dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et à double insu auxquels ont participé 1 640 sujets âgés de 9 ans ou plus atteints d'acné vulgaire.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des essais cliniques sur la lotion RETIN-A

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
V01-121A-301 (« 301 »)	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, menée avec 2 groupes parallèles et contrôlée par excipient, ayant comparé l'efficacité et l'innocuité de la lotion RETIN-A à celles d'une lotion d'excipient dans le traitement de l'acné vulgaire	Lotion RETIN-A Traitement témoin : lotion d'excipient Une application topique par jour pendant 12 semaines	Lotion RETIN-A : 406 sujets Lotion d'excipient : 414 sujets	9 à 52 ans	Femmes : 58 % Hommes : 42 %
V01-121A-302 (« 302 »)	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, menée avec 2 groupes parallèles et contrôlée par excipient, ayant comparé l'efficacité et l'innocuité de la lotion RETIN-A à celles d'une lotion d'excipient dans le traitement de l'acné vulgaire	Lotion RETIN-A Traitement témoin : lotion d'excipient Une application topique par jour pendant 12 semaines	Lotion RETIN-A : 413 sujets Lotion d'excipient : 407 sujets	10 à 58 ans	Femmes : 52,8 % Hommes : 47,2 %

Les sujets admis avaient obtenu un score EGSS (*Evaluator's Global Severity Score* – score d'évaluation globale de la gravité par l'évaluateur) indiquant une atteinte modérée (3) ou sévère (4) et présentaient entre 20 et 40 lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules), entre 20 et 100 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) et deux nodules faciaux ou moins. L'évaluation de l'efficacité était basée sur des paramètres composés du degré de gravité de l'acné selon le score EGSS des sujets et du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires à toutes les visites effectuées dans le cadre de l'étude.

Les paramètres principaux conjoints d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants :

- Variation absolue du nombre moyen de lésions non inflammatoires à la semaine 12 par rapport au début de l'étude;
- Variation absolue du nombre moyen de lésions inflammatoires à la semaine 12 par rapport au début de l'étude;
- Pourcentage de sujets ayant obtenu une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS à la semaine 12 par rapport au début de l'étude, et un score EGSS équivalant à une « disparition complète » ou à une « disparition quasi complète » des lésions (score considéré comme une réussite thérapeutique) à la semaine 12.

La réussite thérapeutique était définie comme la disparition complète ou quasi complète des lésions et une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS à la semaine 12, par rapport au début de l'étude.

Tableau 5 : Score EGSS

0	Disparition complète	Peau normale, sans lésion ni signe manifeste d'acné
1	Disparition quasi complète	Présence de rares lésions non inflammatoires et de rares papules non enflammées (les papules doivent être en voie de guérison et peuvent être hyperpigmentées, mais non de couleur rose-rouge)
2	Atteinte légère	Présence de quelques lésions non inflammatoires et d'un petit nombre de lésions inflammatoires (papules/pustules seulement; aucune lésion nodulokystique)
3	Atteinte modérée	Prédominance de lésions non inflammatoires et présence manifeste de multiples lésions inflammatoires; quelques ou nombreux comédons et papules/pustules et présence ou non de 1 lésion nodulokystique
4	Atteinte sévère	Lésions inflammatoires plus apparentes, nombreux comédons et papules/pustules et présence ou non de jusqu'à 2 lésions nodulokystiques

Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants :

- Variation en pourcentage du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 12 par rapport au début de l'étude;
- Variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 12 par rapport au début de l'étude.

Les paramètres supplémentaires d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants :

- Variation en pourcentage du nombre de lésions non inflammatoires aux semaines 4 et 8 par rapport au début de l'étude;
- Variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires aux semaines 4 et 8 par rapport au début de l'étude;
- Pourcentage de sujets ayant obtenu une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS initial aux semaines 4, 8 et 12.

12.2 Résultats des études

Tableau 6 : Résultats obtenus au regard des paramètres principaux et secondaires d'évaluation de l'efficacité à la semaine 12

Étude 1 (301)	Lotion RETIN-A N = 406	Excipient N = 414
Nombre total de sujets (%) ayant obtenu une réussite thérapeutique selon le score EGSS*	16,5 % ($p < 0,001$)	6,9 %
Lésions non inflammatoires dans le visage		
Réduction absolue moyenne	17,8	10,6
Réduction en pourcentage moyenne	47,5 % ($p < 0,001$)	27,3 %
Lésions inflammatoires dans le visage		
Réduction absolue moyenne	13,1	10,2
Réduction en pourcentage moyenne	50,9 % ($p < 0,001$)	40,4 %

* La réussite thérapeutique était définie comme la disparition complète ou quasi complète des lésions et une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS à la semaine 12, par rapport au début de l'étude.

Étude 2 (302)	Lotion RETIN-A N = 413	Excipient N = 407
Nombre total de sujets (%) ayant obtenu une réussite thérapeutique selon le score EGSS*	19,8 % ($p < 0,001$)	12,5 %
Lésions non inflammatoires dans le visage		
Réduction absolue moyenne	21,9	13,9
Réduction en pourcentage moyenne	45,6 % ($p < 0,001$)	31,9 %
Lésions inflammatoires dans le visage		
Réduction absolue moyenne	13,9	10,7
Réduction en pourcentage moyenne	53,4 % ($p = 0,001$)	41,5 %

* La réussite thérapeutique était définie comme la disparition complète ou quasi complète des lésions et une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS à la semaine 12, par rapport au début de l'étude.

Les résultats obtenus au regard des paramètres principaux et secondaires d'évaluation de l'efficacité de l'étude V01-121A-301 concordent avec ceux observés dans l'étude V01-121A-302.

