



MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **STIEVA-A**[®]

Gel de trétinoïne USP à 0,025 % ou 0,05 % p/p

Crème de trétinoïne USP à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % p/p

Traitement topique de l'acné

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
20 octobre 2011

Numéro de contrôle : 148469

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®]STIEVA-A est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **STIEVA-A**[®]

Gel de trétinoïne USP à 0,025 % ou 0,05 % p/p

Crème de trétinoïne USP à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement topique de l'acné

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action exact de la trétinoïne sur la peau n'est pas entièrement élucidé. On sait que la pharmacologie et la structure de la trétinoïne s'apparentent à celles de la vitamine A, qui régule la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Il est connu que la trétinoïne exerce à la fois un effet irritant et un effet kératolytique sur la peau. Selon des analyses histologiques effectuées chez l'animal et chez l'humain, ces deux effets, qui se produisent simultanément, sont associés à une augmentation de la vitesse de croissance des cellules épidermiques et à une diminution de la cohésion cellulaire. Il en résulte un léger épaissement de l'épiderme, de même qu'une accélération des processus de renouvellement et d'élimination des cellules kératinisées sous forme de squames très fines, pratiquement imperceptibles.

En présence d'acné commune, la fine desquamation induite à la surface de la peau s'accompagne d'une augmentation de la production de cellules sébacées épidermiques moins cohésives qui, par conséquent, s'écoulent des follicules plus rapidement. Ces phénomènes semblent avoir pour effet, dans un premier temps, d'expulser les masses épaissies de débris cellulaires d'origine sébacée (les comédons) et, dans un deuxième temps, de prévenir leur récurrence³. D'un point de vue histopathologique, l'acné survient quand des follicules sébacés sont surchargés de cellules cornées étroitement entassées et se distendent, ce qui perturbe l'épithélium folliculaire. On a postulé que la trétinoïne inhibe la synthèse

ou la qualité de la substance qui retient les cellules cornées dans les follicules sébacés.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

STIEVA-A[®] (trétinoïne à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % p/p) est indiqué pour le traitement de l'acné commune, surtout quand les comédons, les papules et les pustules sont prédominants. STIEVA-A[®] n'est pas efficace dans la plupart des cas d'acné pustuleuse sévère et d'acné nodulo-kystique profonde (acné conglobata).

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STIEVA-A[®] chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies.

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STIEVA-A[®] chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

STIEVA-A[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux rétinoïdes, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter les sections Composition et Présentation.

MISES EN GARDE

STIEVA-A[®] EST DESTINÉ À UN USAGE EXTERNE SEULEMENT ET NE DOIT PAS ENTRER EN CONTACT AVEC LA PEAU ABRASÉE, LES LÈVRES, LES YEUX, LE NEZ, LA BOUCHE OU TOUTE AUTRE MUQUEUSE EN RAISON DE SON EFFET IRRITANT. EN CAS DE CONTACT ACCIDENTEL AVEC LES YEUX OCCASIONNANT UNE SENSATION DE SENSIBILITÉ OU UNE IRRITATION CHIMIQUE, LE PATIENT DOIT INTERROMPRE LE

TRAITEMENT, SE RINCER LES YEUX ABONDAMMENT AVEC DE L'EAU ET CONSULTER UN OPHTALMOLOGISTE.

Ne pas appliquer sur les paupières ni sur la peau du coin des yeux et les commissures des lèvres. Éviter aussi les ailes du nez, les plis cutanés et le sillon labio-nasal (s'il est nécessaire de traiter ces régions, appliquer le produit très parcimonieusement).

L'emploi topique peut provoquer un érythème local sévère et une desquamation au site d'application. Si le degré d'irritation locale le justifie, on doit conseiller au patient d'appliquer le médicament moins souvent ou d'interrompre le traitement temporairement ou pour de bon.

STIEVA-A[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent un médicament possédant des propriétés photosensibilisantes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On a rapporté que STIEVA-A[®] entraîne une irritation sévère sur la peau eczémateuse; la plus grande prudence s'impose donc chez les patients atteints d'eczéma.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la trétinoïne topique sur la fertilité chez l'humain.

Populations particulières

Femmes enceintes

La trétinoïne topique ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes.

La trétinoïne topique n'est pas recommandée chez les femmes en âge de

procréer sauf si elles utilisent adéquatement une méthode de contraception efficace.

Dans le cadre d'études d'observation menées auprès de groupes de tailles diverses totalisant 1535 femmes qui ont vraisemblablement été exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de leur grossesse, on n'a observé aucune augmentation du taux d'anomalies congénitales, notamment des taux d'embryopathies causées par l'acide rétinoïque ou de défauts structurels majeurs.

Des cas d'anomalie congénitale en relation temporelle avec l'utilisation clinique de la trétinoïne topique pendant la grossesse ont été signalés, notamment des cas d'holoprosencéphalie, une malformation congénitale rare.

Il est connu que les rétinoïdes administrés par voie orale sont des agents tératogènes associés à une fréquence élevée de malformations congénitales sévères; ces agents sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Dans des études génotoxicologiques non cliniques évaluant des rétinoïdes topiques, on a observé des signes d'effets nocifs sur le développement à des doses au moins 80 fois supérieures à la dose clinique prévue.

