

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RETISOL-A**[®]

Crème contenant 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 %
de trétinoïne, 7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone
p/p

TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNÉ AVEC ÉCRANS SOLAIRES

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

Date de révision :
9 avril 2014

Numéro de contrôle : 170881

©2014 GlaxoSmithKline Inc., Tous droits réservés

®RETISOL-A est une marque déposée appartenant à GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RETISOL-A®

Crème contenant 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % de trétinoïne,
7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNÉ AVEC ÉCRANS SOLAIRES

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La crème RETISOL-A® renferme 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % de trétinoïne p/p de même que 7,5 % d'octinoxate p/p et 2 % d'avobenzone p/p.

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 récurrence. 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.

Les écrans solaires octinoxate (7,5 %) et avobenzone (2 %) peuvent procurer une protection solaire limitée lorsque RETISOL-A® est utilisé de façon conforme aux directives.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème RETISOL-A[®] (trétinoïne à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % p/p, octinoxate à 7,5 % p/p et avobenzone à 2 % p/p) est indiquée pour le traitement de l'acné commune, surtout quand les comédons, les papules et les pustules sont prédominants. RETISOL-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 RETISOL-A[®] chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies.

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

CONTRE-INDICATIONS

RETISOL-A[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux rétinoïdes, à l'octinoxate, à l'avobenzone, 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

RETISOL-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 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.

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

On a rapporté que la trétinoïne entraîne une irritation sévère sur la peau eczémateuse; l'utilisation de RETISOL-A[®] exige donc la plus grande prudence 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 forte incidence 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 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 RETISOL-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.

RETISOL-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 RETISOL-A[®], s'il y a lieu.

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 RETISOL-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 antiacnéique ou traitement pouvant provoquer une irritation, on doit soigner ces symptômes avant d'amorcer le traitement par RETISOL-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 RETISOL-A[®]. L'application de RETISOL-A[®] sur les régions affectées par l'acné peut protéger les zones traitées contre le soleil pendant une période limitée seulement. 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, RETISOL-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 guéri avant le début du traitement par RETISOL-A[®]. En cas de coup de soleil pendant le traitement par RETISOL-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 irritants pour les patients qui utilisent un produit contenant de la trétinoïne.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène de RETISOL-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 RETISOL-A[®] en raison de la possibilité d'augmentation de la photosensibilité.

Irritation cumulative

Si l'on veut utiliser d'autres antiacnéiques ou médicaments topiques pendant le traitement par RETISOL-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 (p. ex. : soufre, résorcinol ou acide salicylique) est utilisée en même temps que RETISOL-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 RETISOL-A[®] : dépilation, 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

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.

La préparation la plus concentrée de RETISOL-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 RETISOL-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

Considérations posologiques

- La crème RETISOL-A[®] est destinée uniquement à un usage topique.
- RETISOL-A[®] renferme des écrans solaires et peut donc procurer une certaine protection contre le soleil pendant une période limitée (voir PRÉCAUTIONS). Il convient de recommander aux patients d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS d'au moins 15, de l'appliquer régulièrement et de porter des vêtements protecteurs.

Posologie recommandée et modification posologique

RETISOL-A[®] doit être appliqué avec parcimonie sur les régions à traiter une fois par jour 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 RETISOL-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 RETISOL-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 RETISOL-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.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Administration

La zone traitée (pas seulement les lésions cliniques) doit être bien nettoyée avec un savon ou un nettoyant doux et séchée avec soin avant d'appliquer délicatement RETISOL-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 RETISOL-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 de la peau 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 RETISOL-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 RETISOL-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 RETISOL-A[®], il ne doit pas appliquer une double dose pour compenser cet oubli : il doit simplement appliquer la dose suivante selon l'horaire habituel.

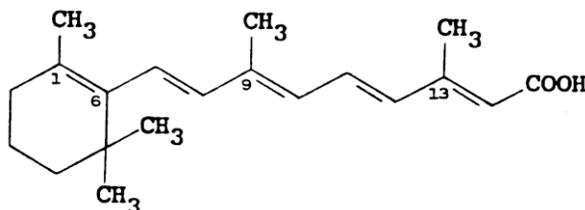
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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 :

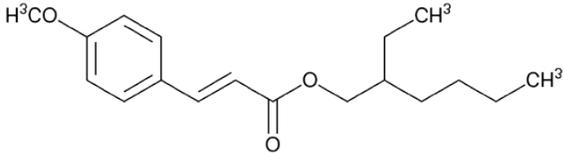
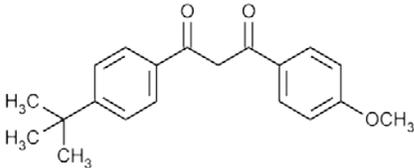


Formule moléculaire : C₂₀H₂₈O₂

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.