Tableau 7 : Résultats obtenus au regard des paramètres supplémentaires d'évaluation de l'efficacité à l'appui de l'utilisation de la lotion RETIN-A dans le traitement de l'acné

	Identifiant de l'étude	
	V01-121A-301	V01-121A-302
Paramètres supplémentaires d'évaluation de l'efficacité*	<p>Des différences significatives en faveur de la lotion RETIN-A par rapport à l'excipient ont été observées dans le cadre des études V01-121A-301 et V01-121A-302 au regard des paramètres supplémentaires d'évaluation suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation en pourcentage du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 8 par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ et $p = 0,016$, respectivement); • Variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 8 par rapport au début de l'étude ($p = 0,028$ et $p < 0,001$, respectivement); • Variation en pourcentage du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 4 par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ et $p = 0,041$, respectivement). <p>Le processus d'évaluation séquentielle de la variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 4 par rapport au début de l'étude a été interrompu dans le cadre des études V01-121A-301 et V01-121A-302 ($p = 0,114$ et $p = 0,129$, respectivement). Néanmoins, le pourcentage de sujets ayant obtenu une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS initial a été plus élevé dans le groupe traité par la lotion RETIN-A que dans le groupe traité par la lotion d'excipient à la semaine 12 dans les deux études, de même qu'aux semaines 8 et 4 dans l'étude V01-121A-301.</p>	

* Afin de tenir compte de la multiplicité dans les paramètres supplémentaires d'évaluation de l'efficacité, chaque paramètre a été évalué dans l'ordre indiqué, un résultat non significatif mettant fin au processus d'évaluation.

Les résultats indiquent que la lotion RETIN-A a présenté une efficacité supérieure dans le traitement de l'acné lorsqu'elle a été appliquée une fois par jour, pendant une période maximale de 12 semaines, chez des sujets âgés d'au moins 9 ans atteints d'acné modérée ou sévère. Plus précisément, les paramètres principaux conjoints et secondaires d'évaluation de l'efficacité ont tous été atteints dans les deux études, et les résultats ont été significativement supérieurs dans le groupe traité par la lotion RETIN-A que dans le groupe traité par la lotion d'excipient.

Dans l'ensemble, les résultats au regard des paramètres supplémentaires d'évaluation de l'efficacité ont été en faveur de la lotion RETIN-A par rapport à l'excipient dans les deux études de phase III. De plus, l'évaluation de l'aspect huileux/brillant de la peau et de la satisfaction à l'égard du traitement par les sujets ainsi que les réponses au questionnaire Acne-QoL (*Acne-specific Quality of Life questionnaire* – questionnaire d'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'acné) indiquent que les sujets qui ont utilisé la lotion RETIN-A étaient plus satisfaits et ont obtenu de meilleurs résultats au questionnaire Acne-QoL que ceux qui ont utilisé la lotion d'excipient.

13 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

De la vitamine A et de l'acide rétinoïque radioactifs ont été introduits dans le duodénum de rats. La vitamine A marquée au C¹⁴ a été retrouvée en grande partie dans la lymphe, tandis que l'acide rétinoïque marqué au C¹⁴ a été retrouvé principalement dans la bile.

Après hydrolyse de l'ester, le rétinol est en partie transporté vers d'autres tissus, partiellement conjugué au β-glucosiduronate et partiellement oxydé en acide rétinoïque. L'acide rétinoïque peut être partiellement décarboxylé et dégradé davantage, ou former un β-glucuronide qui est sécrété dans la bile. Une portion des glucuronides est réacheminée au foie par la circulation entérohépatique, mais la principale partie est excrétée dans les fèces. Une petite partie est également éliminée dans l'urine.

Johnson a mené une étude visant à mesurer le degré d'absorption percutanée de l'acide rétinoïque radiomarké après l'application topique chez des personnes en bonne santé et chez des patients atteints de psoriasis ou d'acné. Le degré d'absorption a été évalué en mesurant la quantité de substance radioactive (a) dans l'urine, (b) dans les fèces, (c) dans le plasma, (d) dans le dioxyde de carbone à l'expiration, et (e) demeurant au point d'application. Les données concernant l'élimination urinaire ont été considérées comme l'indicateur le plus fiable de l'absorption, en raison des faibles taux de radioactivité mesurés dans les autres échantillons examinés. Deux préparations ont été évaluées, l'une consistant en de l'acide rétinoïque à une concentration de 0,11 % dans une base de gelée de pétrole, et l'autre consistant en une solution d'acide rétinoïque à une concentration de 0,11 % dans un excipient de polyéthylène glycol et d'éthanol. Les deux préparations étaient identiques à celles préparées pour les évaluations cliniques sans marqueur radioactif.

L'excrétion urinaire de la substance radiomarkée après l'application de l'onguent ou de la solution d'acide rétinoïque a été comparée à celle observée avec l'onguent chez les sujets en bonne santé. De plus, l'absorption totale a été calculée à l'aide des données de Maibach après l'administration intraveineuse d'acide rétinoïque. Les résultats donnent à penser qu'après une seule utilisation de l'onguent, l'absorption est supérieure (4 fois plus importante) chez les sujets atteints de psoriasis que chez les sujets en bonne santé. Une application répétée pendant 10 jours peut augmenter l'absorption jusqu'à 12 fois (comparativement aux sujets en bonne santé), jusqu'à une absorption maximale moyenne de 8 % de la dose administrée.

