

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr REJUVA-A[®]

Crème de trétinoïne USP à 0,025 % p/p

AGENT POUR LE TRAITEMENT DE LA PHOTODERMATOSE

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

Date de révision :
30 janvier 2014

N° de contrôle : 169514

©2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®]REJUVA-A et STIEVA-A sont des marques déposées appartenant à GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr REJUVA-A[®]

Crème de trétinoïne USP à 0,025 % p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

AGENT POUR LE TRAITEMENT DE LA PHOTODERMATOSE

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La trétinoïne fait partie de la classe des rétinoïdes. Sa pharmacologie et sa structure s'apparentent à celles de la vitamine A, qui régule la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. L'acide rétinoïque exercerait ses effets au niveau moléculaire en se liant à des récepteurs nucléaires pseudo-stéroïdiens spécifiques appelés récepteurs de l'acide rétinoïque. La liaison de l'acide rétinoïque à ces récepteurs stimule des événements cellulaires en régulant la transcription génétique et en influençant certaines activités comme la différenciation et la prolifération cellulaire; toutefois, le mécanisme sous-jacent exact de ces effets reste à élucider.

On a rapporté que la trétinoïne topique corrige de nombreuses anomalies structurales dues au photovieillessement de la peau. Il a été démontré que la trétinoïne engendre des modifications dermiques et épidermiques. Au niveau de l'épiderme, la trétinoïne a provoqué un épaississement de l'épiderme (acanthose) et de la couche granuleuse, affaibli les tonofilaments et les desmosomes, et augmenté la sécrétion d'une substance semblable aux glycosaminoglycanes dans les espaces intercellulaires. Elle a par ailleurs diminué la cohésion des cellules épidermiques et l'activité des mélanocytes.

Les modifications fonctionnelles dans l'épiderme comprennent une augmentation de la perte d'eau transépidermique et de la perméabilité. Au niveau du derme, une angiogenèse et une vasodilatation du système vasculaire superficiel, de même qu'une augmentation du collagène dans le derme papillaire, ont été signalées.

L'innocuité et l'efficacité à long terme (1 an) de REJUVA-A[®] (crème de trétinoïne USP à 0,025 % p/p) dans le traitement du photovieillissement de la peau ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo. Au total, 147 patients ont été inscrits à l'étude (110 sous traitement actif et 37 sous placebo); tous les sujets étaient de race blanche et présentaient des lésions actiniques chroniques modérées à sévères sur le visage. Les patients appliquaient le médicament sur tout leur visage une fois par jour, au coucher, et les chercheurs les ont évalués après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement.

Comparativement au placebo, REJUVA-A[®] a donné des résultats cliniques significatifs :

1. réduction des ridules à partir du 3^e mois;
2. réduction des rides marquées de gravité modérée, modérément sévère ou sévère à partir du 6^e mois;
3. réduction de la gravité des dermatoses à partir du 9^e mois.

En outre, les données histologiques indiquent un amincissement significatif de la couche cornée (stratum corneum) ainsi qu'un épaissement de la couche granuleuse (stratum granulosum) et de la couche de Malpighi (stratum spinosum) sur la peau traitée par REJUVA-A[®]. Chez les sujets sous placebo, aucune modification significative dans l'épaisseur des différentes couches de l'épiderme n'a été observée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REJUVA-A[®] (crème de trétinoïne USP à 0,025 % p/p) est indiqué dans le traitement de la photodermatose (peau endommagée par les rayons du soleil).

L'innocuité et l'efficacité de REJUVA-A[®] dans la prévention et le traitement de la kératose actinique n'ont pas été établies.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REJUVA-A[®] chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'emploi du produit n'est pas recommandé chez ces patients.

Personnes âgées (> 70 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REJUVA-A[®] chez les patients âgés de plus de 70 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

REJUVA-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 la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition.

MISES EN GARDE

REJUVA-A® doit faire partie d'un programme complet de soins de la peau comprenant, entre autres, l'utilisation d'écrans solaires et de vêtements protecteurs.

REJUVA-A® EST DESTINÉ À UN USAGE EXTERNE SEULEMENT ET NE DOIT PAS ENTRER EN CONTACT AVEC LA PEAU ABRASÉE, LES LÈVRES, LA BOUCHE, LES YEUX, LES NARINES 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.