L'ampleur du risque associé à l'utilisation de la trétinoïne topique pour l'embryon/le fœtus n'a pas été établie avec certitude. Lorsque la trétinoïne topique est utilisée de façon conforme aux renseignements thérapeutiques, l'absorption générale est de l'ordre d'environ 1 à 6 %. Malgré que l'absorption générale de la trétinoïne topique soit faible, on ne peut exclure la possibilité d'une exposition générale accrue en raison d'autres facteurs comme la dose appliquée, l'intégrité de la barrière cutanée, l'utilisation concomitante d'autres produits, l'hypervitaminose A, de même que l'apport alimentaire en vitamine A et en provitamine A (bêta-carotène) ou leur ingestion sous forme de suppléments.

Femmes qui allaitent

On ignore si la trétinoïne est excrétée dans le lait humain. On ne peut exclure l'existence d'un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons. On doit donc décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou au traitement en soupesant les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits escomptés du médicament pour la mère.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de la crème STIEVA-A[®] n'est pas recommandée chez ces patients.

PRÉCAUTIONS

Généralités

La trétinoïne a des propriétés irritantes, augmente la sensibilité aux rayons ultraviolets, est sensible à l'oxydation et est photolabile.

STIEVA-A[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont :

- des antécédents de réactions locales d'intolérance, de photoallergie ou d'hypersensibilité locale.
- des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.
- une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné.
- une peau sensible ou le teint clair.

Au cours des premières semaines de traitement, une exacerbation apparente des lésions acnéiques peut être causée par un effet pharmacologique prévisible sur une lésion profonde non décelée auparavant. Il s'agit d'un effet thérapeutique attendu qui n'empêche pas la poursuite du traitement. Pour aider à prévenir

l'exacerbation des lésions acnéiques, on peut réduire la fréquence des applications ou utiliser une moins forte concentration de STIEVA-A[®], s'il y a lieu.

Le gel STIEVA-A[®] est inflammable. Éviter tout contact avec une flamme nue et éviter de fumer pendant et tout de suite après l'application.

Peau

En raison de la nature irritante de la trétinoïne, la prudence est de rigueur lors de l'application sur une région où la peau est sensible, comme le cou, ou chez les patients qui présentent une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné.

Chez certaines personnes ayant une peau sensible, en particulier celles qui ont le teint clair, l'exposition à STIEVA-A[®] peut rendre la peau excessivement rouge, œdémateuse, cloquée ou croûtée.

Si le patient présente une irritation cutanée (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort) ou des effets indésirables attribuables à un autre antiacnéïque ou traitement pouvant provoquer une irritation, on doit soigner ces symptômes avant d'amorcer le traitement par STIEVA-A[®].

On doit aviser le patient que l'application d'une quantité excessive n'améliore pas l'efficacité du médicament, mais peut augmenter le risque d'irritation sévère de la peau. En cas d'irritation sévère, interrompre le traitement pour permettre à la peau de guérir et réévaluer le schéma posologique avec le patient.

Facteurs environnementaux

Étant donné que la trétinoïne peut rendre la peau plus sensible aux rayons ultraviolets, on doit éviter ou limiter le plus possible l'exposition au soleil et aux lampes solaires pendant le traitement par STIEVA-A[®]. Si une forte exposition solaire ne peut être évitée (p. ex., patients considérablement exposés au soleil en raison de leur travail), il est recommandé d'utiliser un écran solaire à large

spectre ayant un FPS d'au moins 15, de l'appliquer régulièrement et de porter des vêtements pour protéger les zones traitées.

Compte tenu du potentiel de photosensibilisation, ce qui augmenterait le risque d'érythème solaire, STIEVA-A[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.

Tout érythème solaire doit être soigné avant le début du traitement par STIEVA-A[®]. En cas de coup de soleil pendant le traitement par STIEVA-A[®], il est conseillé d'interrompre le traitement jusqu'à la guérison de l'érythème sévère et l'arrêt de la desquamation.

Les conditions climatiques extrêmes, telles le froid ou le vent intense, peuvent être plus irritantes pour les patients qui utilisent un produit contenant de la trétinoïne.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène de STIEVA-A[®] n'a été menée. Des études chez des souris sans poils portent à croire que l'exposition concomitante de la peau à l'isotrétinoïne, un isomère de la trétinoïne, peut augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'utilisation concomitante d'un agent oxydant, comme le peroxyde de benzoyle, est à éviter car elle peut réduire l'efficacité de la trétinoïne topique. Si un traitement d'association est nécessaire, les produits doivent être appliqués à des moments différents de la journée (p. ex., un le matin et l'autre le soir).

Augmentation de la photosensibilité

Les médicaments ayant un effet photosensibilisant (p. ex., diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfamides) doivent être utilisés avec prudence avec STIEVA-A[®] en raison de la possibilité d'augmentation de la photosensibilité.

Irritation cumulative

Si l'on veut utiliser d'autres antiacnéïques ou médicaments topiques pendant le traitement par STIEVA-A[®], la prudence est de rigueur en raison de la possibilité d'effets irritants cumulatifs. On doit être particulièrement prudent si une préparation contenant un agent desquamant (par exemple : soufre, résorcinol ou acide salicylique) est utilisée en même temps que STIEVA-A[®]. En cas d'irritation ou de dermatite (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), réduire la fréquence des applications ou interrompre le traitement temporairement jusqu'à ce que l'irritation ait disparu, puis reprendre le traitement habituel. Mettre fin au traitement si l'irritation persiste.