Pharmacologie clinique

La lotion RETIN-A est un hydrogel doté d'une structure en nids d'abeille exclusive formée par des polymères réticulés de carbomères. Cette structure assure une distribution uniforme de l'ingrédient actif, mais aussi des ingrédients humidifiants/hydratants. La solubilité limitée de la trétinoïne, qui permet une libération soutenue et contrôlée de la trétinoïne micronisée, couplée à la présence d'humidifiants et d'hydratants, réduit l'irritation et les effets desséchants de la trétinoïne. Au moins 85 % des particules micronisées contenues dans cette préparation novatrice ont un diamètre inférieur à 10 µm, la taille idéale pour pénétrer dans la peau par les ouvertures des follicules. Cette caractéristique peut contribuer à améliorer la pénétration dans les ouvertures folliculaires par comparaison aux microsphères du gel de trétinoïne à 0,1 %.

14 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

REMARQUE : Le terme « solution d'acide rétinoïque » désigne la préparation antiacnéique à base d'acide de vitamine A active.

Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë après l'administration orale ont été menées chez le chien, le rat et la souris afin de comparer les effets d'une solution d'acide rétinoïque à 0,1 % (p/p) à ceux de l'excipient de la préparation antiacnéique à base d'acide de vitamine A.

Rat

Chez le rat, par exemple, la DL₅₀ aiguë de la solution d'acide rétinoïque à 0,1 % administrée par voie orale a été de 20,3 mL/kg; celle de l'excipient a également été de 20,3 mL/kg.

Les valeurs de la DL₅₀ du produit et de son excipient, après une administration intraveineuse à la concentration de 0,10 %, ont été de 5,2 mL/kg et de 5,0 mL/kg chez la souris, respectivement, et de 8,7 mL/kg et de 8,8 mg/kg chez le rat. Il semble donc que l'acide rétinoïque ne contribue pas au potentiel léthal du produit.

Chien

Des effets émétiques marqués ont été observés lorsqu'on a administré à des chiens des doses de 5 mL/kg et 10 mL/kg de l'une ou l'autre des présentations à la concentration de 0,1 %. Les résultats concernant les vomissements ont été disparates à la dose de 1 mL/kg, et les chiens n'ayant pas eu de vomissements à cette dose n'ont présenté subséquemment aucun effet indésirable.

Lapin

Autant la préparation active que l'excipient ont causé une irritation de la conjonctive légère ou modérée lors de l'instillation du produit dans les yeux de lapins. Aucun effet sur la cornée ou l'iris n'a été observé.

L'effet irritant du médicament sur la peau a été évalué chez le lapin à l'aide d'un test épicutané standard, conformément aux directives émises dans le document *Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances*. La solution d'acide rétinoïque (0,1 %) a été associée à un indice d'irritation primaire de 1,40 qui la classe parmi les irritants primaires légers.

Une étude de toxicité cutanée aiguë a été réalisée chez le lapin, avec des doses uniques allant jusqu'à 9,4 mL/kg de solution d'acide rétinoïque (0,1 %) appliquées pendant 24 heures sur des régions cutanées abrasées ou intactes. Aucun signe de toxicité générale n'a été observé durant ou après le test.

Une étude de toxicité cutanée subaiguë de six semaines a été menée chez le lapin. Durant cette période, des doses de 0,1, de 0,5 et de 1,0 mL/kg/jour de solution d'acide rétinoïque (0,1 %) ont été appliquées sur des régions cutanées abrasées ou intactes des animaux. On a estimé que les doses quotidiennes administrées étaient de 3 à 30 fois plus élevées que la dose clinique maximale calculée. Les réactions locales observées comprenaient un érythème marqué, une hyperkératose, une momification, une perte d'élasticité et des gerçures cutanées. Ces réactions étaient liées à la dose et ont atteint leur intensité maximale après environ trois semaines. Les animaux ayant reçu la dose élevée et ayant été lavés ont présenté un taux de réactions locales moins important que les animaux ayant reçu la dose élevée qui n'ont pas été lavés. Les réactions locales avaient disparu chez les animaux évalués quatre semaines après l'arrêt de l'application de la solution d'acide rétinoïque. Peu de signes d'irritation persistaient à la fin de la période d'observation.

D'autres observations ont été considérées comme indirectement attribuables à l'irritation produite par les produits testés. Ces effets, liés à la dose, comprenaient un retard de croissance, une baisse des taux d'érythrocytes, d'hémoglobine et d'hématocrite, et une augmentation de la vitesse de sédimentation. Une fréquence accrue des lésions macroscopiques a été observée à l'autopsie dans tous les groupes de traitement. Les examens ophtalmologiques et radiologiques ainsi que les analyses biochimiques n'ont révélé aucun signe de toxicité. L'examen histopathologique des tissus n'a révélé que des modifications cutanées. Aucun signe de toxicité générale directement attribuable à l'application topique de la solution d'acide rétinoïque n'a été observé. Les modifications constatées ont été considérées comme liées aux propriétés irritantes locales connues de l'acide rétinoïque.

Dans des tests distincts, les investigateurs n'ont observé aucun signe de phototoxicité liée à l'acide rétinoïque lors d'un examen cutané *in vivo* des souris ou de l'analyse *in vitro* des cellules de levure.

Humain

Des études de toxicité cutanée menées chez l'humain ont montré que la solution d'acide rétinoïque (0,1 %) n'a entraîné une sensibilité de contact, une phototoxicité ou une photosensibilisation chez aucun des sujets à l'étude. D'autres études ont permis d'observer les effets locaux prévus, dont un érythème, une sensibilité et une accumulation de sang. Aucun signe de toxicité générale n'a toutefois été observé.