La prudence est de rigueur lorsque REJUVA-A® est utilisé pour traiter des rides autour des yeux (pattes d'oie) et de la bouche. Ne pas appliquer sur les paupières. 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 en prenant soin de ne pas le laisser s'accumuler). 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. On a rapporté que la trétinoïne entraîne une irritation sévère sur la peau eczémateuse; REJUVA-A® doit donc être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'eczéma.

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

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 ou de défauts structurels majeurs causés par l'acide rétinoïque.

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 nouveau-nés/nourrissons. On doit donc décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou au traitement en s'appesantissant sur les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits escomptés du médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de la crème REJUVA-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.

REJUVA-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.

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 REJUVA-A[®].

Compte tenu du potentiel de photosensibilisation, ce qui augmenterait le risque d'érythème solaire, REJUVA-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 REJUVA-A[®]. En cas de coup de soleil pendant le traitement par REJUVA-A[®], il est conseillé d'interrompre le traitement jusqu'à la guérison de l'érythème sévère et l'arrêt de la desquamation.

Si une forte exposition solaire ne peut être évitée (p. ex., patients considérablement exposés au soleil en raison de leur travail) ou si le patient a une peau sensible au soleil, 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.

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.

Peau

En raison de la nature irritante de la trétinoïne, la prudence est de rigueur lors de l'application de REJUVA-A[®] sur une région où la peau est sensible, comme le cou, ou chez les patients atteints de rosacée ou de dermatite péribuccale.

Chez certaines personnes ayant une peau sensible, en particulier celles qui ont le teint clair, l'exposition à REJUVA-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 traitement pouvant provoquer une irritation, on doit soigner ces symptômes avant d'amorcer le traitement par REJUVA-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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène de REJUVA-A[®] n'a été menée. Des études chez des souris albinos glabres portent à croire que la trétinoïne pourrait augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets. Bien que la signification de ces études pour

l'être humain ne soit pas claire, les patients devraient éviter ou limiter le plus possible l'exposition au soleil.

Information à l'intention des patients

Un feuillet de renseignements destinés aux patients a été préparé et est inclus dans chaque emballage de REJUVA-A[®] (voir la section Renseignements pour le consommateur).

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).

Irritation cumulative

Si l'on veut utiliser d'autres médicaments topiques pendant le traitement par REJUVA-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 REJUVA-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 REJUVA-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.

Augmentation de la photosensibilité

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Pendant l'essai clinique de longue durée portant sur REJUVA-A[®], l'érythème et la desquamation/sécheresse ont été les effets indésirables le plus souvent signalés dans le groupe traité par REJUVA-A[®], et seulement 5 des 110 patients de ce groupe ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (érythème et desquamation).

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 %).

Si l'un ou l'autre de ces effets se manifeste, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce que la peau ait recouvré son intégrité ou ajuster le schéma thérapeutique selon la tolérance du patient. Jusqu'à présent, tous les effets cliniques indésirables de la trétinoïne se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement. Dans bon nombre de cas, la reprise du traitement par la trétinoïne n'a pas provoqué de nouveau le même effet indésirable.

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

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

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.

REJUVA-A[®] renferme de la trétinoïne à 0,025 % p/p. C'est donc dire qu'un tube de 20 g contient 5 mg de trétinoïne.

Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient de respecter les directives cliniques ou les recommandations du centre antipoison de la région, lorsque disponibles. L'ingestion orale accidentelle de la crème REJUVA-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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

REJUVA-A[®] convient particulièrement bien au traitement des patients ayant une peau sensible au soleil de type I ou de type II*, c.-à-d. les personnes qui ont le teint clair, les cheveux blonds ou roux et les yeux bleus ou noisette, dont la peau brûle toujours facilement et intensément, et qui ne bronzent pas ou presque pas.

* Classification des types de peau selon la réaction au soleil.

Source : Textbook of Dermatology, 4^e édition révisée par Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG *et al.*, 1986, chapitre 39, 1554-1555.