Substances pharmaceutiques - Écrans solaires	
Nom propre : octinoxate	Nom propre : avobenzone
Nom chimique : 2-éthyl hexyl-P-méthoxycinnamate	Nom chimique : 1-(p-tert-butylphényl)-3-(p-méthoxyphényl)-1,3-propanedione
Formule moléculaire : $C_{18}H_{26}O_3$	Formule moléculaire : $C_{20}H_{22}O_3$
Masse moléculaire : 290,4 g/mol	Masse moléculaire : 310,39 g/mol
Formule développée : 	Formule développée : 
Propriétés physicochimiques : Liquide jaune pâle légèrement huileux et pratiquement inodore.	Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanc cassé à jaune.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Composition :

La crème RETISOL-A[®] renferme de la trétinoïne à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % (Forte) (p/p) dans une base crémeuse hydratante contenant 7,5 % d'octinoxate (p/p) et 2 % d'avobenzone (p/p);
RETISOL-A[®] renferme également ces ingrédients : Elefac I-205, 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.

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Conserver le tube entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Bien fermer le bouchon entre les utilisations. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

PRÉSENTATION

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) p/p dans une base crémeuse hydratante, de même que de l'octinoxate à 7,5 % p/p et de l'avobenzone à 2 % p/p, deux écrans solaires.

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 glucuroconjugés 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 apoclines. Après 24 heures, aucune pénétration de la matière radioactive n'a été décelée au-delà de la couche de Malpighi de l'épiderme.

L'exposition générale à la trétinoïne administrée par voie topique ne devrait pas être significative sur le plan clinique chez un patient atteint d'insuffisance rénale ou hépatique puisque l'absorption percutanée du produit s'avère négligeable dans le cadre d'un traitement par cette voie.

Lors d'une étude de courte durée, une évaluation clinique du potentiel de photosensibilisation a montré que la crème topique de trétinoïne (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 rétinoyole 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 rétinoyole bêta-glucuro-g-lactone, respectivement. Le rétinoyole bêta-glucuroconjugué a également été décelé dans le foie et l'intestin

TOXICOLOGIE

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	2 580	791	> 40 (0,1 %) > 60 (0,3 %)	9,5 ± 0
Rats nouveau-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 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 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 fortes doses et les doses moyennes.

Dans une autre étude d'une durée de 13 semaines 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 d'essai. Le placebo et la solution d'essai 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 observés, 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 RETISOL-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. DeLuca HF, Roberts AB. Pathways of retinoic acid and retinol metabolism. *Am J Clin Nutr* 1969;22:945-952.
2. Fantel AG, Shepard TH, Newell LL, Moffett BC. Teratogenic effects of retinoic acid in monkeys. *Teratology* 1975;11:17A.
3. Frost P, Weinstein GD. Topical administration of vitamin A for ichthyosiform dermatoses and psoriasis. *JAMA* 1969;207:1963-1968.
4. Herold M, Cahn J, Gamont P. Toxicology of vitamin A acid. *Acta Dermato Venerol* 1975;55:29-32.
5. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet* 1993;341:1181-1182.
6. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Derm* 1969;99: 469-476.
7. Leyden JJ, Kligman AM. Acne vulgaris: New concepts in pathogenesis and treatment. *Drugs* 1976;12:292-300.
8. Vitamin A deficiency and xerophthalmia. World Health Organization Technical Report 1976;Series No. 590:11-16.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **RETISOL-A[®]**

Crème contenant 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % de trétinoïne, 7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone p/p

Le présent dépliant, qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs, n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la crème topique RETISOL-A[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La crème topique RETISOL-A[®] est utilisée pour le traitement de l'acné. RETISOL-A[®] n'est pas efficace dans la plupart des cas d'acné sévère.

La crème topique RETISOL-A[®] ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans ni chez les adultes âgés de plus de 65 ans.

Les effets de ce médicament :

On pense que la crème topique RETISOL-A[®] augmente la vitesse de croissance et de renouvellement des cellules de la peau et accroît la migration des débris cellulaires (tels que les cellules cutanées mortes et les huiles) vers l'épiderme, où survient leur élimination. Ces effets combinés du médicament contribueraient à réduire l'acné.

La crème topique RETISOL-A[®] renferme aussi des écrans solaires (octinoxate et avobenzone) et peut donc procurer une certaine protection contre le soleil pendant une période limitée.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas la crème topique RETISOL-A[®] si vous êtes allergique à la trétinoïne, aux rétinoïdes, à l'octinoxate, à l'avobenzone ou à tout autre ingrédient de la crème RETISOL-A[®] (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :

La crème topique RETISOL-A[®] renferme de la trétinoïne à une concentration de 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % (Forte) p/p, de même que de l'octinoxate à 7,5 % p/p et de l'avobenzone à 2 % p/p, deux écrans solaires.