Kligman et ses collaborateurs ont étudié les caractéristiques histologiques d'échantillons de peau normale traités par de l'acide de vitamine A à 0,1 % dans un excipient d'alcool, et ont rapporté les observations suivantes : « Lorsque l'inflammation clinique initiale est apparue, l'épiderme s'est épaissi (acanthose) et les cellules cornées ont conservé leurs noyaux (parakératose). Un changement très caractéristique observé était l'accumulation intercellulaire de liquide causant le repoussement des membranes cellulaires. Cet œdème intercellulaire notable n'était habituellement pas accompagné de signes de lésions cellulaires. Fait surprenant, l'infiltrat de cellules inflammatoires était limité dans le derme; ces changements étaient liés à une inflammation légère.

À des concentrations élevées, on peut observer des lésions graves de l'épiderme avec vésiculation. Au cours de la phase chronique, après une application de plusieurs semaines ou plusieurs mois, les observations typiques étaient une acanthose modérée, un épaissement marqué de la couche granuleuse ainsi qu'une couche cornée mince et lâche fréquemment inobservable à la section en

coupe. Une fois encore, les modifications dermiques liées à l'inflammation étaient à peine visibles ».

Les études sur l'application topique d'acide rétinoïque chez l'humain n'ont révélé aucun signe d'effets toxiques autres qu'une irritation locale. Un investigateur ayant procédé à l'application topique d'une crème grasse d'acide rétinoïque à 0,1 % chez 53 patients de façon continue pendant une période maximale d'un an a rapporté une irritation cutanée occasionnelle disparaissant rapidement.

Des études ont été réalisées afin de déterminer la quantité de trétinoïne qui pénètre la peau chez l'humain lors d'une application topique. Ces études ont évalué l'application topique de trétinoïne marquée au C¹⁴ chez des volontaires ayant une peau normale et chez d'autres atteints de psoriasis ou d'acné et dont la peau avait présenté des signes d'irritation après des applications répétées de trétinoïne, avant que les études utilisant les substances radiomarquées soient entreprises. Chez les sujets ayant une peau normale, l'absorption de la solution a été supérieure (de 1,8 fois) à celle de l'onguent. Chez les sujets atteints d'acné, l'absorption a été 6 fois plus importante après une administration unique, et 37 fois plus marquée après une application répétée (durant 10 jours), avec une absorption maximale moyenne de 26 % de la dose administrée.

D'après la radioactivité mesurée au point d'application, l'absorption maximale moyenne avec l'onguent a été de 4 % chez les sujets ayant une peau normale, de 6 % chez les sujets atteints de psoriasis après une administration unique et de 14 % chez ces mêmes sujets après une application répétée (durant 10 jours). L'absorption maximale moyenne avec la solution a été de 14 % chez les sujets ayant une peau normale, de 20 % chez les sujets atteints d'acné après une administration unique et de 1 % chez ces mêmes sujets après une application répétée durant 10 jours. Ces résultats fournissent des estimations raisonnables de l'absorption maximale possible. Toutefois, ils peuvent surestimer le degré réel d'absorption, puisque l'estimation de la quantité de médicament prélevée sur la peau 6 heures après l'administration était liée à certains problèmes techniques.

Cette étude montre que dans les délais précisés, le degré maximal moyen d'absorption de l'acide rétinoïque administré sous forme d'onguent à base de gelée de pétrole à des sujets atteints de psoriasis est d'environ 8 % de la dose et ne dépasse pas 14 % de la dose administrée. Le degré maximal moyen d'absorption de l'acide rétinoïque administré sous forme de solution à des sujets atteints d'acné est d'environ 26 % de la dose administrée et ne dépasse pas 31 % (en moyenne) de la dose administrée. Sachant que la quantité la plus importante absorbée chez un sujet était de 58 %, que la moyenne élevée d'absorption était de 31 % et que la quantité maximale appliquée de façon topique était de 1,6 g (valeur arrondie), il est possible de calculer les facteurs d'innocuité de la façon qui suit :

Tableau 8 : Paramètres et résultats de l'étude

Dose appliquée	1,6 g	1,6 g
Poids des patients	50 kg	50 kg
Concentration du médicament	0,05 %	0,05 %
Degré d'absorption	31 %	58 %
Quantités absorbées	0,005 mg/kg	0,009 mg/kg
Dose sans effet (chez le rat)*	1,0 mg/kg	1,0 mg/kg
Facteurs d'innocuité	200:1	111:1

* L'espèce la plus sensible aux effets tératogènes.

Bien que les données précédentes soient fondées sur l'application éventuelle la plus étendue (tout le visage, le dos et la poitrine) et sur les degrés d'absorption les plus élevés observés de façon expérimentale, il est intéressant de noter que même si 100 % de la dose était absorbée, le facteur d'innocuité serait tout de même de plus de 62 fois cette dose, puisqu'on a déterminé que la dose de 1 mg/kg administrée par voie générale est sûre chez les rates gravides. Si la concentration de trétinoïne était doublée à 0,1 %, le facteur d'innocuité dépasserait encore plus de 31 fois cette dose, avec une absorption de 100 %. À une concentration de 0,1 %, on obtiendrait un facteur d'innocuité de 55:1 calculé en fonction de l'absorption maximale évaluée lors de l'application sur une peau lésée.

La lotion de trétinoïne présente une solubilité limitée dans l'excipient et est lentement libérée par les particules, ce qui pourrait contribuer à l'activité thermodynamique du médicament dans la préparation et assure une libération prolongée dans les tissus cutanés. La libération prolongée de la trétinoïne combinée à la présence d'humidifiants et d'hydratants réduit l'irritation et les effets desséchants de la trétinoïne. Le pouvoir irritant plus faible de la lotion RETIN-A pourrait être attribuable à sa formule micronisée, qui contient des humidifiants et des hydratants. Les rapports indiquent que le dépôt de trétinoïne dans l'épiderme et le derme après l'utilisation de la préparation de trétinoïne à 0,05 % micronisée est 3 fois plus important qu'avec le gel de trétinoïne à 0,1 % contenant des microsphères. Aucune étude n'a été menée entre la lotion RETIN-A à 0,05 % et le gel RETIN-A MICRO (microsphères) à 0,1 % et à 0,04 % pour comparer leur pouvoir irritant.