Après l'une des interventions cutanées suivantes, laisser à la peau le temps de se rétablir avant d'amorcer le traitement par STIEVA-A[®] : épilation, traitement capillaire chimique, exfoliation chimique, dermabrasion ou remodelage au laser.

Les produits cosmétiques qui ont un effet très desséchant, comme les produits ayant une forte concentration d'alcool et les astringents, ou qui peuvent provoquer une irritation (agents abrasifs, produits contenant des épices ou de la chaux, etc.) doivent être utilisés avec prudence en raison de la possibilité d'effets irritants cumulatifs.

Le patient peut utiliser des produits cosmétiques non comédogènes, hypoallergéniques et sans huiles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été très fréquents (≥ 10 % des sujets) au cours des essais cliniques évaluant des produits topiques contenant de la trétinoïne.

Troubles cutanés et sous-cutanés : douleur, sensation de brûlure, sensibilité au toucher, irritation ou prurit, érythème au site d'application, exfoliation, picotements au site d'application et sécheresse de la peau.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés (< 10 % des sujets) au cours des essais cliniques évaluant des produits topiques contenant de la trétinoïne.

Troubles cutanés et sous-cutanés : œdème (1,1 %), peau couverte de cloques (1,6 %) ou formation de croûtes (0,5 %); dermatite de contact (2,2 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Troubles du système immunitaire : réaction allergique

Troubles cutanés et sous-cutanés : hyperpigmentation ou hypopigmentation cutanée, réaction de photosensibilité, éruption cutanée au site d'application, œdème/enflure au site d'application, atrophie cutanée.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

<p>Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>

L'application topique d'une quantité excessive de médicament peut entraîner des rougeurs marquées, une desquamation et une sensation d'inconfort. En cas d'irritation sévère, interrompre le traitement et prendre des mesures adéquates pour soigner les symptômes.

La préparation la plus concentrée de STIEVA-A[®] renferme 0,1 % de trétinoïne. C'est donc dire qu'un tube de 45 g contient 45 mg de trétinoïne.

Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien. L'ingestion orale accidentelle de la crème ou du gel STIEVA-A[®] peut occasionner les mêmes effets indésirables que l'ingestion orale de vitamine A en quantité excessive, notamment la tératogenèse chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, si une femme en âge de procréer ingère ce médicament accidentellement, on doit procéder à un test de grossesse.

Le gel topique contient plus de 95 % d'éthanol. En cas d'ingestion orale, on doit prendre l'absorption générale d'éthanol en considération.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

STIEVA-A[®] doit être appliqué avec parcimonie sur les régions à traiter une fois par jour, avant le coucher, pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.

Bien qu'on puisse constater des résultats après 2 ou 3 semaines de traitement, il peut s'écouler de 8 à 10 semaines avant d'obtenir des résultats optimaux. Après avoir obtenu une amélioration satisfaisante des lésions acnéiques, des applications moins fréquentes peuvent suffire pour le traitement d'entretien; on n'a toutefois pas effectué d'études permettant de déterminer la dose d'entretien.

L'application d'une quantité excessive n'améliore pas l'efficacité du médicament, mais peut augmenter le risque d'irritation sévère de la peau.

L'efficacité et l'innocuité de STIEVA-A[®] n'ont pas été évaluées sur une période de plus de 12 semaines dans le cadre des essais cliniques sur l'acné commune.

Au cours des trois premières semaines de traitement, le patient peut appliquer STIEVA-A[®] tous les deux jours afin de permettre à sa peau de s'adapter au médicament, surtout s'il a la peau sensible ou le teint clair.

La concentration doit être choisie et ajustée selon la tolérance du patient.

En cas d'exacerbation apparente des lésions acnéiques durant les premières semaines de traitement, on peut réduire la fréquence des applications ou utiliser une moins forte concentration de STIEVA-A[®] (voir PRÉCAUTIONS).

Tout traitement concomitant, médicamenteux ou non, doit être instauré avec prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En cas d'irritation cutanée excessive (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), il convient de réduire la fréquence des applications (p. ex., appliquer le produit tous les deux jours), d'utiliser une moins forte concentration du produit, s'il y a lieu, ou d'interrompre le traitement temporairement. Reprendre la fréquence d'application habituelle une fois l'irritation disparue. Mettre fin au traitement si l'irritation persiste.

En raison de la sensibilité accrue aux rayons ultraviolets associée à l'utilisation de la trétinoïne, on doit recommander au patient d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS d'au moins 15, de l'appliquer régulièrement et de porter des vêtements pour protéger les zones traitées (voir PRÉCAUTIONS).

Administration

La zone traitée (pas seulement les lésions cliniques) doit être bien nettoyée avec un savon doux et séchée avec soin avant d'appliquer délicatement STIEVA-A[®].

Se laver les mains avant et après l'application. L'application peut provoquer une

sensation passagère de chaleur ou des picotements. Le patient peut aussi utiliser un hydratant au besoin.

Ne pas appliquer STIEVA-A[®] sur les paupières ni sur la peau du coin des yeux et les commissures des lèvres. Éviter aussi les ailes du nez, les plis cutanés et le sillon labio-nasal. S'il est nécessaire de traiter ces régions, appliquer le produit très parcimonieusement. La prudence est de rigueur lors de l'application sur une région où la peau est sensible, comme le cou, ou chez les patients qui présentent une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné (voir MISES EN GARDE).

Un patient traité par STIEVA-A[®] peut continuer à utiliser des produits cosmétiques non comédogènes à base d'eau, hypoallergéniques et sans huiles. On doit lui conseiller d'attendre, après l'application de STIEVA-A[®], que sa peau soit bien sèche avant d'appliquer un cosmétique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Si un traitement d'association est nécessaire, l'application des produits à des moments différents de la journée (p. ex., un le matin et l'autre le soir) est à considérer (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Oubli d'une dose

Expliquer au patient que s'il oublie une dose de STIEVA-A[®], il ne doit pas appliquer une double dose pour compenser cet oubli; il doit simplement appliquer la dose suivante selon l'horaire habituel.

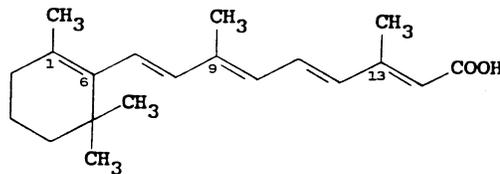
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénominations communes : Trétinoïne, acide rétinoïque, acide de vitamine A.

Dénomination chimique : Acide diméthyl-3,7 (triméthyl-2,6,6 cyclohexène-1 yl-1)-9 nonatétraénoïque-2,4,6,8

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₈O₂ Poids moléculaire : 300,44

Description : La trétinoïne a l'aspect d'une poudre cristalline jaune à orange pâle.

Insoluble dans l'eau

Légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme

Point de fusion : 180 à 182 °C.

Produit pharmaceutique

Composition : Le **gel STIEVA-A**[®] renferme de la trétinoïne à 0,025 % ou 0,05 % dans un excipient composé d'hydroxytoluène butylé, d'hydroxypropyl cellulose et d'alcool dénaturé.

La **crème STIEVA-A**[®] renferme de la trétinoïne à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % (Forte) dans une base crémeuse contenant les ingrédients suivants : stéarate polyoxyéthylénique 40, alcool stéarylique, acide stéarique, palmitate d'isopropyle, gelée de pétrole blanche, hydroxytoluène butylé, hydroxyanisole butylé, parabens propylique et méthylique, éthylènediaminetétracétate disodique, propylèneglycol et eau purifiée; la crème de

trétinoïne à 0,1 % (Forte) contient également du dioxyde de titane.

Stabilité et
recommandations

d'entreposage : Conserver le tube entre 15 et 30 °C. Bien fermer le bouchon entre les utilisations.

PRÉSENTATION

Crème STIEVA-A[®] : Tubes de 45 g en aluminium avec bouchon en polypropylène. Chaque tube contient de la trétinoïne à une concentration de 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % (Forte) dans une base crémeuse.

Gel STIEVA-A[®] : Tubes de 45 g en aluminium avec bouchon en polypropylène. Chaque tube contient de la trétinoïne à une concentration de 0,025 % ou 0,05 %, dans un gel à base d'alcool.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Crème et gel STIEVA-A[®]

**STIEVA-A[®] (trétinoïne à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % p/p) :
caractéristiques, effets et modes d'action**

STIEVA-A[®] se présente sous forme de crème ou de gel et contient un médicament que les dermatologues prescrivent depuis longtemps pour le traitement de l'acné.

Il pénètre profondément dans la peau et débouche les pores, ce qui favorise l'écoulement naturel et l'élimination des huiles excédentaires d'origine sébacée.

En outre, STIEVA-A[®] a un effet exfoliant; c'est donc dire qu'il peut provoquer une desquamation des couches superficielles et, ainsi, donner lieu à une peau plus lisse, d'apparence plus saine et ayant un meilleur teint.

Après de nombreuses années d'expérience avec la trétinoïne, les dermatologues sont généralement d'avis qu'une amélioration devrait être visible après 6 à 8 semaines d'utilisation régulière de STIEVA-A[®]; vous devez donc faire preuve de patience.

Il est important de comprendre que votre médecin vous a prescrit un produit qui convient tout spécialement à vos besoins particuliers et à votre type de peau. **Ne permettez à personne d'autre de l'utiliser.** Par ailleurs, l'application d'une quantité excessive de STIEVA-A[®] peut irriter la peau, et il est peu probable que cela accélère le traitement.

En suivant à la lettre les directives de votre médecin, vous réduirez au minimum le risque de réactions courantes, comme des rougeurs et de légères sensations de brûlure.

Votre médecin vous recommandera peut-être d'appliquer STIEVA-A[®] tous les deux jours pendant les trois premières semaines de traitement afin de permettre à votre peau de s'adapter au médicament.

Pendant le traitement par STIEVA-A[®], vous devez cesser d'utiliser tout autre médicament contre l'acné ou médicament pour la peau, à moins d'avis contraire de votre médecin.

Vous pouvez utiliser des produits cosmétiques non comédogènes à base d'eau, hypoallergéniques et sans huiles. Évitez les lotions à base d'alcool. Certains cosmétiques ont un effet très desséchant, par exemple les produits qui ont une forte concentration d'alcool et les astringents, ou peuvent avoir un effet irritant

(agents abrasifs, produits contenant des épices ou de la chaux, etc.); utilisez ces produits avec prudence, car ils peuvent irriter votre peau. Après avoir appliqué STIEVA-A[®], attendez que votre peau soit bien sèche avant d'appliquer un cosmétique.

Votre médecin pourrait recommander un hydratant de jour si votre peau est particulièrement sèche.

L'utilisation de STIEVA-A[®] n'est pas recommandée chez les femmes enceintes. Si vous êtes une femme en âge de procréer, demandez conseil à votre médecin concernant l'utilisation adéquate d'une méthode de contraception efficace avant de commencer votre traitement par STIEVA-A[®]. Si vous êtes enceinte ou allaitez un enfant, vous devez cesser d'utiliser STIEVA-A[®] et consulter votre médecin.

Consultez votre médecin si vous avez des antécédents de réactions locales d'intolérance, de photoallergie ou d'hypersensibilité locale, si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, si vous souffrez d'autres maladies de la peau, ou si vous avez la peau sensible ou le teint clair.

Mode d'emploi

1. Avant d'appliquer le médicament, lavez-vous les mains.
2. Nettoyez la région à traiter à l'eau tiède avec un savon doux, puis séchez-la délicatement. Attendez de 20 à 30 minutes pour qu'elle soit tout à fait sèche.
3. Appliquez STIEVA-A[®] avec parcimonie et de façon uniforme une fois par jour, de préférence au coucher. Du bout des doigts, appliquez une quantité suffisante pour couvrir la région à traiter et faites pénétrer. Lavez-vous les mains après l'application.
4. Évitez les régions sensibles telles que la peau irritée, la bouche, les yeux, les lèvres, les narines et les muqueuses. Évitez également les parties affectées par d'autres problèmes cutanés, comme l'eczéma. En cas de

contact accidentel, rincez abondamment avec de l'eau. Si la sensation d'inconfort persiste, consultez votre médecin. Si STIEVA-A[®] entre en contact avec un œil, rincez l'œil affecté à grande eau et appelez votre médecin sans tarder.

5. Le matin, lavez-vous le visage à l'aide d'un savon doux.
6. Si vous oubliez une dose de STIEVA-A[®], n'appliquez pas une double dose pour compenser cet oubli; appliquez simplement la dose suivante selon l'horaire habituel.

Précautions

1. **INFLAMMABLE** : Évitez tout contact avec une flamme nue et évitez de fumer pendant et tout de suite après l'application. Conservez le tube à l'écart des sources de chaleur et fermez bien le bouchon entre les utilisations.
2. Évitez d'appliquer STIEVA-A[®] sur les régions de la peau présentant des problèmes, comme l'eczéma, une inflammation sévère ou d'autres lésions ouvertes.
3. Si vous avez une irritation cutanée (rougeurs, peau qui pèle ou sensation d'inconfort) ou qu'un autre traitement, comme un traitement contre l'acné, irrite votre peau, il convient de soigner ces symptômes avant de commencer à utiliser STIEVA-A[®].
4. Évitez les régions sensibles et les muqueuses comme les éraflures, coupures et lésions ouvertes, les yeux, la bouche, les lèvres, de même que les ailes du nez, le coin des yeux et les commissures des lèvres.
5. Évitez d'appliquer une quantité excessive de STIEVA-A[®] : cela n'aide pas à obtenir des résultats plus rapidement et ne fait qu'augmenter le risque d'irritation sévère de la peau. En cas d'irritation sévère, cessez d'utiliser STIEVA-A[®] et consultez votre médecin.
6. Informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans d'abord consulter votre médecin.

7. Au début du traitement, il se peut qu'une irritation cutanée se manifeste par des rougeurs, une sensation de brûlure ou une desquamation (peau qui pèle) pendant que votre peau s'adapte au médicament. Dans un tel cas, votre médecin pourrait vous dire d'appliquer le médicament moins souvent, ou encore vous donner une préparation de STIEVA-A[®] moins concentrée pour ensuite passer graduellement à des concentrations plus fortes.
8. Si vous avez la peau sensible ou le teint clair, vous pourriez être plus susceptible de présenter une irritation cutanée durant le traitement par STIEVA-A[®].
9. Au début du traitement, il se peut que votre acné s'aggrave. Par mesure de prévention, votre médecin pourrait opter pour une moins forte concentration de STIEVA-A[®], si nécessaire, ou ajuster la fréquence des applications.
10. Évitez ou limitez le plus possible l'exposition au soleil et aux lampes solaires, car STIEVA-A[®] rend la peau plus sensible aux effets délétères du soleil.
11. Si l'exposition au soleil ne peut être évitée, il est recommandé d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS (facteur de protection solaire) d'au moins 15 et de porter des vêtements adéquats pour protéger les régions traitées.
12. Si vous avez un coup de soleil, attendez que votre peau revienne à la normale avant de commencer le traitement par STIEVA-A[®]. Si vous attrapez un coup de soleil pendant le traitement, arrêtez d'utiliser STIEVA-A[®] et demandez conseil à votre médecin.
13. Pendant votre traitement par STIEVA-A[®], évitez ou réduisez au minimum l'exposition aux conditions climatiques extrêmes, telles le froid ou le vent intense, car elles peuvent irriter votre peau.
14. Après l'une des interventions cutanées suivantes, laissez à votre peau le temps de se rétablir avant de commencer le traitement par STIEVA-A[®] :
dépilation, traitement capillaire chimique, exfoliation chimique, dermabrasion ou remodelage au laser.

15. STIEVA-A[®] vous a été prescrit pour votre usage personnel. Ne permettez à personne d'autre de l'utiliser.

Effets indésirables

Au cours des premières semaines de traitement par STIEVA-A[®], il se peut qu'une irritation cutanée se manifeste par des rougeurs et une desquamation (peau qui pèle). Ces symptômes devraient disparaître si vous appliquez STIEVA-A[®] moins souvent ou si vous arrêtez de l'utiliser et recommencez quelques jours plus tard.

Les autres effets secondaires signalés ont été les suivants : peau douloureuse; démangeaisons; irritation de la peau; sensibilité au toucher; sensation de chaleur sur la peau, surtout lors de la première application; picotements ou sensation de brûlure; peau sèche; enflure, éruption cutanée ou rougeur au site d'application; peau couverte de cloques ou formation de croûtes; réaction allergique; noircissement ou pâlisement de la peau; sensibilité aux rayons du soleil; amincissement de la peau. Si l'un de ces effets secondaires devient incommodant ou sévère, informez-en votre médecin.

De sévères réactions cutanées (brûlure sévère, forte desquamation ou démangeaison intense) ont également été signalées. Si l'un de ces symptômes se manifeste, cessez d'utiliser STIEVA-A[®] et appelez votre médecin sans tarder.

Surdose

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région même si vous ne présentez aucun symptôme.

Le gel STIEVA-A[®] contient 95 % d'éthanol, ce qui doit être pris en considération en cas d'ingestion orale accidentelle; le personnel médical doit en être informé.

Conservation du médicament

Conserver le tube entre 15 et 30 °C. Bien fermer le bouchon entre les utilisations.

PHARMACOLOGIE

La trétinoïne est un métabolite connu de la vitamine A. Elle semble former des produits d'oxydation qui sont excrétés dans l'urine ainsi que des produits glucuroconjugués excrétés dans les selles.

L'absorption cutanée de l'acide rétinoïque a été étudiée chez l'humain en appliquant 3 g d'une crème d'acide rétinoïque à 0,1 % marquée au carbone 14 sur 200 cm² de peau. Après l'administration, la radioactivité a été décelée dans des échantillons de sang, d'urine et de selles, de même que sur les pansements occlusifs recouvrant la peau.

Chez les sujets préalablement traités avec un produit non marqué, de légères augmentations de la radioactivité sanguine ont été observées 8 heures après l'application du produit marqué. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable, on n'a observé aucune augmentation significative de la radioactivité.

Selon les analyses de l'urine récupérée chez les sujets n'ayant pas reçu de traitement préalable, le taux d'excrétion urinaire de la dose appliquée variait de 1,24 à 2,60 % (moyenne : 1,82 %). L'excrétion urinaire moyenne chez les sujets préalablement traités était de 4,45 %. Une fraction entre 0,3 et 2,89 % (moyenne : 1,58 %) du produit a été recouvrée dans les selles des sujets préalablement traités. La matière radioactive extraite des pansements occlusifs représentait entre 73 et 96 % (moyenne : 85,9 %) de la dose appliquée.

Dans une autre étude, 2 et 4 heures après l'application de trétinoïne radiomarquée sur de la peau normale chez l'humain, une quantité infime de trétinoïne a été décelée dans la couche cornée de l'épiderme et dans les glandes sébacées, mais des taux considérablement plus élevés ont été observés dans les follicules pileux et les glandes apocrines. Après 24 heures, aucune pénétration de la matière radioactive n'a été décelée au-delà de la couche de Malpighi de l'épiderme.

Lors d'une étude de courte durée, une évaluation clinique du potentiel de photosensibilisation a montré que la crème topique STIEVA-A® (0,3 %, 0,1 % et 0,05 %) ne possède pas de propriétés phototoxiques.

Des doses de trétinoïne relativement élevées administrées par voie générale ont produit des modifications mineures au niveau de l'appareil circulatoire chez le chat. À des doses de 100 mg/kg, on a observé une réduction de la perfusion dans les extrémités des membres arrière, mais aucun effet sur la tension artérielle ou sur la respiration. À des doses de 250 mg/kg, une faible baisse de la tension artérielle et de légères augmentations du pouls et de la circulation dans les extrémités des membres arrière étaient perceptibles. À des doses encore plus élevées (1 000 mg/kg), une augmentation prononcée de la tension artérielle et une respiration irrégulière ont été observées; un arrêt cardiaque est survenu 15 minutes plus tard.

La trétinoïne administrée par voie orale ou intrapéritonéale a exercé un effet thérapeutique sur des papillomes et carcinomes cutanés provoqués chimiquement chez la souris. Le degré de régression des papillomes semblait proportionnel à la dose et à la durée du traitement. On a également démontré que la trétinoïne a un effet prophylactique non seulement sur l'induction des papillomes mais aussi sur le développement de carcinomes chez la souris. On a observé, toujours chez la souris, que la trétinoïne appliquée sur des plaies

dermatologiques provoquées de façon expérimentale stimulait la cicatrisation des lésions.

L'effet de la trétinoïne sur la survie des greffes de peau a été étudié chez la souris. On croit que la trétinoïne rend les homogreffes plus sensibles au phénomène de rejet immunologique.

La trétinoïne a été administrée à des rats par voie orale dans le cadre de plusieurs études. Il appert que la quantité de trétinoïne libre décelée dans la bile a été faible, voire nulle. Le rétinoylole bêta-glucuroconjugué semble être le seul métabolite naturel dans la bile du rat. Le produit glucuroconjugué subit des réactions de transestérification ou de déshydratation qui engendrent la formation de tous les rétinoates trans ou cis-méthyliques et de rétinoylole bêta-glucuro-g-lactone, respectivement. Le rétinoylole bêta-glucuroconjugué a également été détecté dans le foie et l'intestin.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL ₅₀ (mg/kg*)				
	Trétinoïne pure		Crème à 0,1 % et 0,3 %	Solution à 0,05 %
	Voie orale	Voie intra- péritonéale	Voie orale	Voie orale
Espèce				
Souris	2 580	791	> 40 (0,1 %) > 60 (0,3 %)	9,5 ± 0
Rats nouveaux-nés	225 ± 14	-	-	-
Rats	1 995	786	> 60 (0,3 %)	13 ± 1
Lapins	-	-	> 60 (0,3 %)	> 5

* Ingrédient actif

Chez des animaux traités à l'aide de la solution à 0,05 %, on a observé les effets suivants : diminution de l'activité motrice, hypnose, salivation et vasodilatation.

La trétinoïne pure en suspension dans la gomme arabique à 5 % a produit les effets suivants chez la souris et le rat : sédation, dépression respiratoire, diarrhée

et alopécie. Des rats nouveaux-nés recevant la substance pure ont présenté une cyanose et une croissance retardée.

Dans une étude de tolérance menée chez le chien, la trétinoïne pure administrée par voie orale à raison de 320 mg/kg a été tolérée. Une dose orale unique de 10 mL/kg de trétinoïne sous forme de crème (0,3 %) a provoqué des vomissements et une élévation des taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT).

Dans une autre étude de tolérance réalisée chez le chien, la trétinoïne administrée à raison de 2 mL/kg sous forme de solution a provoqué des vomissements, et l'un des chiens a présenté une augmentation du rapport leucocytes polymorphonucléaires-lymphocytes.

Toxicité subaiguë

La trétinoïne a été administrée à des rats par voie orale à des doses de 0,78, 1,56, 3,12, 6,25 et 12,5 mg/kg par jour pendant 11 jours. Tous les animaux recevant la dose la plus élevée ont succombé en l'espace de 5 jours, et tous les animaux recevant la dose la plus faible ont survécu; un animal est mort dans chacun des 3 autres groupes. Des cas d'irritation intestinale et de diarrhée ont été notés. Des fractures osseuses ont également été observées chez plusieurs animaux.

Lors d'une étude de 4 semaines menée chez le rat (doses orales de 2,5, 5, 10 et 20 mg/kg de trétinoïne par jour), on a noté un faible gain pondéral chez les animaux recevant des doses de 20 mg/kg. Aucune fracture osseuse n'a été observée pendant cette étude.

Dans le cadre d'une étude subséquente de 9 semaines menée chez le rat, la trétinoïne administrée par voie orale à raison de 1,56 et 3,12 mg/kg par jour n'a

entraîné la mort d'aucun animal. On a observé un léger gain de poids chez les femelles et une légère perte de poids chez les mâles.

Quatre groupes de rats ont reçu la trétinoïne par voie topique : des quantités de crème de trétinoïne à 0,3 % correspondant à des doses de 0, 1,5, 3 et 6 mg/kg/jour ont été appliquées 5 jours par semaine pendant 13 semaines. La consommation alimentaire et le gain de poids ont été légèrement moindres dans le groupe recevant la dose élevée. Des lésions cutanées accompagnées d'irritation et d'inflammation ont été notées et semblaient dépendre de la dose. Des élévations de la numération leucocytaire et du nombre de leucocytes polymorphonucléaires ont été observées dans tous les groupes de traitement. À l'exception d'une tumeur mammaire de 3 mm chez un animal du groupe témoin, aucun changement n'a été observé à l'examen macroscopique lors des autopsies. L'examen microscopique de la peau a révélé la présence d'ulcérations focales et de modifications inflammatoires importantes chez les animaux ayant reçu les doses forte et moyenne.

Dans une autre étude d'une durée de 13 semaines réalisée chez le rat, la trétinoïne administrée dans la nourriture à raison de 6 mg/kg par jour, 7 jours par semaine, a été bien tolérée mais les paramètres suivants ont tous diminué : gain pondéral, nombre de globules rouges, valeurs d'hématocrite, concentration d'hémoglobine et protéines sériques.

Par contre, on a noté des élévations marquées de la phosphatase alcaline plasmatique. L'examen histologique a révélé une hyperplasie des éléments hématopoïétiques, une augmentation du nombre et de la taille des cellules Kupffer du foie, des modifications hydropiques du protoplasme des cellules hépatiques, un nombre accru de cellules spumeuses et d'éléments lymphatiques dans les poumons, un amincissement de l'épiderme et une prolifération autour des follicules pileux.

Dans le cadre d'une étude de 13 semaines menée chez le chien, la trétinoïne a été administrée par voie orale à 4 groupes de chiens à raison de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour respectivement, 7 jours par semaine. Aucun chien n'est mort dans l'un ou l'autre des groupes. L'un des chiens recevant la dose la plus forte a perdu environ 25 % de son poids initial. Des cas d'eczéma, de diarrhée et de prolifération de l'épiderme acanthosique ont également été notés dans les groupes recevant des doses de 10 et 30 mg/kg. De faibles nombres de globules rouges, concentrations d'hémoglobine et valeurs d'hématocrite ont été notés dans le groupe recevant des doses de 30 mg/kg. Dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées, on a observé des variations des fractions d'albumine et de gammaglobuline ainsi que des augmentations de la vitesse de sédimentation sanguine. On a également noté l'absence de spermatogenèse et une atrophie de l'épithélium tubulaire; une hyperplasie des éléments hématopoïétiques dans la moelle osseuse est survenue chez les animaux recevant la dose la plus élevée.

Applications topiques

Des études d'irritation oculaire et cutanée ont été menées chez le lapin avec la crème de trétinoïne à des concentrations allant de 0,01 % à 0,5 %. Lors du test d'irritation oculaire, un léger rougissement de la conjonctive est survenu.

L'application sur de la peau abrasée et de la peau intacte a provoqué un œdème très léger ainsi qu'un érythème bien défini ou modéré.

Dans le cadre d'études d'irritation subséquentes chez le lapin, on a comparé la trétinoïne, une crème à 0,3 % et une crème placebo. Le même degré d'irritation a été observé dans les 3 groupes. La trétinoïne a entraîné un léger érythème, tandis que la crème et le placebo ont provoqué un érythème bien défini et un œdème léger sur la peau des lapins.

Dans une autre étude, la solution de trétinoïne à 0,05 % et un placebo ont été évalués chez le lapin. Il a semblé y avoir un très léger rougissement de la

conjonctive et un très léger écoulement tant avec le placebo qu'avec la solution testée. Le placebo et la solution testée ont été considérés non irritants pour la peau.

Tératologie

Des souris femelles ont reçu de la trétinoïne par voie orale à des doses de 1, 3, 9, 17, 43, 86 et 130 mg/kg à partir du 9^e ou 10^e jour de gestation. Une légère augmentation de la fréquence des malformations squelettiques a été observée dans le groupe recevant de faibles doses (1 mg/kg). Les doses supérieures ou égales à 3 mg/kg ont produit un effet tératogène prononcé. Les malformations multiples au niveau de la tête (fente palatine, exencéphalie) ont été l'effet le plus souvent observé.

Une légère augmentation du taux de résorption s'est produite à la dose de 3 mg/kg. La dose de 9 mg/kg a entraîné la résorption de 50 % de tous les embryons implantés. Aux doses encore plus fortes, tous les embryons se sont résorbés.

Pendant une étude où la trétinoïne a été administrée par gavage à raison de 10 mg/kg/jour à 11 guenons gravides du 20^e au 45^e jour de gestation, plusieurs anomalies attribuables aux effets tératogènes ont été observées, notamment les suivantes : fente palatine, malformation auriculaire, ablépharie unilatérale (œil ouvert), cyphose, scoliose, doigts ou orteils manquants, et courbure importante du radius⁶. Une hémorragie vaginale a été souvent observée chez les mères. Des cas d'avortement ou de mort fœtale avec rétention intra-utérine (chez 6 des 11 mères) ont aussi été notés. Trois des fœtus étaient normaux, mais deux d'entre eux sont morts avant terme.

Dans l'une des études, aucun effet tératogène sur le fœtus n'a été observé après l'application topique quotidienne de vitamine A acide sur la peau de rates gravides pendant la deuxième phase (de 3) de gestation.

Les résultats des études de tératologie évaluant l'application topique chez le rat et le lapin ne sont pas concluants.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène de STIEVA-A® n'a été menée. Des études chez des souris sans poils portent à croire que l'exposition concomitante de la peau à l'isotrétinoïne, un isomère de la trétinoïne, peut augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets.

RÉFÉRENCES

1. Vitamin A deficiency and xenophthalmia. World Health Organization Technical Report 1976; Series No. 590: 11-16
2. Frost P, Weinstein GD, Topical administration of vitamin A for ichthyosiform dermatosed and psoriasis. *JAMA* 1969; 207: 1963 - 1968.
3. Klingman AM, Fulton JE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Derm* 1969; 99:469-476.
4. Leyden JJ, Kligman AM. Acne vulgaris: New concepts in pathogenesis and treatment. *Drugs* 1976; 12: 292-300.
5. De Luca HF, Roberts AB. Pathways of retinoic acid and retinol metabolism. *AM J Clin Nutr* 1969; 22: 945-952.
6. Fantel AG, Shepard TH, Newell LL, Moffett BC. Teratogenic effects of retinoic acid in monkeys. *Teratology* 1975; 11: 17A.
7. Herold M, Cahn J, Gamont P. Toxicology of vitamin A acid. *Acta Dermato Venerol* 1975; 55: 29-32.
8. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet* 1993; 341: 1181-1182.