Les ingrédients non médicinaux sont :

La crème topique RETISOL-A[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : Elefac I-205, 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.

La présentation :

La crème topique RETISOL-A[®] renfermant de la trétinoïne à une concentration de 0,01 %, 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % (Forte) est présentée en tubes de 45 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser la crème topique RETISOL-A[®] si :

- vous utilisez actuellement ou êtes sur le point de commencer à utiliser un autre médicament contre l'acné ou pour la peau;
- vous avez déjà eu une réaction à tout autre médicament contre l'acné ou pour la peau;
- vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous souffrez de toute autre maladie de la peau, comme l'eczéma, une maladie inflammatoire de la peau quelconque ou une photoallergie, avez une peau sensible ou présentez un teint clair;
- vous souffrez d'une irritation cutanée persistante – on doit soigner cette irritation avant d'amorcer le traitement par RETISOL-A[®];
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir – la trétinoïne topique ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes, car des malformations congénitales rares ont été signalées après son utilisation (on ne sait pas si les malformations ont été causées par la trétinoïne topique);
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous ne pouvez éviter l'exposition prolongée au soleil, en raison de votre travail par exemple.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, consultez votre médecin et demandez-lui des conseils en matière de contraception avant d'utiliser la crème topique RETISOL-A[®]. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, cessez d'utiliser la crème topique RETISOL-A[®] et consultez votre médecin. On ne dispose d'aucune information sur l'effet que RETISOL-A[®] pourrait avoir sur la fertilité.

La crème topique RETISOL-A[®] est destinée à un usage externe seulement. En cas de contact accidentel de la crème topique RETISOL-A[®] avec une zone de peau irritée, les yeux, la bouche ou les lèvres, rincez la zone affectée à grande eau sans tarder.

Évitez ou limitez le plus possible l'exposition aux rayons du soleil et aux lampes solaires, car la crème topique RETISOL-A[®] rend la peau plus sensible aux effets nuisibles du soleil. RETISOL-A[®] renferme des écrans solaires et peut donc procurer une certaine protection contre le soleil pendant une période limitée. Si l'exposition au soleil ne peut être évitée, utilisez un écran solaire à large spectre ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15; il est

également recommandé de porter des vêtements pour protéger les zones traitées. Si vous avez un coup de soleil, laissez la peau guérir avant de commencer le traitement par RETISOL-A[®]. En cas de coup de soleil pendant le traitement, cessez d'appliquer RETISOL-A[®] et contactez votre médecin.

Les conditions climatiques (froid ou vent) extrêmes peuvent entraîner l'irritation de la peau et sont donc à éviter autant que possible.

Arrêtez le traitement et consultez votre médecin si l'irritation cutanée devient sévère (rougeurs, sécheresse, démangeaisons, picotements ou sensation de brûlure intenses) ou si votre acné ne s'améliore pas.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments ou produits cosmétiques et certaines interventions cutanées peuvent modifier la façon dont la crème topique RETISOL-A[®] agit ou accroître le risque d'effets secondaires. C'est le cas notamment en ce qui concerne :

- les autres médicaments contre l'acné ou pour la peau, y compris les agents desquamants (p. ex. : soufre, résorcinol et acide salicylique). En cas d'irritation ou de dermatite (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), appliquez RETISOL-A[®] moins souvent ou interrompez le traitement temporairement. Recommencez à utiliser la crème topique RETISOL-A[®] une fois l'irritation disparue.
- les médicaments qui rendent la peau plus sensible à la lumière du soleil (p. ex. : diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfamides).
- les médicaments qui contiennent du peroxyde de benzoyle.
- les interventions cutanées telles que la dépilation, le traitement capillaire chimique, l'exfoliation chimique, la dermabrasion et le remodelage au laser – après ces interventions, laissez à la peau le temps de se rétablir avant d'amorcer le traitement par RETISOL-A[®].
- les produits cosmétiques ou pour la peau qui ont un effet très desséchant (p. ex. les produits ayant une forte concentration d'alcool, les astringents, les lotions après-rasage), qui peuvent irriter la peau. Mieux vaut utiliser uniquement des produits cosmétiques à base d'eau.
- les produits cosmétiques qui peuvent avoir un effet irritant (p. ex. les agents abrasifs, les produits contenant des épices ou de la chaux).

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que

vous pouvez acheter sans ordonnance ainsi que les produits de naturopathie et de médecine douce.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Appliquez la crème topique RETISOL-A[®] sur la peau seulement.