Études de cancérogénicité

Souris

Des études menées chez la souris albinos glabre donnent à penser que la trétinoïne peut accélérer le pouvoir tumorigène des rayonnements ultraviolets. La signification de cette observation pour l'humain n'est pas claire.

Une étude de 18 mois a évalué quatre groupes de 60 souris glabres. Les groupes II, III et IV ont été exposés quotidiennement à des rayonnements solaires ultraviolets. Les souris ont été exposées à ces rayonnements 2 heures par jour pendant 196 jours consécutifs, à raison de 180 J/m²/jour (dose érythémale efficace, soit environ la moitié de la dose érythémale de rayonnements ultraviolets chez l'humain). Après chaque exposition aux rayonnements ultraviolets, on a effectué une application topique des produits en recouvrant la peau des animaux de chacun des groupes de 100 mL de l'excipient seul (méthanol), ou de l'acide rétinoïque à 0,001 % ou à 0,01 % dans du méthanol. Les animaux du groupe I ont reçu l'excipient seul sans rayonnements ultraviolets. À partir de 20 semaines, on a observé dans les groupes III et IV exposés à des rayonnements ultraviolets et recevant l'acide rétinoïque un nombre considérable de tumeurs; aucune tumeur n'a été observée dans le groupe I. La période latente moyenne avant l'apparition des tumeurs dans le groupe II ayant reçu l'excipient et exposé aux rayonnements ultraviolets a été plus longue que celle observée dans les groupes recevant l'acide rétinoïque. On ignore le mécanisme par lequel l'acide rétinoïque augmente la photocancérogénèse.

Une étude de cancérogénicité dermique de 2 ans avec administration topique d'un gel de trétinoïne à 0,005 %, à 0,025 % et à 0,05 % a été réalisée chez la souris. Bien qu'aucune tumeur liée au médicament n'ait été observée chez les animaux survivants, la nature irritante du médicament a exclu l'administration quotidienne, ce qui a eu pour effet d'introduire un facteur confusionnel dans l'interprétation des données et de réduire la signification biologique de ces résultats.

Génotoxicité

Le pouvoir génotoxique de la trétinoïne a été évalué à l'aide d'un test de réversion bactérienne *in vitro*, d'un essai d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat. Tous ces tests ont donné des résultats négatifs.

Études sur la reproduction et la tératologie

Rat

Dans une étude sur le pouvoir tératogène menée chez le rat, les animaux ont reçu, en gel topique, des doses de trétinoïne de 0,1 ou de 1,0 mL/kg/jour à la concentration de 0,05 %, ce qui correspond à 0,05 ou à 0,5 mg/kg/jour de médicament pur administré pendant toute la durée de l'organogenèse. On n'a observé aucun signe de toxicité chez la mère, l'embryon ou le fœtus, ni aucun effet tératogène. À la dose élevée, on a observé une hausse des anomalies anatomiques (ossification incomplète des os pariétal, interpariétal et supraoccipital du crâne). Ces observations n'ont pas été considérées comme des effets tératogènes.

L'administration topique d'acide tout-trans rétinoïque à des rates gravides à des doses de 1, de 2,5 ou de 5 mg/kg/jour durant l'organogenèse (jours 6 à 16 de la gestation) n'a pas exercé d'effet tératogène, même à des doses toxiques pour la mère ($\geq 2,5$ mg/kg). On a observé des signes de toxicité chez le fœtus à la dose de 5 mg/kg; une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été signalée, de même qu'une diminution du poids corporel.

Une étude sur l'administration dermique menée chez le lapin a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir tératogène et/ou embryotoxique de trois préparations de trétinoïne à 0,1 % (onguent, crème et solution à base d'alcool). Le médicament a été appliqué sur une région rasée du dos des animaux aux doses suivantes : 150 et 600 mg/kg dans le cas de l'onguent, 50 et 200 mg/kg dans le cas de la crème, et 0,4 et 1,6 mL/kg dans le cas de la solution. Un érythème bien défini a été signalé chez tous les animaux ayant reçu la dose élevée de l'onguent et de la crème, et ce, du deuxième au dernier jour de traitement. Un érythème plus léger a été observé chez les animaux ayant reçu la solution à la dose de 1,6 mL/kg. Un léger œdème n'a été observé, à l'examen réalisé à la fin de la période de traitement, que chez les animaux ayant reçu l'onguent à la dose élevée. Dans tous les cas, l'effet indésirable s'est résorbé rapidement et n'était plus visible à la fin de la gestation. Des doses d'acide rétinoïque allant jusqu'à 600 mg/kg dans le cas de l'onguent, 200 mg/kg dans le cas de la crème et 1,6 mL/kg dans le cas de la solution n'ont entraîné aucune activité tératogène ni aucun effet indésirable au sevrage lorsqu'elles étaient appliquées quotidiennement sur le dos de lapins blancs de Nouvelle-Zélande, des jours 6 à 18 de la gestation. La crème et la solution aux doses élevées ont entraîné une légère augmentation de l'embryotoxicité, mais cet effet est peu susceptible d'être observé en pratique clinique.