REJUVA-A[®] doit être appliqué avec parcimonie sur la région à traiter une fois par jour, avant le coucher. La région à traiter doit d'abord être bien nettoyée avec un savon doux et de l'eau, puis asséchée en la tapotant avec une serviette douce; appliquer ensuite REJUVA-A[®] en frottant délicatement du bout des doigts. Se laver les mains après l'application.

Au début du traitement, il est recommandé d'appliquer une quantité de crème de la grosseur d'un pois sur le front et de l'étaler uniformément sur tout le visage. Après avoir établi que le patient tolère bien le médicament, on peut doubler la dose en appliquant une quantité de crème de la grosseur d'un pois sur chaque tempe. En cas de sensation d'inconfort ou d'irritation excessive, on doit réduire la fréquence d'utilisation et appliquer la crème tous les deux soirs, ou même tous les trois soirs.

Pour traiter les régions où la peau est mince et sensible, comme la région du cou, il est recommandé d'appliquer REJUVA-A[®] avec parcimonie un soir sur trois au début, puis tous les deux soirs si la peau tolère bien le médicament.

En cas de réaction inflammatoire locale sévère, cesser le traitement. Dans les cas où il est nécessaire d'interrompre le traitement ou de réduire la fréquence des applications, on peut reprendre le traitement une fois que les effets indésirables ont disparu.

Le traitement donnera des résultats de façon graduelle. Il peut s'écouler de neuf à douze mois avant d'observer des effets bénéfiques. On pourra alors réduire la fréquence des applications à deux ou trois fois par semaine.

Oubli d'une dose

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

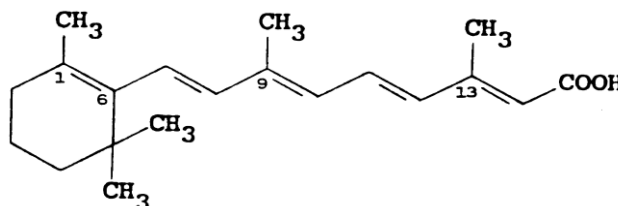
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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 : La crème REJUVA-A[®] renferme de la trétinoïne à 0,025 % p/p dans une base crémeuse hydratante contenant les ingrédients suivants : glycérine, adipate de diisopropyle, alcool stéarylique, monostéarate de sorbitan, fluides Dow Corning 556 et 344, huile minérale légère, polysorbate 60, carbopol 934, germaben II, hydroxytoluène butylé, hydroxyde de sodium comme correcteur d'acidité et eau purifiée.

Entreposage : Conserver la crème REJUVA-A[®] entre 15 et 30 °C. Ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

PRÉSENTATION

Crème REJUVA-A[®] : Tubes de 20 g en aluminium avec bouchon vissé. Chaque tube contient de la trétinoïne à 0,025 % p/p dans une base crémeuse hydratante.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CRÈME REJUVA-A[®]

REJUVA-A[®] (crème de trétinoïne USP à 0,025 % p/p) : caractéristiques, effets et modes d'action

REJUVA-A[®] est une crème de trétinoïne qui renferme des substances hydratantes. REJUVA-A[®] améliore l'état de la peau lorsqu'elle a été endommagée par les rayons du soleil (photodermose) et a perdu de son élasticité. Il a été démontré que REJUVA-A[®] augmente l'épaisseur de la peau et la production de collagène.

En outre, la trétinoïne que renferme la crème hydratante REJUVA-A[®] a un effet exfoliant; c'est donc dire qu'elle 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.

N'utilisez pas REJUVA-A[®] si vous êtes allergique aux rétinoïdes, à l'un des autres ingrédients de REJUVA-A[®] ou à l'un des composants du contenant.

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.** L'application d'une trop grande quantité de crème REJUVA-A[®] ou son application plus fréquente 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 indiquera à quelle fréquence utiliser REJUVA-A[®]. La fréquence d'application dépendra de votre état et de votre type de peau.

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

Consultez votre médecin avant d'utiliser un antiacnéique ou un autre médicament pour la peau, car ces produits doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par REJUVA-A[®]. Si vous utilisez un antiacnéique ou un autre médicament pour la peau, il convient de l'appliquer à un moment différent de la journée.

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 REJUVA-A[®], attendez que votre peau soit bien sèche avant d'appliquer un cosmétique.

Les dermatologues sont généralement d'avis que le traitement procure des bienfaits cliniques après une utilisation régulière de trétinoïne topique pendant 6 mois à un an; vous devez donc faire preuve de patience.

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

L'innocuité et l'efficacité de REJUVA-A[®] chez les patients âgés de moins de 18 ans étant inconnues, l'emploi de REJUVA-A[®] n'est pas recommandé chez ces patients.

L'utilisation de REJUVA-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 REJUVA-A[®]. Il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement par REJUVA-A[®]. Si vous êtes enceinte ou allaitez un enfant, vous devez cesser d'utiliser REJUVA-A[®] et consulter votre médecin. On ne dispose pas de renseignements sur la façon dont REJUVA-A[®] peut affecter la fertilité.

Avant d'utiliser REJUVA-A[®], consultez votre médecin si :

- vous avez des antécédents de réactions locales d'intolérance, de photoallergie ou d'hypersensibilité locale, ou vous souffrez d'autres maladies de la peau;
- vous présentez ou avez déjà présenté une intolérance ou une réaction cutanée aux rayons du soleil;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau;
- vous présentez l'une des affections suivantes, que REJUVA-A[®] risque d'empirer : eczéma, rougeur de la peau, rosacée (vaisseaux sanguins rompus et très petits boutons, généralement au centre du visage) ou dermatite péribuccale (rougeurs et douleurs autour de la bouche).

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 avec une serviette douce.
3. REJUVA-A[®] doit être appliqué sur la région à traiter une fois par jour, avant le coucher.
4. Au début du traitement, votre médecin vous recommandera probablement d'appliquer une quantité de crème de la grosseur d'un pois sur votre front et de l'étaler uniformément sur tout votre visage. Après avoir établi que vous tolérez bien le médicament, vous pourrez doubler la dose en appliquant une quantité de crème de la grosseur d'un pois sur chaque tempe.
5. Du bout des doigts, étalez la crème sur tout votre visage et faites pénétrer en frottant délicatement. Lavez-vous les mains après l'application.
6. Faites particulièrement attention lorsque vous traitez des rides autour des yeux (pattes d'oie) et de la bouche. Évitez d'appliquer la crème sur les paupières.

7. Si vous prévoyez traiter des régions où la peau est mince et sensible, comme la région du cou, il est recommandé d'appliquer REJUVA-A[®] un soir sur trois au début, puis tous les deux soirs, pour permettre à votre peau de s'y habituer graduellement.
8. Le matin, lavez-vous le visage à l'aide d'un savon doux.
9. Si vous oubliez une dose de REJUVA-A[®], n'appliquez pas une double dose pour compenser cet oubli; appliquez simplement la dose suivante selon l'horaire habituel.

Précautions

1. Si vous avez une irritation cutanée (rougeurs, peau qui pèle ou sensation d'inconfort) ou qu'un autre traitement irrite votre peau, il convient de soigner ces symptômes avant de commencer à utiliser REJUVA-A[®].
2. Évitez les régions sensibles et les muqueuses, y compris les éraflures, irritations, inflammations, coupures et lésions ouvertes, les yeux, la bouche, les lèvres, les narines, de même que les ailes du nez, le coin des yeux et les commissures des lèvres. Évitez également les parties affectées par d'autres problèmes cutanés, comme l'eczéma. En cas de contact accidentel avec les yeux ou une région sensible, rincez abondamment avec de l'eau. Si REJUVA-A[®] entre en contact avec un œil, rincez l'œil affecté à grande eau et appelez votre médecin sans tarder. Si la sensation d'inconfort persiste, consultez votre médecin.
3. Évitez d'appliquer une quantité excessive de REJUVA-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 REJUVA-A[®] et consultez votre médecin.
4. 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. Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, dites-le à votre médecin car ils peuvent intensifier les effets secondaires de REJUVA-A[®]. Votre médecin déterminera si vous devriez utiliser ces produits en même temps que REJUVA-A[®] ou non :
 - agents desquamants comme le soufre, le résorcinol ou l'acide salicylique;
 - médicaments qui rendent la peau plus sensible à la lumière du soleil comme les diurétiques thiazidiques, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les phénothiazines ou les sulfamides;
 - médicaments qui renferment du peroxyde de benzoyle.
5. Au début du traitement, il se peut qu'une irritation cutanée se manifeste par des rougeurs, une sensation de brûlure ou d'inconfort 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.
6. Évitez d'appliquer une quantité excessive de REJUVA-A[®] sur une région sensible comme la peau du cou ou de laisser la crème s'accumuler dans les plis cutanés, notamment entre le nez et les lèvres.
7. Évitez ou limitez le plus possible l'exposition au soleil, aux lampes solaires, au vent et au froid pendant le traitement, car REJUVA-A[®] rend la peau plus sensible aux effets délétères du soleil. Si l'exposition 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. Appliquez l'écran solaire à nouveau après chaque baignade.
8. Si vous avez un coup de soleil, attendez que votre peau revienne à la normale avant de commencer le traitement par REJUVA-A[®]. Si vous attrapez un coup de soleil pendant le traitement, arrêtez d'utiliser REJUVA-A[®] et demandez conseil à votre médecin.
 9. Pendant votre traitement par REJUVA-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.
 10. Après l'une des interventions cutanées suivantes, laissez à votre peau le temps de se rétablir avant de commencer le traitement par REJUVA-A[®] : épilation, traitement capillaire chimique, exfoliation chimique, dermabrasion ou remodelage au laser.
 11. REJUVA-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 REJUVA-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 REJUVA-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 éclaircissement 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 REJUVA-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.

Consultez un médecin en cas d'ingestion accidentelle de REJUVA-A[®].

Conservation du médicament

Conserver le tube entre 15 et 30 °C. Ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

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 passé 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

TABLEAU I – Toxicité aiguë

Espèce	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
Souris	2580	791	> 40 (0,1 %) > 60 (0,3 %)	9,5 ± 0
Rats nouveau-nés	225 ± 14	--	--	--
Rats	1995	786	> 60 (0,3 %)	13 ± 1
Lapins	--	--		> 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 alopecie. Des rats nouveau-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 radius. 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 un avortement est survenu chez deux d'entre eux.

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 REJUVA-A[®] n'a été menée. Des études chez des souris albinos glabres portent à croire que la trétinoïne pourrait augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets.

RÉFÉRENCES

1. Bhawan J, Palko MJ, Lee J *et al.* Reversible histologic effects of tretinoin on photo damaged skin. *J Geriatric Dermatology* 1995; 3(3):62-67.
2. Chytil R. Retinoic acid: Biochemistry and metabolism. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:741-747.
3. *Dermatology Clinics* 1993; 11:97-105.
4. DeLuca HF, Roberts AB. Pathways of retinoic acid and retinol metabolism. *Am J Clin Nutr* 1969; 22:945-952.
5. Eichner R. Epidermal effects of retinoids: In vitro studies. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:789-797.
6. Fantel AG, Shepard TH, Newell LL, Moffett BC. Teratogenic effects of retinoic acid in monkeys. *Teratology* 1975; 11:17A.
7. Goldfarb MT, Ellis CN, Weiss JS, Voorhees JJ. Topical tretinoin therapy: Its use in photo aged skin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:645-650.
8. Green LJ, McCormick A, Weinstein GD. Photo aging and the skin; the effects of tretinoin.
9. Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN *et al.* Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photo aging but different degrees of irritation (A double-blind, vehicle controlled comparison of 0.1% and 0.025% tretinoin creams). *Arch Dermatol* 1995; 131:1037-1044.
10. Herold M, Cahn J, Gamont P. Toxicology of vitamin A acid. *Acta Dermato Venerol* 1975; 55:29-32.
11. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet* 1993; 341:1181-1182.
12. Kligman AM. Guidelines for the use of topical tretinoin (Retin-A) for photo aged skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:650-654.
13. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Derm* 1969; 99:469-476.
14. Petkovich M, Brand J, Krust A *et al.* A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987; 330:444-450.
15. Sporn MB, Roberts AB, Roche NS *et al.* Mechanism of action of retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 15: 756-764.
16. Vitamin A deficiency and xenophthalmia. World Health Organization Technical Report 1976; Series No. 590: 11-16.