Si votre médecin recommande (prescrit) un autre produit topique contre l'acné, ne l'appliquez pas au même moment de la journée que la crème topique RETISOL-A[®].

Évitez d'appliquer RETISOL-A[®] sur les régions de la peau présentant des problèmes comme l'eczéma, une inflammation sévère ou d'autres lésions ouvertes.

Évitez les régions sensibles, telles que la peau irritée, les yeux, la bouche, les lèvres, les ailes du nez, le coin des yeux, les commissures des lèvres et les muqueuses.

Mode d'application de la crème topique RETISOL-A[®] :

1. Lavez-vous soigneusement les mains avant l'application de RETISOL-A[®].
2. Démaquillez-vous entièrement.
3. Nettoyez délicatement la région à traiter avec de l'eau tiède et un savon ou un nettoyant doux non irritant, puis asséchez-la en la tapotant doucement.
4. Appliquez RETISOL-A[®] avec parcimonie et de façon uniforme une fois par jour, comme vous l'a prescrit votre médecin. Du bout des doigts, appliquez une quantité suffisante pour couvrir la région à traiter et faites pénétrer. Laissez la peau sécher complètement avant toute application de cosmétiques.
5. Lavez-vous soigneusement les mains après l'application de RETISOL-A[®].

Au début du traitement, il se peut que des rougeurs, une sensation de brûlure, une desquamation (peau qui pèle) ou une aggravation de l'acné se manifestent pendant que votre peau s'adapte au médicament.

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

Afin de réduire au minimum ces réactions, votre médecin pourrait commencer par vous prescrire la crème topique RETISOL-A[®] la moins concentrée, pour ensuite augmenter la concentration graduellement afin de trouver le traitement qui, selon lui, convient le mieux à votre type de peau. Votre médecin pourrait vous conseiller d'appliquer la crème topique RETISOL-A[®] moins souvent qu'une fois par jour.

Des applications régulières de RETISOL-A[®] pendant plusieurs semaines sont nécessaires avant que l'on puisse

observer une amélioration notable, et il peut s'écouler de 8 à 10 semaines avant l'obtention de résultats optimaux; vous devez donc faire preuve de patience. Traitez l'acné avec RETISOL-A[®] aussi longtemps que vous le recommande votre médecin.

Des applications en quantité excessive ou plus fréquentes n'aident pas à faire disparaître l'acné plus rapidement et peuvent entraîner l'irritation de la peau.

Il est important de comprendre que votre médecin vous a prescrit une crème qui convient tout spécialement à vos besoins particuliers et à votre type de peau. **Ne permettez à personne d'autre de l'utiliser.** Utilisez toujours RETISOL-A[®] en suivant à la lettre les directives de votre médecin. Si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous ingérez accidentellement RETISOL-A[®], consultez un médecin.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez d'appliquer la crème topique RETISOL-A[®], effectuez l'application suivante selon l'horaire habituel. N'appliquez pas le produit plus d'une fois par jour pour compenser cet oubli.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Au cours des premières semaines d'utilisation de la crème topique RETISOL-A[®], vous pourriez remarquer une irritation de la peau, se manifestant notamment par des rougeurs et une desquamation (peau qui pèle). Ces symptômes devraient normalement se dissiper si vous appliquez RETISOL-A[®] moins souvent ou si vous interrompez le traitement et le reprenez au bout de quelques jours.

Les effets secondaires suivants ont également été signalés : douleur cutanée, démangeaisons, irritation de la peau, sensibilité, sensation de chaleur au niveau de la peau, surtout lors de la première application, picotements ou sensation de brûlure, sécheresse de la peau, enflure au site d'application, éruption cutanée au site d'application, rougeurs au site d'application, cloquage, encroûtement de la peau, réaction allergique, hyperpigmentation (peau qui devient plus foncée), hypopigmentation (peau qui devient plus pâle), sensibilité aux rayons solaires et amincissement de la peau. Si un des effets secondaires énumérés ci-dessus devient inconfortant

ou intense, parlez-en à votre médecin.

On a aussi signalé des réactions cutanées sévères (brûlure sérieuse, desquamation [peau qui pèle] ou démangeaisons intenses). Cessez d'utiliser RETISOL-A[®] et communiquez sans tarder avec votre médecin si vous présentez un de ces symptômes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare			✓
	Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler causée par une enflure soudaine de la gorge, du visage, des lèvres ou de la bouche; enflure soudaine des mains, des pieds et des chevilles; éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire)		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si la crème topique RETISOL-A[®] cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Bien fermer le tube entre les utilisations. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

1. en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
2. par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
3. en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.stiefel.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 9 avril 2014

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
®RETISOL-A est une marque déposée appartenant à GlaxoSmithKline Inc.