Dans une étude distincte sur le pouvoir tératogène menée chez le lapin, les animaux ont reçu, en gel topique, des doses de trétinoïne de 0,1 ou de 1,0 mL/kg/jour à la concentration de 0,05 %, ce qui correspond à 0,05 ou à 0,5 mg/kg/jour de médicament pur administré pendant toute la durée de l'organogenèse. Une irritation cutanée modérée à grave liée à la dose a été observée chez les mères. On a observé une légère augmentation de la résorption dans le groupe recevant la dose élevée et une augmentation liée au traitement des cas d'ossification incomplète de l'os pariétal, tel que noté précédemment chez le rat. On n'a observé aucun signe de tératogénicité.

Une étude menée chez le lapin comportant l'application de doses topiques de 0,05 et 0,5 mg/kg/jour de trétinoïne (RENOVA à raison de 1 mL/kg/jour aux concentrations de 0,005 % et 0,05 %, respectivement) a été réalisée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. RENOVA (indiqué pour le traitement de la peau photo-endommagée) ne s'est pas avéré tératogène aux doses toxiques pour la mère allant jusqu'à 0,5 mg/kg (100 fois la dose clinique). Une toxicité marquée a été observée chez la mère (irritation cutanée grave, diminution du poids corporel) aux doses de 0,05 et 0,5 mg/kg/jour. À la dose élevée (0,5 mg/kg/jour de trétinoïne), on a observé une incidence accrue d'avortements spontanés et de toxicité fœtale (diminution du poids corporel et augmentation de la résorption probablement secondaire à la toxicité maternelle).

Une étude menée chez le rat et portant sur une présentation topique expérimentale de trétinoïne aux doses de 0,2, de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour a été effectuée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. On a observé des effets toxiques chez la mère dans tous les groupes de traitement. Aucun effet indésirable sur la viabilité embryofœtale, le poids corporel du fœtus ou la morphologie fœtale n'a été observé aux doses évaluées.

Une étude menée chez le lapin et portant sur l'administration topique de la même présentation expérimentale de trétinoïne aux doses de 0,2, de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour a été réalisée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. Les lapins ont porté des colliers élisabéthains durant la période de traitement. On a observé des effets toxiques chez la mère dans tous les groupes de traitement. L'évaluation de l'incidence de certains effets précis chez le fœtus a révélé un lien avec les doses de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour. Ces effets comprenaient une dilatation légère ou modérée du ventricule cérébral latéral et/ou du troisième ventricule cérébral et une hydrocéphalie, et, chez ces fœtus, une fente palatine, une hémorragie cérébrale ou des déformations des membres et/ou des côtes. Un lien de cause à effet entre le traitement topique et ces effets n'a pas pu être établi, puisque les observations chez le fœtus n'étaient pas uniformément liées à la dose, que l'exposition par voie orale ou par inhalation n'a pu être écartée et que l'hydrocéphalie est un phénomène spontané connu chez le lapin. Une étude de suivi a donc été planifiée pour faire la lumière sur les causes de ces altérations fœtales.

Dans l'étude de suivi menée chez le lapin, les animaux ont été exposés à des doses topiques de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour de la présentation expérimentale de trétinoïne à raison de 6 h/jour ou de 1,0 mg/kg/jour à raison de 24 h/jour. Les animaux exposés pendant 6 h/jour ont été maintenus en contention durant la période d'exposition au médicament, mais non les animaux exposés pendant 24 h/jour. On a observé des effets toxiques chez la mère dans tous les groupes de traitement. Aucune anomalie fœtale n'a été constatée dans les groupes exposés au médicament. Il est donc possible que les altérations fœtales observées dans l'étude précédente aient été des événements spontanés ou qu'elles aient été attribuables à l'ingestion orale du produit pendant l'étude.

L'administration orale de trétinoïne à des rates gravides aux doses de 1,0 ou de 2,5 mg/kg/jour durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet maternel toxique. La dose la plus élevée n'a été associée qu'à une augmentation modeste de la mortalité intra-utérine. On a observé un accroissement lié au traitement, mais non à la dose, des anomalies anatomiques telles qu'une augmentation des côtes ou des sternèbres. Ces deux doses de trétinoïne n'ont pas nui à l'implantation ou au poids fœtal et n'ont pas entraîné d'effets tératogènes.

Dans une autre étude, des rates gravides ont reçu par voie orale une suspension d'acide tout-trans rétinoïque à des doses de 1, de 2,5, de 5 ou de 10 mg/kg/jour des jours 6 à 15 de la gestation. On a observé une augmentation des cas de fente palatine à la dose de 10 mg/kg.

L'administration orale de trétinoïne durant la gestation a entraîné des anomalies liées à la dose et au stade de développement du fœtus chez plusieurs espèces. Dans des études de tératologie (segment II) menées chez le rat Wistar ayant reçu le médicament par voie orale ou cutanée, des malformations fœtales manifestes ont été observées uniquement après l'administration orale de 10 mg/kg de trétinoïne, un fœtus de chacune des trois portées ayant présenté une fente palatine. Aucune malformation fœtale n'a été rapportée après l'administration par voie orale ou cutanée de trétinoïne aux doses de 1, de 2,5 ou de 5 mg/kg. Les doses par voie orale ou cutanée > 2,5 mg/kg de trétinoïne ont entraîné une augmentation de l'incidence des modifications du squelette chez le fœtus (plus importante avec la prise orale), par exemple des côtes vestigiales. Les modifications du squelette, même si elles sont liées au traitement, ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais plutôt comme des variations segmentaires des schémas de formation embryonnaire et ne sont donc pas incompatibles avec un développement normal. Même si la prise orale de trétinoïne a entraîné une incidence plus élevée d'effets sur le fœtus que l'administration cutanée de trétinoïne, la dose globale sans effet observable sur le fœtus est de 1 mg/kg pour l'administration par voie orale ou cutanée (200 fois la dose clinique estimée). Les résultats des deux études susmentionnées sont cohérents avec les résultats de nombreuses études antérieures.

Une préparation différente de trétinoïne pour application topique a produit des effets tératogènes (anomalies cranio-faciales [hydrocéphalie], asymétrie thyroïdienne, variations de l'ossification et augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires) à des doses allant jusqu'à 500 mcg/kg/jour, soit environ 4 fois la dose clinique, en fonction d'une comparaison de la surface corporelle et en supposant une absorption de 100 %. La trétinoïne administrée par voie orale a été tératogène chez le rat à des doses supérieures à 1 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose clinique en fonction d'une comparaison de la surface corporelle). La pertinence clinique des résultats obtenus chez les animaux n'est pas claire.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT.
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrRETIN-A^{MD}

Crème et gel de trétinoïne, norme du fabricant

Gel à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p

Crème à 0,1 % p/p, à 0,05 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,01 % p/p

Lotion de trétinoïne

Lotion avec hydratants à 0,05 % p/p

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **RETIN-A** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RETIN-A** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on RETIN-A?

RETIN-A est appliqué sur la peau pour traiter l'acné. L'acné est une affection qui se caractérise par des points noirs, des points blancs, des papules, des pustules ou des kystes sur la peau.

La lotion RETIN-A peut être utilisée chez les patients âgés de 9 ans et plus.

La lotion RETIN-A contient des hydratants qui peuvent aider à soulager la sécheresse de la peau.

Comment RETIN-A agit-il?

RETIN-A appartient à une classe de médicaments appelés rétinoïdes. Il agit en stimulant la croissance de la couche externe de la peau et en l'amincissant. Il est également associé à l'épaississement de l'épiderme (la couche la plus externe des trois couches qui constituent la peau). Cette propriété contribue à prévenir l'accumulation de débris dans les glandes sébacées de la peau qui peut causer l'acné.

Quels sont les ingrédients de RETIN-A?

Ingrédient médicinal : trétinoïne

Ingrédients non médicinaux :

Gel RETIN-A : hydroxytoluène butylé, éthanol de qualité pharmaceutique non dénaturé, hydroxypropylcellulose

Crème RETIN-A : hydroxytoluène butylé, myristate d'isopropyle, stéarate de polyoxyl 40, acide stéarique, alcool stéarylique, acide sorbique, gomme de xanthane et eau purifiée

Lotion RETIN-A : alcool benzylique, hydroxytoluène butylé, copolymère de carbomère type B, homopolymère de carbomère type A, glycérine, méthylparabène, huile minérale, octoxynol-9, eau purifiée, hyaluronate de sodium, collagène soluble et trolamine

RETIN-A se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Gel RETIN-A aux concentrations de 0,025 % p/p et de 0,01 % p/p

Crème RETIN-A aux concentrations de 0,1 % p/p, de 0,05 % p/p, de 0,025 % p/p et de 0,01 % p/p

Lotion RETIN-A avec hydratants à la concentration de 0,05 % p/p

N'utilisez pas RETIN-A dans les cas suivants :

Si vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux de RETIN-A ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (*voir* « Quels sont les ingrédients de RETIN-A? »).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser RETIN-A, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez la peau sensible;
- si vous vous exposez souvent au soleil en raison de vos tâches professionnelles;
- si vous avez une hypersensibilité ou une allergie au poisson. La lotion RETIN-A contient des protéines de poisson. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez une sensibilité ou une allergie au poisson et que vous présentez des démangeaisons ou de l'urticaire.

Autres mises en garde

Peau

- Des réactions cutanées comme une sécheresse cutanée, une desquamation, une sensation de brûlure, des démangeaisons, des picotements et une rougeur au point d'application ainsi qu'une irritation des yeux peuvent survenir pendant la première semaine ou les deux premières semaines d'utilisation. Il est possible d'atténuer ces réactions en suivant attentivement les consignes. Si elles deviennent sévères, cessez l'utilisation du médicament et consultez votre médecin.
- RETIN-A peut rendre votre peau plus sensible et augmenter le risque de coups de soleil. Réduisez au minimum l'exposition des régions traitées par RETIN-A au soleil et aux lampes solaires pendant le traitement. Portez des vêtements protecteurs lorsque vous devez sortir au soleil, même par temps couvert. Appliquez un écran solaire sur les régions traitées par RETIN-A.
- Évitez l'exposition excessive au vent et au froid, car la peau traitée par RETIN-A peut être plus sensible aux extrêmes de température.
- Quelques cas d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation (assombrissement ou éclaircissement de la peau) ayant entraîné une irritation sévère ont été signalés lorsque le produit a été utilisé au point de causer une irritation sévère. Cet effet secondaire est réversible avec l'arrêt temporaire ou définitif du traitement.

Utilisation générale

- Utilisez RETIN-A conformément aux directives de votre médecin. Une utilisation excessive du médicament ne produira pas de meilleurs résultats, et une rougeur marquée, une desquamation ou un inconfort pourrait se manifester. Appliquez un hydratant ou un hydratant contenant un écran solaire qui n'aggraverait pas votre acné

(non comédogène) chaque matin, après vous être nettoyé la peau.

- N'appliquez pas le produit dans les yeux, sur les paupières, sur les ailes du nez, dans la bouche, sur les muqueuses ou sur toute autre région ne devant pas être traitée.
- N'appliquez pas le produit sur une peau qui est très enflammée ou brûlée par le soleil, sur une plaie ouverte ou sur des lésions d'eczéma.
- N'utilisez plus ce produit en cas de réaction sévère, si la peau devient très rouge, enflée ou se couvre de croûtes.
- Évitez l'utilisation de produits topiques médicamenteux ou abrasif qui renferment une forte concentration d'alcool, d'épices ou de chaux, car ils pourraient piquer ou brûler inutilement la peau traitée.
- Vous pouvez utiliser des cosmétiques. Nettoyez bien la peau de tout cosmétique avant d'utiliser RETIN-A.
- Évitez les procédures d'épilation avant d'utiliser RETIN-A.
- Les gels sont inflammables. Tenez le gel loin de la chaleur et des flammes. Gardez le tube hermétiquement fermé.

Grossesse et allaitement

- Consultez votre médecin pour obtenir des conseils en matière de contraception. Les femmes en âge de procréer ne doivent utiliser RETIN-A qu'après avoir reçu des conseils en matière de contraception.
- N'utilisez pas ce produit si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous pensez être enceinte. RETIN-A peut être nocif pour votre bébé à naître.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous allaitez. On ne sait pas si RETIN-A passe dans le lait maternel.
- N'appliquez pas ce produit directement sur le mamelon ou l'aréole si vous allaitez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

- Il n'y a aucune interaction connue avec RETIN-A.

Comment utiliser RETIN-A?

RETIN-A doit uniquement être appliqué sur la peau.

1. Nettoyez la peau avec un savon doux et séchez-la délicatement. Ne nettoyez pas la peau plus de deux fois par jour.
2. Attendez de 20 à 30 minutes avant d'appliquer le médicament, le temps que la peau soit complètement sèche.
3. Appliquez RETIN-A une fois par jour selon les indications de votre médecin.
4. Pressez une petite quantité (environ la grosseur d'un pois) de RETIN-A sur le bout du doigt. Étalez-la sur la peau où des lésions d'acné sont visibles, de façon à couvrir

toute la région atteinte, avec un tampon de gaze, une ouate ou le bout des doigts propres. Utilisez assez de médicament pour couvrir d'une fine couche les régions atteintes.

5. Évitez d'appliquer le médicament sur les ailes du nez, la bouche, les yeux ou les muqueuses et tout autre endroit ne devant pas être traité. Étalez le médicament en vous éloignant de ces régions.
6. Gardez le contenant fermé quand il n'est pas utilisé.
7. Le médicament devrait devenir invisible presque immédiatement. S'il est toujours visible ou s'écaille après environ une minute, c'est que vous en avez appliqué une trop grande quantité.
8. Si votre médecin vous a prescrit un autre traitement topique contre l'acné (peroxyde de benzoyle ou antibiotique topique), n'appliquez pas RETIN-A à la même heure de la journée que les autres produits.

Après 3 à 6 semaines de traitement, une nouvelle apparition de l'acné peut se produire chez certains patients. À ce stade, il est très important de continuer d'utiliser RETIN-A. N'espérez pas une guérison du jour au lendemain. Avec RETIN-A, vous constaterez une amélioration graduelle en l'espace de 8 à 12 semaines.

Dose habituelle

Crème et gel

Appliquez le produit quotidiennement sur les régions atteintes après vous être nettoyé la peau avec de l'eau et un savon doux non médicamenteux. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Lotion

Appliquez le produit quotidiennement sur les régions atteintes après vous être nettoyé la peau avec de l'eau et un savon doux non médicamenteux. La lotion RETIN-A peut être utilisée chez les patients âgés de 9 ans et plus.

Surdose

En cas d'ingestion accidentelle, en plus des mesures indiquées dans l'encadré de mise en garde ci-dessous, demandez à votre médecin si vous devez passer un test de grossesse si vous êtes une femme en âge de procréer.

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de RETIN-A, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez d'appliquer une dose, il n'est pas nécessaire de compenser la dose oubliée. Attendez simplement le soir suivant et utilisez RETIN-A comme d'habitude. Appliquez la

même quantité que d'habitude. N'appliquez pas une plus grande quantité.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RETIN-A?

Comme avec tous les rétinoïdes, une irritation de la peau est possible. Tous les effets secondaires que vous pourriez avoir en utilisant RETIN-A ne sont pas mentionnés ici. Si vous avez un ou plusieurs effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient survenir avec l'utilisation de RETIN-A sont surtout des effets locaux, sur la peau, comme :

- une rougeur, une enflure, une irritation ou une exfoliation de la peau;
- une sensation de chaleur ou de brûlure, des picotements ou l'apparition de cloques à la surface de la peau;
- la formation de croûtes ou de squames, ou une desquamation (peau qui pèle);
- une hyperpigmentation ou une hypopigmentation (assombrissement ou éclaircissement) temporaire de la peau;
- une irritation des yeux;
- une sensation de malaise;
- de la fièvre.

RETIN-A peut avoir une influence sur vos résultats aux tests sanguins ou urinaires.

Informez votre professionnel de la santé que vous utilisez RETIN-A avant de passer ces tests.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Irritation de la peau au point d'application : sécheresse, douleur, érythème, réaction de photosensibilité (allergie au soleil)	√		
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, ulcère au point d'application	√		
Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures			√

(symptômes comprenant mal de tête, toux, mal de gorge, écoulement nasal, congestion nasale et fièvre)			
Troubles gastro-intestinaux (estomac) : vomissements, nausées			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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

Crème et gel : Gardez le contenant fermé quand il n'est pas utilisé. Conservez à une température comprise entre 15 et 25 °C.

Lotion : Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri du gel. Conservez le flacon-pompe en position verticale. Utilisez le flacon-pompe dans les 6 semaines après ouverture et les tubes, dans les 12 semaines après ouverture.

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

Pour en savoir plus sur RETIN-A :

- Communiquez 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 patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site du fabricant (www.bauschhealth.ca), ou peut -être obtenu en composant le 1-800-361-4261.

Le présent feuillet a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision :