

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Taro-Acitrein

(acitrétine en gélules)

10 mg et 25 mg

Norme de Taro

Traitement des troubles de la kératinisation

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) Canada
L6T 1C1

Numéro de contrôle : 200188

Date de préparation

7 juillet 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	53

Pr Taro-Acitrein
(acitrétine en gélules)
10 mg et 25 mg
Norme de Taro

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement pertinents
Orale	Capsules / 10 mg et 25 mg	Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide sorbique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et propylèneglycol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Taro-Acitrein (acitrétine) est indiqué pour le traitement des affections suivantes :

- Psoriasis sévère (dont les formes érythrodermiques pustuleuses)
- Autres troubles de la kératinisation

Le psoriasis sévère est une affection qui atteint plus de 10 % de la surface corporelle ou qui est invalidante du point de vue physique, professionnel ou psychologique.

En raison des effets indésirables significatifs associés à son emploi, Taro-Acitrein doit être réservé aux patients atteints des affections précitées, qui ne répondent pas au traitement standard ou qui ne le tolèrent pas. Taro-Acitrein doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque d'effets tératogènes liés au traitement par Taro-Acitrein (voir **CONTRE-INDICATIONS, l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Grossesse, allaitement et fécondité**). Il est recommandé de limiter toutes les ordonnances de Taro-Acitrein à une provision d'un mois de façon à encourager les patients à retourner voir leur médecin pour un suivi régulier.

La plupart des patients ont une rechute après l'arrêt du traitement. Lorsqu'ils étaient indiqués du point de vue clinique, les cycles ultérieurs ont donné des résultats thérapeutiques similaires.

Pédiatrie : L'utilisation de Taro-Acitrein chez les enfants n'est pas recommandée (voir **MISES EN**

GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie (≥ 65 ans) : On peut s'attendre à ce que les effets du vieillissement augmentent certains des risques associés au traitement par l'acitrétine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

Taro-Acitrein (acitrétine) est contre-indiqué durant la grossesse. Taro-Acitrein est fortement tératogène et ne doit pas être utilisé par les femmes qui sont enceintes ou ont l'intention de le devenir. Taro-Acitrein est également contre-indiqué chez la femme fertile à moins que la patiente ait utilisé une méthode de contraception efficace pendant au moins 4 semaines avant le traitement et qu'elle la poursuive durant le traitement et pendant au moins **trois ans** après la fin du traitement. Taro-Acitrein ne doit pas être utilisé par les femmes susceptibles de ne pas utiliser une méthode fiable de contraception pendant la durée du traitement et pour une période d'au moins trois ans après la fin du traitement. Il est connu que les rétinoïdes provoquent un très haut pourcentage de graves anomalies congénitales consécutivement à une exposition *in utero*. Tout fœtus exposé au médicament court le risque d'être touché. Il n'existe aucun moyen précis de déterminer si un fœtus exposé a été touché. Le risque de donner naissance à un enfant malformé est exceptionnellement élevé si l'acitrétine est prise avant ou pendant la grossesse ainsi que dans les trois ans qui suivent la prise de la dernière dose, indépendamment de la durée du traitement précédent. Par la suite, la patiente et son médecin doivent évaluer les risques et la pertinence de cesser les mesures contraceptives efficaces, en se basant sur les données disponibles les plus récentes. Il faut que toutes les conditions énoncées sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS soient remplies avant de prescrire Taro-Acitrein à toute femme fertile (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et Grossesse, allaitement et fécondité).

Selon des données cliniques, l'ingestion simultanée d'acitrétine et d'éthanol a été associée à la formation d'étrétinate, substance qui a une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue que l'acitrétine. Puisque la plus longue demi-vie d'élimination de l'étrétinate augmenterait la durée du pouvoir tératogène chez la femme, les patientes doivent s'abstenir d'ingérer de l'éthanol lors du traitement par Taro-Acitrein ainsi qu'au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Si la patiente devient enceinte durant son traitement par Taro-Acitrein, le traitement par Taro-Acitrein doit alors être cessé immédiatement et elle devra décider avec son médecin s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

Taro-Acitrein doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Taro-Acitrein est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui sont hypersensibles à Taro-Acitrétin (acitrétine), à l'un des ingrédients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Patients qui sont hypersensibles à d'autres rétinoïdes ou à la vitamine A et à ses métabolites.
- Allaitement au sein/mères nourricières : Les données cliniques indiquent que l'acitrétine passe dans le lait humain. Par conséquent, les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Taro-Acitrétin à cause des risques de réactions indésirables graves chez leur enfant. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 3 ans après l'arrêt de Taro-Acitrétin.
- Consommation d'alcool (présent dans des boissons, aliments ou produits médicinaux) :
 - Chez les femmes fertiles pendant le traitement par Taro-Acitrétin : Elles doivent s'abstenir de toute consommation d'alcool durant le traitement et les deux mois qui suivent la fin du traitement. Des données cliniques indiquent que l'ingestion concomitante d'acitrétine et d'alcool peut donner lieu à la formation d'étrétinate, le promédicament de l'acitrétine. Des concentrations mesurables d'étrétinate ont été détectées dans des échantillons plasmatiques de patients ayant reçu Taro-Acitrétin. L'étrétinate est fortement tératogène et sa demi-vie (d'environ 120 jours) est plus longue que celle de l'acitrétine. On n'a pas déterminé combien de temps il faut attendre après la fin du traitement par Taro-Acitrétin pour assurer qu'il ne subsiste aucune quantité décelable d'étrétinate dans le sang. L'étrétinate a une longue phase d'élimination. Lorsqu'on a utilisé l'étrétinate comme traitement principal, cette substance a été décelée dans le sang de certains patients jusqu'à 2,9 ans après l'arrêt du traitement.
 - Il est conseillé aux patients de sexe masculin d'éviter ou de limiter la consommation d'alcool pendant le traitement par Taro-Acitrétin ainsi que durant les deux mois qui suivent la fin du traitement.
 - On ignore si des substances autres que l'éthanol sont associées à la transestérification de l'acitrétine en étrétinate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Patients atteints de dysfonction hépatique ou rénale grave.
- Patients ayant depuis longtemps un taux anormalement élevé de lipides sanguins.
- Patients sous tétracyclines. Étant donné que l'acitrétine et la tétracycline peuvent provoquer une augmentation de la pression intracrânienne, leur utilisation conjointe est contre-indiquée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Patients sous méthotrexate. On a fait état d'un risque accru d'hépatite consécutivement à l'utilisation concomitante de méthotrexate et d'étrétinate. Par conséquent, l'utilisation conjointe de méthotrexate et d'acitrétine est également contre-indiquée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Hypervitaminose A. L'administration de l'acitrétine en concomitance avec la vitamine A ou

d'autres rétinoïdes est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypervitaminose A (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Prévention de la grossesse :

Taro-Acitrein doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Des informations complètes sur le risque tératogène et les mesures strictes de prévention de grossesse doivent être fournies par le médecin à tous les patients, hommes et femmes. De plus, quand le médecin prescrit ce médicament à des femmes fertiles, il doit utiliser le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de Taro-Acitrein. Le Guide du Programme à l'intention des prescripteurs explique tous les éléments du programme et la manière de les utiliser. Le Programme de prévention de la grossesse comprend deux guides éducatifs : un Guide général de la médication s'adressant à tous les patients (hommes et femmes) et un Guide général sur la médication et la prévention de la grossesse qui contient des renseignements à l'intention des femmes fertiles, notamment sur les mesures contraceptives efficaces obligatoires et les tests de grossesse spécifiées. Tous les patients (hommes et femmes) doivent examiner cette information au cours de la période d'évaluation initiale avant que ne débute la prise de Taro-Acitrein et le médecin prescripteur doit guider ses patients au travers de cette information alors qu'il la leur présente. La Liste de contrôle des critères de prescription à respecter dans le cadre du Programme de prévention de la grossesse doit être remplie par le médecin lorsqu'il sélectionne une femme fertile. De plus, le Programme de prévention de la grossesse comprend un Test d'évaluation des connaissances de la patiente, document comportant des questions et réponses pour améliorer la compréhension du risque tératogène. Tous les patients (hommes et femmes) doivent lire, comprendre et signer le Formulaire de consentement éclairé du Programme de prévention de la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, Grossesse, Allaitement et Fécondité).

Les documents du Programme de prévention de la grossesse du fabricant de Taro-Acitrein sont disponibles sur le site www.taro-acitrein.ca. Les documents peuvent aussi être fournis sur demande en communiquant avec le Service à la clientèle de Taro Canada au 1-800-268-1975 (sans frais).

Fonction hépatique : Des cas d'ictère accompagné d'une hausse des taux sériques de bilirubine et des transaminases, d'hépatite toxique et de lésions hépatiques réversibles se sont produits chez des patients recevant l'acitrétine au cours des essais cliniques. Des cas d'hépatite et de décès des suites d'hépatite se sont produits chez des patients sous étrétinate (l'acitrétine est le métabolite actif). Il convient de vérifier la fonction hépatique avant de commencer le traitement par Taro-Acitrein et de la surveiller pendant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et Surveillance et épreuves de laboratoire).

Fonction neurologique : On a fait état de rares cas de méningite séreuse (hypertension

intracrânienne bénigne) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique).

Facultés mentales : Le traitement par rétinoïdes à action générale peut causer des changements d'humeur tels qu'irritabilité, agressivité, dépression, idées suicidaires/automutilation et suicide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facultés mentales).

Grossesse, allaitement et fécondité

Taro-Acitrein (acitrétine) est fortement tératogène. L'emploi chez l'être humain de rétinoïdes à action générale a été associé à des malformations congénitales. Le risque d'anomalies fœtales importantes (par exemple, anomalies craniofaciales, cardiaques et vasculaires ou malformations du SNC, anomalies squelettiques et du thymus) est extrêmement élevé si une grossesse survient durant le traitement par Taro-Acitrein ou pendant les 3 années qui suivent l'arrêt du traitement. Tout fœtus exposé au médicament court le risque d'être touché. Le risque de donner naissance à un enfant malformé est exceptionnellement élevé si l'acitrétine est prise avant ou pendant la grossesse, **indépendamment de la durée du traitement antérieur.**

Des anomalies fœtales importantes liées à l'emploi de rétinoïde durant ou avant la grossesse ont été signalées, notamment : méningo-myélocèle, méningo-encéphalocèle, synostose multiple, dysmorphie faciale, anophtalmie, syndactylie, absence de phalangettes, malformations des hanches, des chevilles et des avant-bras, oreilles implantées bas, palais élevé, volume crânien réduit et anomalies au niveau du crâne et des vertèbres cervicales, décelées par radiographies (voir **CONTRE-INDICATIONS** et l'**encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Taro-Acitrein est contre-indiqué chez toute femme fertile, à moins que toutes les conditions suivantes soient remplies :

1. La patiente est atteinte de psoriasis sévère ou d'un autre trouble sévère de la kératinisation résistant aux traitements standards.
2. La patiente est fiable pour ce qui est de comprendre et de suivre les instructions reçues du médecin.
3. La patiente est capable et désireuse de se conformer sans relâche aux mesures contraceptives obligatoires.
4. Avant le traitement avec Taro-Acitrein, la patiente a reçu du médecin une explication détaillée et minutieuse orale et imprimée des précautions à prendre, du risque de malformation fœtale très grave et des conséquences possibles en cas de grossesse au cours du traitement par acitrétine ou dans les 3 ans qui suivent la fin de ce traitement, et elle a reconnu avoir compris cette explication. Le Programme de prévention de la grossesse Taro-Acitrein lui sera présenté et toutes les mesures préconisées seront mises en œuvre. Cette explication comportera le dessin, à montrer à la patiente, d'un enfant présentant les malformations caractéristiques attribuables à une exposition à un rétinoïde durant la grossesse.
5. Il est absolument essentiel que toutes les femmes fertiles qui doivent recevoir un traitement par Taro-Acitrein utilisent simultanément une deux méthodes efficaces de contraception (soit 2 méthodes complémentaires [par exemple, une méthode primaire et une méthode

secondaire], et ce, sans interruption pendant au moins quatre semaines avant le traitement, puis durant le traitement et, par la suite, au cours des 3 années qui suivent la fin du traitement par acitrétine). La patiente a été avisée et comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin ou un pharmacien au moindre doute de grossesse.

6. Au début du traitement, la patiente a subi deux tests de grossesse dont les résultats sont négatifs (analyse de sérum ou d'urine), tests ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL et réalisés dans un laboratoire agréé. Le premier test (dont le résultat doit être négatif) est effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'on envisage le traitement par Taro-Acitretn et le second test – de confirmation – (dont le résultat doit aussi être négatif) doit être effectué tout au plus 3 jours avant que la première dose ne soit administrée. Durant le traitement, les tests de grossesse doivent être réalisés à intervalles de 28 jours. Un test de grossesse dont le résultat doit être négatif, réalisé dans un laboratoire agréé dans les 3 jours préalables tout au plus, est obligatoire pour obtenir le renouvellement de l'ordonnance. Après avoir cessé le traitement par Taro-Acitretn, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pour une période d'au moins 3 ans après l'administration de la dernière dose. Les tests de grossesse servent principalement à rappeler la patiente qu'elle doit éviter de devenir enceinte et, en cas de grossesse, fournissent au médecin et à la patiente l'occasion de discuter immédiatement des risques encourus par le fœtus s'il est exposé à Taro-Acitretn et de décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.
7. Le traitement ne doit commencer qu'au deuxième ou troisième jour du prochain cycle menstruel.
8. Chaque fois qu'un cycle de traitement par Taro-Acitretn est répété, il ne faut jamais interrompre les moyens contraceptifs efficaces utilisés — quelle que soit la durée de la période intermédiaire – mais les poursuivre sans interruption jusqu'à ce que 3 années se soient écoulées après la prise de la dernière dose.
9. Dans l'éventualité d'une grossesse malgré la prise de ces précautions, le risque de malformations graves du fœtus (p. ex. malformations craniofaciales, malformations cardiaques et vasculaires ou du système nerveux central, anomalies squelettiques et thymiques) est élevé et l'incidence d'avortement spontané s'en trouve accru. Ce risque existe en particulier pendant le traitement par acitrétine et au cours des 2 mois après la fin du traitement. Au cours des 3 années qui suivent l'arrêt de l'acitrétine, le risque est moindre (en particulier chez les femmes qui n'ont pas consommé d'alcool), mais l'on ne peut l'exclure totalement en raison de la formation possible d'étrétinate.
10. La patiente doit éviter de consommer tout alcool durant le traitement et les deux mois qui suivent la fin du traitement.
(Voir **CONTRE-INDICATIONS** et l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.)

Méthode de contraception :

On recommande d'utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces, à moins que l'abstinence soit la méthode choisie. La méthode de contraception primaire est une combinaison de produits de contraception hormonale ou d'un dispositif intra-utérin et il est recommandé qu'une méthode de contraception secondaire, c'est-à-dire un condom ou un diaphragme (cape cervicale), soit également utilisée. Les préparations de progestérone à très faible dose (minipilules) ne sont pas recommandées en raison du risque possible d'interférence entre Taro-Acitretn et l'effet contraceptif de ces préparations (voir **INTERACTIONS**

MÉDICAMENTEUSES).

Allaitement :

Taro-Acitrein ne doit pas être administré aux mères qui allaitent. Les données cliniques indiquent que l'acitrétine passe dans le lait humain. Par conséquent, les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Taro-Acitrein en raison des risques de réactions indésirables graves chez leur enfant. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant une période indéterminée d'au moins 3 ans après l'arrêt de Taro-Acitrein (voir **CONTRE-INDICATIONS** et l'**encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients de sexe masculin :

Pour les patients de sexe masculin traités par Taro-Acitrein, les données disponibles, basées sur le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme et du liquide séminal indiquent que le risque d'effets tératogène est minime, le cas échéant. Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent partager leur médicament avec qui que ce soit, surtout pas avec des personnes de sexe féminin.

Généralités

Aggravation transitoire :

Les patients doivent être informés qu'une aggravation transitoire de leur psoriasis peut survenir au cours de la période initiale de traitement par Taro-Acitrein (acitrétine), mais elle ne nécessite habituellement aucun ajustement posologique.

Il convient de souligner que, à l'heure actuelle, toutes les conséquences de l'administration à vie de l'acitrétine ne sont pas connues.

Appareil cardiovasculaire

Il faut doser le cholestérol sérique et les triglycérides sériques (à jeun) avant le début du traitement par Taro-Acitrein et par la suite à intervalles de 4 semaines jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet du médicament sur les lipides, ce qui prend généralement de quatre à huit semaines. On a noté une hausse des taux sériques de triglycérides chez environ 65 % des patients ayant reçu l'acitrétine durant les essais cliniques. Les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) ont diminué chez environ 30 % des patients. On a signalé une hausse de la cholestérolémie chez environ 9 % des patients. Ces effets de l'acitrétine ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez les patients souffrant de diabète, d'alcoolisme, d'obésité ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou un trouble du métabolisme des lipides qui sont traités par acitrétine, il peut être nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides et/ou la glycémie.

Les conditions prédisposant à l'hypertriglycéridémie comprennent le diabète sucré, l'obésité, une consommation élevée d'alcool et des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie.

Hypertriglycéridémie et taux réduit de HDL peuvent augmenter le degré de risque cardiovasculaire. De plus, l'élévation du taux sérique de triglycérides à plus de 800 mg/dL a été associée à la pancréatite fulminante mortelle. Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides ou toute diminution du taux des HDL par une réduction du poids ou par une diminution de l'apport alimentaire en graisses et de la consommation d'alcool tout en poursuivant le

traitement par Taro-Acitrein. La consommation d'alcool est contre-indiquée pendant le traitement par Taro-Acitrein ainsi que durant les deux mois qui suivent la fin du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Si, malgré ces mesures, l'hypertriglycéridémie et un faible taux de HDL persistent, il convient alors d'envisager l'arrêt de Taro-Acitrein. Si ces conditions persistent, on ne peut pas exclure un risque associé d'athérogenèse. Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation font état de cas d'infarctus aigu du myocarde, de thromboembolie et d'AVC chez des patients traités par acitrétine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas d'hyperperméabilité capillaire/syndrome de l'acide rétinolique ont été signalés avec le traitement par acitrétine après la commercialisation du produit.

Oreilles/nez/gorge

Déficience auditive et acouphènes ont été signalés chez quelques patients traités par acitrétine. Les patients qui présentent un acouphène ou une déficience auditive doivent arrêter le traitement par Taro-Acitrein et être orientés vers un spécialiste afin de subir une évaluation plus approfondie.

Système endocrinien et métabolisme

Tolérance au glucose :

Chez les diabétiques et les patients qui présentent des facteurs de risque ou ont des antécédents familiaux de diabète, les rétinoïdes peuvent affecter la tolérance au glucose. Il faut donc surveiller la glycémie plus souvent au début du traitement. Des valeurs élevées de la glycémie à jeun ont été signalées, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant le traitement par acitrétine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**; **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Sulfonylurée [glyburide], et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Appareil digestif

On a observé une relation temporelle entre l'administration de rétinoïdes et la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris l'iléite régionale, la colite et des hémorragies) chez des personnes sans antécédents de troubles intestinaux. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que certains patients traités par Taro-Acitrein puissent développer une maladie inflammatoire de l'intestin. Les patients présentant des douleurs abdominales, des saignements rectaux ou une diarrhée grave devraient cesser immédiatement de prendre Taro-Acitrein.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité :

La fonction hépatique doit être évaluée avant le traitement par Taro-Acitrein, ensuite toutes les 4 semaines durant les 2 premiers mois de traitement, puis au moins tous les 3 mois par la suite au cours du traitement. Si les résultats obtenus sont anormaux, les analyses devront être effectuées toutes les semaines. Si la fonction hépatique empire ou ne revient pas à la normale, on doit arrêter

d'administrer Taro-Acitrein. Toutefois, il est souhaitable de continuer à surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois.

On a noté une hausse des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) ou de LDH chez 20 à 28 % des patients traités par acitrétine. Un des 329 patients ayant reçu l'acitrétine dans le cadre d'essais cliniques a eu un ictère clinique, accompagné d'une hausse des taux sériques de bilirubine et des transaminases considéré comme étant peut-être relié au traitement par acitrétine. Les résultats des tests de la fonction hépatique effectués chez ce patient sont redevenus normaux après l'interruption du traitement par acitrétine.

Si une hépatotoxicité est soupçonnée durant le traitement par Taro-Acitrein, il faut interrompre la prise du médicament et effectuer des examens plus poussés pour en établir la cause.

Dans le cadre d'essais cliniques, 652 patients ont reçu de l'étrétinate (l'acitrétine en est le métabolite actif). Dix d'entre eux ont présenté une hépatite clinique ou histologique dont la relation avec le traitement par l'étrétinate était considérée comme possible ou probable. Quatre décès reliés à l'hépatite ont été signalés à l'échelle mondiale; deux de ces patients avaient reçu de l'étrétinate pendant un mois ou moins avant de présenter des symptômes d'hépatite (voir **CONTRE-INDICATIONS**, l'**encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**, et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pancréatite :

On a fait état de quelques rapports de pancréatite fulminante mortelle en lien avec l'acitrétine et d'autres rétinoïdes. Dans certains cas, la pancréatite a été associée à une hausse des taux de triglycérides qui ont dépassé 800 mg/dL ou 9 mmol/L (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**). Le traitement par Taro-Acitrein doit être interrompu si l'hypertriglycéridémie ne peut être contrôlée ou si des symptômes de pancréatite surviennent.

Système immunitaire

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées quoique très rarement. Chez les individus traités par un rétinoïde à action générale, ces réactions se sont révélées plus graves lorsqu'il y avait eu exposition préalable à des rétinoïdes topiques. Les réactions allergiques graves, dont l'hypersensibilité à l'acitrétine, commandent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Dans les essais cliniques ayant porté sur l'acitrétine, on a évalué les patients de façon prospective en vue de déceler tout signe de formation ou de modification d'anomalies osseuses au niveau de la colonne vertébrale après six mois de traitement. Parmi les 262 patients traités par acitrétine, sept pour cent d'entre eux présentaient des anomalies préexistantes de la colonne, qui se sont modifiées ou qui ont progressé. Les modifications comprenaient : bec-de-perroquet, ossification intervertébrale antérieure, hyperostose squelettique idiopathique diffuse et rétrécissement ou destruction de l'espace vertébral cervical. Au cours de la période de six mois d'observation,

aucune modification osseuse n'a été observée chez les patients dont les radiographies étaient normales avant le traitement. D'autres rétinoïdes, dont l'étrétinate, ont été associés à la formation de calcification extraosseuse et(ou) d'hyperostose. On a signalé des cas de calcification des ligaments de la colonne vertébrale, des tendons d'insertion des bras et des jambes et des membranes intraosseuses au niveau des bras et des jambes. Des modifications hyperostotiques au niveau des vertèbres, des avant-bras, des hanches, de l'acétabulum, des jambes et du calcanéum ont également été signalées. On ne sait pas si la calcification extraosseuse et(ou) l'hyperostose sont progressives. Il peut être utile de prendre des radiographies de la colonne cervicale, dorsale et lombaire avant le traitement lorsqu'on surveille les patients recevant un traitement de longue durée par Taro-Acitrein. Il peut être important de déceler le plus tôt possible tout symptôme musculosquelettique associé à Taro-Acitrein. Certaines données indiquent que les modifications visibles par scintigraphie surviennent avant les changements décelés par radiographie. Les modifications scintigraphiques peuvent disparaître après la fin du traitement par Taro-Acitrein, mais les modifications radiographiques peuvent persister. Il peut être important de soumettre les patients recevant Taro-Acitrein à des scintigraphies osseuses puisque les modifications scintigraphiques semblent précéder les modifications radiographiques.

Les adultes, et plus particulièrement les personnes âgées, recevant un traitement de longue durée par Taro-Acitrein doivent être examinés périodiquement afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification. En cas de telles anomalies, on doit discuter de l'arrêt du traitement avec le patient, après une soigneuse analyse des risques et des avantages (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les possibles effets indésirables apparentés qui ont été liés à l'utilisation de Taro-Acitrein et d'autres rétinoïdes sont : ostéoporose, ostéopénie, fracture osseuse, retard de consolidation de fractures osseuses, myalgies, arthralgies et hausse du taux sérique de créatine phosphokinase.

Quelques cas de changements osseux chez des enfants recevant un traitement de longue durée par étrétinate ont été signalés, dont une ossification prématurée des cartilages de conjugaison, une hyperostose squelettique et une calcification extraosseuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

Fonction neurologique

Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) :

L'acitrétine et d'autres rétinoïdes ont été associés à de rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale). Les premiers signes et symptômes de ce trouble comprennent céphalées, nausées, vomissements et troubles visuels. Les patients présentant ces symptômes doivent être avisés de cesser immédiatement l'acitrétine. On doit les examiner en cas d'œdème papillaire et les adresser à un neurologue pour évaluation neurologique et traitement (voir **l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Comme les tétracyclines peuvent également augmenter la tension intracrânienne, il faut éviter leur association avec Taro-Acitrein (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Ophthalmologie

On a noté des effets ophtalmiques reliés au médicament (sécheresse oculaire, irritation oculaire, chute des sourcils et des cils, blépharite et/ou formation de croûtes au niveau des paupières, photophobie, rougeurs, orgelets récidivants, pannus et lésions cornéennes sous-épithéliales) durant le traitement par l'acitrétine chez 29 % des 252 patients qui ont été soumis à des examens ophtalmiques. Les patients doivent être avertis qu'ils pourraient moins bien tolérer leurs verres de contact durant la période initiale du traitement.

Quelques patients ont fait état d'une baisse de la vision nocturne et d'une vue brouillée. Il faut avertir les patients de l'éventualité de tels problèmes et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule la nuit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoires**).

Les autres effets ophtalmiques observés chez les patients traités par étrétinate (promédicament de l'acitrétine) sont les suivants : baisse de l'acuité visuelle, cataracte sous-capsulaire postérieure minime, iritis, hémorragie rétinienne tachetée et scotome.

Les patients traités par Taro-Acitrein doivent être surveillés étroitement en cas de troubles de la vue et tout patient éprouvant des troubles visuels doit cesser de prendre ce médicament et consulter un ophtalmologiste.

Troubles mentaux

Le traitement par rétinoïdes à action générale peut occasionner des changements d'humeur incluant irritabilité, comportement agressif et dépression. Dépression et/ou d'autres symptômes psychiatriques tels que sentiments agressifs ou pensées d'automutilation/suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes à action générale, ainsi que chez les patients prenant l'acitrétine. Tous les patients doivent être examinés et suivis en vue de déceler les signes de symptômes nouveaux ou aggravés de dépression durant le traitement. Avant d'instaurer un traitement par Taro-Acitrein, le médecin doit déterminer si le patient est déprimé ou présente des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise de Taro-Acitrein, le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir évaluation, traitement et counseling psychiatrique approprié au besoin. Toutefois, l'arrêt de Taro-Acitrein pourrait ne pas soulager les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychologique ou psychiatrique plus approfondie pourrait être nécessaire (voir **l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Peau

De très rares cas de réactions cutanées graves associées à l'utilisation de Taro-Acitrein ont été signalés après la commercialisation (p. ex. érythème polymorphe [EP], syndrome de Stevens-Johnson [SJS] et nécrolyse épidermique toxique [NET]). Ces manifestations peuvent être graves et nécessiter une hospitalisation, menacer le pronostic vital, entraîner une défiguration, une invalidité et/ou la mort. Il y a lieu d'arrêter le traitement par Taro-Acitrein si le patient présente l'une des réactions suivantes : éruption cutanée, en particulier en association avec de la fièvre et/ou un malaise; conjonctivite (rougeur ou inflammation des yeux); ampoules sur les jambes, les bras ou le

visage et/ou lésions dans la bouche, la gorge, le nez ou les yeux; desquamation ou autres réactions cutanées graves.

Le traitement par un rétinoïde intensifie les effets de la lumière UV. Les patients doivent éviter l'exposition excessive à la lumière du soleil et l'utilisation non surveillée de lampes solaires. Si une telle exposition est nécessaire, on doit utiliser une protection solaire avec un facteur de protection FPS d'au moins 30.

On recommande d'éviter les techniques de dermabrasion chimique énergiques et les traitements cutanés au laser pendant le traitement par Taro-Acitrein et pendant une période suffisante après la fin du traitement, à cause du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques et, plus rarement, d'hyper — ou d'hypopigmentation dans les zones traitées.

L'administration concomitante de Taro-Acitrein et d'agents antiacnéiques kératolytiques ou exfoliants doit être évitée, car cela pourrait exacerber l'irritation locale. Il faut conseiller aux patients d'utiliser une crème ou un onguent hydratant pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres dès le début du traitement, puisque Taro-Acitrein est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des cas de dermatite exfoliative ont été signalés avec le traitement par acitrétine après la commercialisation du produit.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation de Taro-Acitrein est contre-indiquée chez les femmes enceintes. L'utilisation de Taro-Acitrein est également contre-indiquée chez les femmes fertiles, sauf si les conditions strictes d'utilisation sont respectées (voir **CONTRE-INDICATIONS, l'encadré Mises en garde et précautions implorantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **Grossesse, allaitement et fécondité**). Médecins et patientes doivent suivre le Programme Taro-Acitrein de prévention de la grossesse.

Femmes qui allaitent : L'utilisation de Taro-Acitrein est contre-indiquée chez les mères qui allaitent. Les données cliniques indiquent que l'acitrétine passe dans le lait humain (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **Grossesse, allaitement et fécondité**.)

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de l'acitrétine n'ont pas été établies chez les enfants. Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients pédiatriques. Des cas d'ossification des tendons et des ligaments interosseux des membres, d'hyperostose squelettique et d'ossification prématurée des cartilages de conjugaison ont été signalés avec d'autres rétinoïdes à action générale, y compris l'étrétinate, dont l'acitrétine est le métabolite actif. Comme on ne connaît pas précisément l'effet d'un traitement de longue durée par l'acitrétine sur la croissance et le développement squelettique, l'utilisation de Taro-Acitrein n'est pas recommandée chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les essais cliniques ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Les patients âgés recevant un traitement par acitrétine doivent être examinés de façon

appropriée et périodiquement afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**).

Effet sur la faculté de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines : Une diminution de la vision nocturne a été signalée en lien avec le traitement par acitrétine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophthalmologie**). Il faut avertir les patients de l'éventualité de ce problème et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule la nuit.

Don de sang : Les femmes fertiles ne doivent pas recevoir de transfusion de sang provenant de patients traités par Taro-Acitrein. Par conséquent, le don de sang provenant de tout patient (homme ou femme) traité par Taro-Acitrein est interdit durant le traitement et pendant 3 ans après la fin du traitement par Taro-Acitrein en raison du risque pour les femmes fertiles qui recevraient du sang de patients traités par Taro-Acitrein.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tests de grossesse : Avant le début du traitement par Taro-Acitrein, deux tests de grossesse (ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) doivent être effectués dans un laboratoire autorisé. Le premier test (dont le résultat doit être négatif) est effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'on envisage le traitement par Taro-Acitrein et le second test (de confirmation) (dont le résultat doit aussi être négatif) sera effectué tout au plus 3 jours avant que la première dose ne soit administrée. Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être réalisés à intervalles de 28 jours. Un test de grossesse dont le résultat doit être négatif, réalisé tout au plus dans les 3 jours préalables aux consultations pour le renouvellement de l'ordonnance, est obligatoire. Après avoir cessé le traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pour une période d'au moins 3 ans après l'administration de la dernière dose (voir **l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **Grossesse, allaitement et fécondité**).

Surveillance des lipides : Il faut doser le cholestérol sérique et les triglycérides sériques (à jeun) avant le début du traitement par acitrétine, puis à intervalles de 4 semaines jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet du médicament sur les lipides, ce qui prend généralement de quatre à huit semaines et, par la suite, tous les trois mois durant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Chez les patients souffrant de diabète, d'alcoolisme, d'obésité ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou un trouble du métabolisme des lipides qui sont traités par acitrétine, il peut être nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides et/ou la glycémie et d'autres indicateurs cardiovasculaires, par exemple, la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Surveillance du glucose : Chez les diabétiques et les patients qui présentent des facteurs de risque ou ont des antécédents familiaux de diabète, les rétinoides peuvent affecter la tolérance au glucose. Il faut donc surveiller le taux de glycémie plus souvent au début du traitement (voir **MISES EN**

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme

Signes de dépression : Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise de Taro-Acitrein, le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir évaluation, traitement et counseling psychiatrique approprié au besoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles mentaux**).

Fonction hépatique : La fonction hépatique doit être évaluée avant le traitement par Taro-Acitrein, toutes les 4 semaines durant les 2 premiers mois suivant l'instauration du traitement, puis au moins tous les 3 mois durant le traitement. Si les résultats obtenus sont anormaux, les analyses devront être effectuées toutes les semaines ou l'on devra arrêter le traitement. Toutefois, il est souhaitable de continuer à surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois. On a noté une hausse des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) ou de LDH chez 20 à 28 % des patients traités par Taro-Acitrein (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Os : Les adultes, et plus particulièrement les personnes âgées, recevant un traitement de longue durée par Taro-Acitrein doivent être examinés périodiquement afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification. En cas de telles anomalies, on doit discuter de l'arrêt du traitement avec le patient, après une soigneuse analyse des risques et des avantages.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des effets indésirables s'observent chez la plupart des patients qui reçoivent de l'acitrétine. Une aggravation des symptômes psoriasiques s'observe parfois au début de la période de traitement.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont les symptômes de l'hypervitaminose A.

L'hypervitaminose A produit une grande variété de signes et de symptômes, principalement au niveau de l'appareil digestif (p. ex. sécheresse des lèvres qu'on peut soulager par l'application d'un onguent gras), des systèmes cutanéomuqueux, musculosquelettique, hépatique et nerveux central.

Les Tableaux 1 et 2 qui suivent énumèrent les effets indésirables, regroupés par fréquence, signalés durant les essais cliniques chez les patients recevant l'acitrétine pour le traitement du psoriasis.

Le Tableau 3, sous la rubrique Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, énumère les effets indésirables observés en lien avec l'acitrétine lors des essais cliniques ou en tant qu'événements observés après la commercialisation selon la classification système-organe.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1 : Événements indésirables signalés lors des essais cliniques chez les patients recevant l'acitrétine pour le traitement du psoriasis

CLASSIFICATION PAR SYSTÈME/ORGANE D'APRÈS MEDDRA	TRÈS FRÉQUENT > 10 % TP MedDRA	^a FRÉQUENT 1 à 10 % TP MedDRA	^a PEU FRÉQUENT < 1,0 % PT MedDRA
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Bouchon de cérumen Douleurs auriculaires Acouphène	Surdité
Troubles oculaires	Xérophtalmie	Blépharite ^b Conjonctivite/ irritation oculaire Douleurs oculaires Photophobie Défiance visuelle/ Vision brouillée	Cataracte Troubles visuels ^b Néovascularisation de la cornée ^b Lésions cornéennes ^b Anomalie des sécrétions lacrymales Cécité nocturne
Manifestations générales et au point d'administration	Frissons	Fatigue Œdème Douleur Soif	Douleur thoracique Troubles de la démarche Trouble de la cicatrisation Malaise Pyrexie
Troubles gastro-intestinaux	Chéilite Sécheresse buccale Sécheresse des lèvres	Douleur abdominale Saignement des gencives Gingivite Nausées Stomatite Hypersalivation	Trouble ano-rectal Constipation Diarrhée Dyspepsie Glossite Méléna Ulcération de la langue Ulcération buccale Pancréatite Ténesme rectal Altération de la salive
Troubles hépatobiliaires			Hépatite ^e Ictère ^e
Infections et infestations	Rhinite	Infection Panaris périunguéal	Candidose Orgelet Laryngite Otite externe Pharyngite Sinusite

CLASSIFICATION PAR SYSTÈME/ORGANE D'APRÈS MEDDRA	TRÈS FRÉQUENT > 10 % TP MedDRA	^a FRÉQUENT 1 à 10 % TP MedDRA	^a PEU FRÉQUENT < 1,0 % PT MedDRA
Examens exploratoires			Prolongation du temps de saignement Analyse d'urine anormale
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Baisse de l'appétit Augmentation de l'appétit	Intolérance à l'alcool
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	Arthrite Dorsalgie Douleur osseuse Exostose ^c Myalgie	Bursite Spasmes musculaires Faiblesse musculaire Arthrose
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)		Granulome pyogénique	
Troubles du système nerveux	Hyperesthésie	Céphalées Dysgueusie Hypertonie Hypoesthésie Paresthésie	Agueusie Hypertension intracrânienne bénigne Somnolence
Troubles psychiatriques		Insomnie Nervosité	Dépression
Troubles rénaux et urinaires			Dysurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein		Dysfonction érectile	Balanoposthite Écoulement génital
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Épistaxis	Toux Dysphonie Augmentation des expectorations
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Alopécie Peau sèche Érythème Troubles unguéaux Prurit Éruption cutanée érythémateuse Atrophie cutanée Exfoliation de la peau Peau moite	Sueur froide Dermatite bulleuse Dermatite psoriasiforme Texture anormale des cheveux Hyperhidrose Réaction de photosensibilité Purpura Séborrhée Fissures cutanées Ulcère cutané Éruption cutanée (rash)	Acné Œdème de Quincke Dermatite Eczéma Trouble cutané Hypertrophie cutanée Nodule cutané Odeur cutanée anormale

CLASSIFICATION PAR SYSTÈME/ORGANE D'APRÈS MEDDRA	TRÈS FRÉQUENT > 10 % TP MedDRA	^a FRÉQUENT 1 à 10 % TP MedDRA	^a PEU FRÉQUENT < 1,0 % PT MedDRA
Troubles vasculaires			Bouffées vasomotrices Bouffées de chaleur Vascularite ^d

^a Certaines réactions peuvent n'avoir aucune relation avec le traitement.

^b D'après une revue des formulaires d'examens ophtalmologiques par un ophtalmologiste consultant (n = 252).

^c Incidence de 7 % d'après une revue des clichés par un radiologiste consultant (n = 262).

^d La vascularite n'a pas été signalée lors de l'emploi d'acitrétine, mais a été observée lors de la prise d'autres rétinoïdes.

^e Manifestations observées et signalées rarement.

Tableau 2 : Résultats hématologiques et biologiques anormaux (comme le montre variation en %) signalés durant les essais cliniques chez les patients recevant l'acitrétine pour le traitement du psoriasis

ANOMALIES D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE PAR SYSTÈME/ORGANE TP MedDRA	VARIATION EN % DE LA HAUSSE	VARIATION EN % DE LA BAISSÉ	COMMENTAIRES
<u>EXAMENS EXPLORATOIRES :</u>			
Alanine-aminotransférase	28		Si une hépatotoxicité est soupçonnée, il faut interrompre le traitement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Aspartate aminotransférase	23		
Lactate-déshydrogénase sanguine	21		
Phosphatase alcaline sanguine	16		
Gamma-glutamyltransférase	14		
Bilirubine conjuguée	11		
Triglycémie	65		Les effets sur les taux de triglycérides, de cholestérol et de HDL ont été réversibles après l'arrêt du traitement par l'acitrétine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Cholestérolémie	9		
Lipoprotéines de haute densité		30	
Bilirubinémie	2		
Globulines	2		
Albuminémie		1	
Acide urique sanguin	17		
Créatinine sanguine	5		
Urée sanguine	2		
Numération des réticulocytes	38		
Numération leucocytaire	11	7	
Numération des éosinophiles	8		
Numération des monocytes	7		
Numération des neutrophiles immatures	4		
Numération des basophiles	3		
Numération des neutrophiles	16	5	
Numération des lymphocytes	2	11	

ANOMALIES D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE PAR SYSTÈME/ORGANE TP MedDRA	VARIATION EN % DE LA HAUSSE	VARIATION EN % DE LA BAISSSE	COMMENTAIRES
Hémoglobine	4	9	
Numération des plaquettes	2	6	
Hématocrite	3	5	
Nombre de globules rouges	2	3	
Phosphore sanguin	16	13	
Potassium sanguin	12	3	
Magnésium sanguin	12	12	
Sodium sanguin	2	1	
Calcium sanguin	4	2	
Chlorure sanguin	2	3	
Créatine phosphokinase sanguine	37		Autres anomalies rapportées dans les valeurs biologiques.
Glucose sanguin	21	7	
Fer sanguin	7	3	
Présence d'érythrocytes dans l'urine	10		Anomalies urinaires
Présence de leucocytes dans l'urine	7		
<u>TROUBLES RÉNAUX et URINAIRES :</u>			Voir les autres anomalies urinaires sous <u>EXAMENS EXPLORATOIRES</u> plus haut.
Glycosurie	4		
Cétonurie	3		
Protéinurie	2		

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Le Tableau 3 ci-dessous énumère, par classe de système ou d'organe et par leur fréquence, les effets indésirables signalés en lien avec l'acitrétine depuis sa commercialisation, soit spontanément ou lors des essais cliniques. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rares ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Effets indésirables signalés en lien avec l'acitrétine depuis sa commercialisation, soit spontanément ou lors des essais cliniques*

Classe de systèmes-organes/ Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations Fréquence indéterminée	Vulvovaginite à <i>Candida albicans</i>
Troubles du système immunitaire Fréquence indéterminée	Hypersensibilité de type I (œdème de Quincke, urticaire)
Troubles du système nerveux Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Étourdissements
Rares	Neuropathie périphérique
Très rares	Hypertension intracrânienne bénigne
¹Troubles cardiovasculaires Fréquence indéterminée	Infarctus aigu du myocarde
Fréquence indéterminée	Thromboembolie
Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral (AVC)
Troubles oculaires Très fréquents	Sécheresse ou inflammation des muqueuses (par exemple : conjonctivite, xérophtalmie) qui peuvent conduire à une intolérance des verres de contact
Peu fréquents	Vision brouillée
Très rares	Cécité nocturne, kératite ulcéralive
Troubles de l'oreille et du labyrinthe Fréquence indéterminée	Déficiences auditives, acouphène
Troubles vasculaires Fréquence indéterminée	Bouffées vasomotrices, hyperperméabilité capillaire/syndrome de l'acide rétinolique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Très fréquents	Sécheresse et inflammation des muqueuses (p. ex. épistaxis et rhinite)

Classe de systèmes-organes/ Fréquence	Effets indésirables
Troubles gastro-intestinaux Très fréquents Fréquents Peu fréquents Fréquence indéterminée	Sécheresse de la bouche, soif Stomatite, troubles digestifs (p. ex. douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements) Gingivite Dysgueusie, hémorragie rectale
Troubles hépatobiliaires Peu fréquents Très rares	Hépatite Ictère
Troubles psychiatriques Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Sentiments agressifs et/ou idées suicidaires
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés Très fréquents Fréquents Peu fréquents Fréquence indéterminée	Chéilite, prurit, alopecie, desquamation de la peau (sur toute la surface corporelle, notamment sur la paume des mains et la plante des pieds) Fragilité cutanée, peau moite, dermatite, texture anormale des cheveux, ongles cassants, panaris, érythème Rhagade (coins de la bouche), dermatite bulleuse, réaction de photosensibilité Granulome pyogénique, atrophie cutanée, madarose, dermatite exfoliative
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs Fréquents Très rares	Arthralgie, myalgie Douleur osseuse, exostose (le traitement d'entretien peut entraîner la progression de l'hyperostose spinale existante, de nouvelles lésions hyperostotiques apparentes et une calcification à l'extérieur des os, comme cela a été observé lors d'un traitement de longue durée par rétinoïdes à action générale)
Manifestations générales et au point d'administration Fréquents	Œdème périphérique
Examens exploratoires Très fréquents	Anomalies fonctionnelles hépatiques (élévation transitoire et habituellement réversible des transaminases et de la phosphatase alcaline) Anomalie lipidique (pendant le traitement à raison de doses élevées d'acitrétine, il y a eu élévation réversible des taux sériques de triglycérides et de cholestérol, en particulier chez les patients à haut risque et au cours de traitement de longue durée. Si ces conditions persistent, on ne peut pas exclure un risque associé d'athérogenèse)

* Ces effets postcommercialisation ayant été signalés volontairement parmi une population d'une taille incertaine, il n'est donc pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir un rapport de cause à effet.

¹ L'acitrétine a été associée à des valeurs lipidiques anormales, dont hyperglycémie et baisse du taux de HDL, ce qui peut potentiellement augmenter le degré de risque cardiovasculaire des patients prenant l'acitrétine. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des rapports font état d'infarctus aigus du myocarde et d'événements thromboemboliques survenus chez des patients prenant l'acitrétine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Vitamine A/rétinoïdes : On doit éviter l'administration concomitante de Taro-Acitrétin (acitrétine), de vitamine A et d'autres rétinoïdes à action générale en raison du risque d'effets toxiques additifs et du risque accru d'hypervitaminose A (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Méthotrexate : La coadministration de Taro-Acitrétin et de méthotrexate est contre-indiquée en raison du risque accru d'hépatite signalé à la suite de la coadministration de méthotrexate et d'étrétinate (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Tétracycline : La coadministration de Taro-Acitrétin et d'une tétracycline est contre-indiquée puisque les deux agents peuvent provoquer une augmentation de la pression intracrânienne (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique**).

Alcool : Les données cliniques indiquent que l'ingestion concomitante d'acitrétine et d'alcool peut donner lieu à la formation d'étrétinate (promédicament de l'acitrétine) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament établies ou possibles**).

L'énumération de médicaments faite dans le tableau ci-après est fondée soit sur des comptes rendus de cas d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (c.-à-d. ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament/ Substance médicamenteuse	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Vitamine A/rétinoïdes	T/EC	Effet additif/Intoxication par la vitamine A	Risque de possibles effets toxiques additifs/ hypervitaminose A (voir CONTRE-INDICATIONS)
Méthotrexate	EC	Additif	Risque d'hépatite (voir CONTRE-INDICATIONS)

Tétracycline	T/EC	Additif	Taro-Acitrein et la tétracycline peuvent tous les deux augmenter la pression intracrânienne (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Fonction neurologique</u>).
Éthanol (alcool présent dans des boissons, aliments,	T/EC	¹ Transestérification	Transformation de Taro-Acitrein (acitrétine) en étrétinate (voir CONTRE-INDICATIONS).
Préparations de progestérone seule à très faible dose (pilules microdosées)	EC	Interférence possible avec l'effet contraceptif	N'est pas une forme fiable de contraception lors de la prise de Taro-Acitrein.
Phénytoïne	T	Diminution de la liaison aux protéines	La signification clinique est inconnue. La prudence s'impose lors de la coadministration de ces produits.
Sulfonylurée (glyburide)	EC	Sensibilité accrue à l'insuline	La supervision et la surveillance attentives des patients diabétiques sont recommandées

Légende : EC = Étude de cas; T : Théorique

¹ On ignore si des substances autres que l'éthanol sont associées à une transestérification.

Aperçu des interactions médicamenteuses

En plus des interactions médicamenteuses graves indiquées ci-dessus (voir l'**encadré Interactions médicamenteuses graves** dans **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), les facteurs suivants au chapitre des interactions médicamenteuses peuvent s'appliquer :

Contraceptifs oraux : Il est possible que les préparations de progestérone à très faible dose (pilules microdosées) ne suffisent pas comme méthode contraceptive durant le traitement par Taro-Acitrein, ces préparations n'étant pas recommandées en raison du risque possible qu'elles interfèrent avec l'effet contraceptif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse, allaitement et fertilité**).

Phénytoïne : En cas d'administration concomitante de Taro-Acitrein et de phénytoïne, il faut se rappeler que Taro-Acitrein entraîne une réduction partielle de la liaison de la phénytoïne aux protéines. La signification clinique de ce phénomène est inconnue. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

Sulfonylurée (glyburide) : Les résultats limités indiquent que l'acitrétine augmente la sensibilité à l'insuline, soit directement, soit en interagissant avec le glyburide. On recommande de surveiller étroitement les patients diabétiques prenant Taro-Acitrein (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**).

Warfarine : Les examens exploratoires de l'effet de l'acitrétine sur la liaison aux protéines des anticoagulants de type coumarinique (warfarine) n'ont révélé aucune interaction.

Phenprocoumone : L'administration concomitante de phenprocoumone et de Taro-Acitrein n'a pas d'influence sur l'effet hypotherbinémique de la phenprocoumone ou l'élimination

plasmatique de Taro-Acitrein.

Digoxine : La pharmacocinétique de Taro-Acitrein et celle de la digoxine ne sont pas modifiées par l'emploi concomitant de schémas posologiques multiples de ces deux médicaments.

Cimétidine : L'administration concomitante de cimétidine ne modifie pas la biodisponibilité de l'acitrétine administrée par voie orale ou sa transformation en isomère 13-*cis*. Des doses orales uniques d'acitrétine n'ont pas modifié la concentration plasmatique à l'état d'équilibre ou la clairance rénale de la cimétidine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : L'emploi de Taro-Acitrein est associé à une dépression chez certains patients (voir l'**encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Facultés mentales** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut aviser les patients au préalable de ne pas s'autoadministrer du millepertuis, en raison de l'interaction possible ayant été suggérée entre cette plante médicinale et les contraceptifs hormonaux. L'hypothèse de cette interaction repose sur des rapports de métrorragies lors de la prise de contraceptifs oraux peu après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des cas de grossesse ont été signalés par des personnes qui ont pris en même temps des contraceptifs hormonaux et une forme quelconque de millepertuis.

Interactions médicament-style de vie

Photosensibilité : Les patients prenant Taro-Acitrein doivent éviter l'exposition excessive à la lumière du soleil et l'utilisation non surveillée de lampes solaires. Si une telle exposition est nécessaire, on doit utiliser une protection solaire avec un facteur de protection FPS d'au moins 30 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Peau**).

Faculté de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines : On doit avertir les patients de la survenue possible de ce problème et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule la nuit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Ophtalmologie**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Taro-Acitrein doit être prescrit uniquement par des médecins ayant de l'expérience dans l'emploi des rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque d'effets tératogènes liés au traitement par Taro-Acitrein (acitrétine) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et l'**encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La pharmacocinétique, l'efficacité clinique et la fréquence des effets indésirables de Taro-Acitrein (acitrétine) varient d'un patient à l'autre. La posologie nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique maximal et un degré minimal de réactions indésirables doit être individualisée

selon les besoins de chaque cas.

Dose recommandée, ajustement posologique et administration

Les capsules doivent être prises de préférence une fois par jour au cours d'un repas ou après un repas. Ce qui suit sert de guide :

Traitement initial :

Le traitement par Taro-Acitrétin devrait débiter à la posologie de 25 mg par jour prise en une seule dose avec le repas principal. Après quatre semaines, si la réponse n'est pas satisfaisante et s'il n'y a pas d'effets toxiques, on peut graduellement augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 75 mg par jour. Au besoin, on peut diminuer la posologie en vue de réduire au minimum les effets indésirables.

Traitement d'entretien :

Psoriasis

Après la réponse initiale au traitement, on peut prescrire des doses d'entretien de 25 à 50 mg par jour. La dose d'entretien doit être établie en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérabilité. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 75 mg par jour.

En général, le traitement devrait être interrompu lorsque les lésions ont suffisamment disparu. Les rechutes peuvent être traitées de la façon indiquée pour le traitement initial.

Autres troubles de la kératinisation

Pour les troubles de la kératinisation, les doses d'entretien peuvent aller de 10 mg à un maximum de 50 mg par jour.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée doit être omise et le patient doit reprendre son horaire de traitement habituel. Les doses ne doivent pas être doublées le lendemain.

SURDOSAGE

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

Aucun cas de surdosage aigu par l'acitrétine n'a été signalé jusqu'à maintenant. En cas de surdosage aigu, il faut arrêter l'acitrétine immédiatement. Un lavage d'estomac devrait être envisagé au cours des premières heures suivant une surdose par ingestion. Les signes et les symptômes d'un surdosage par l'acitrétine sont identiques à ceux d'une intoxication aiguë par la vitamine A : céphalées intenses, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Un traitement spécifique n'est pas nécessaire en raison de la faible toxicité aiguë de la préparation.

On a signalé une augmentation de la pression intracrânienne dans des cas de surdosage vitaminique A, tant aigus que chroniques, et lors de l'administration de doses thérapeutiques d'acitrétine. Il faut surveiller étroitement les patients ayant pris une dose excessive de Taro-Acitrein en vue de déceler tout signe d'hypertension intracrânienne. Si le surdosage survient chez un patient recevant déjà des doses thérapeutiques de Taro-Acitrein, on doit interrompre immédiatement l'administration du médicament.

Toutes les femmes fertiles qui ont pris une dose excessive de Taro-Acitrein doivent se conformer aux points suivants :

- subir un test de grossesse au moment du surdosage;
- utiliser une forme de contraception efficace pendant une période d'au moins trois ans après le surdosage.

Si le test de grossesse est positif, la patiente doit recevoir des conseils complets sur les risques graves pour le fœtus que provoque l'exposition au Taro-Acitrein. Le médecin et la patiente doivent discuter s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme (voir **CONTRE-INDICATIONS, l'encadré Mises en garde et précautions importantes** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse, allaitement et fécondité**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Taro-Acitrein (acitrétine) est un rétinoïde, un composé aromatique analogue de vitamine A. On ne connaît pas le mécanisme d'action de l'acitrétine. Des données montrent toutefois qu'elle exerce de nombreux effets à divers niveaux cellulaires et subcellulaires. Ces effets comprennent : régulation de la synthèse de l'ARN/ADN, modulation de facteurs influant sur la prolifération épidermique, modification de la synthèse des glycoprotéines et modulation de la réponse immunitaire. Quel que soit le mode d'action exact de l'acitrétine, son effet le plus important est la modulation de la différenciation cellulaire au niveau de l'épiderme, permettant de rétablir un schéma de croissance cellulaire plus normal.

Pharmacodynamie

L'emploi de l'acitrétine chez les patients psoriasiques entraîne une amélioration qui se traduit par une diminution des squames, de l'érythème et de l'épaisseur des lésions, ainsi qu'une réduction de l'inflammation au niveau de l'épiderme et du derme.

Pharmacocinétique

L'absorption orale de l'acitrétine a été optimale quand ce produit a été pris avec des aliments. Après l'administration orale d'une dose unique de 50 mg d'acitrétine à des volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales d'acitrétine ont varié de 196 à 728 ng/mL (moyenne = 416 ng/mL) et ont été atteintes au bout de deux à cinq heures (moyenne =

2,7 heures). Après l'administration de doses multiples, les concentrations plasmatiques maximales d'acitrétine ont atteint l'état d'équilibre en deux semaines. Chez les patients psoriasiques ayant reçu le médicament (10 à 50 mg/jour) pendant huit semaines, les concentrations minimales moyennes d'acitrétine, à l'état d'équilibre, ont varié de 6 à 25 ng/mL et étaient reliées à la dose. Chez les patients ayant reçu des doses orales multiples d'acitrétine pendant une période pouvant atteindre neuf mois, les valeurs de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) ont varié de 33 à 92 heures pour l'acitrétine (moyenne harmonique = 48 heures) et de 28 à 123 heures pour la *cis*-acitrétine (moyenne harmonique = 64 heures).

Dans une étude de doses multiples chez des sujets jeunes ou âgés, en bonne santé, on a noté une hausse des concentrations plasmatiques d'acitrétine chez les personnes âgées. Les valeurs de la demi-vie d'élimination terminale de l'acitrétine ont varié de 37 à 96 heures (moyenne harmonique = 54 heures) chez les personnes âgées et de 39 à 70 heures (moyenne harmonique = 53 heures) chez les sujets jeunes.

Après l'absorption orale, l'acitrétine est métabolisée par simple transformation en sa forme isomérique 13-*cis* (métabolite principal). L'acitrétine et la 13-*cis*-acitrétine (isomère de l'acitrétine) sont toutes deux éliminées de l'organisme principalement par biotransformation en conjugués et en produits de dégradation à chaîne courte. L'acitrétine est liée à plus de 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Des taux mesurables d'étrétinate, dont l'acitrétine est le métabolite actif, ont été décelés dans les échantillons de plasma de patients ayant reçu l'acitrétine. La consommation d'alcool est un facteur qui a peut-être contribué à la présence d'étrétinate chez ces patients. Dans une étude avec permutation dans les deux sens menée chez des volontaires en bonne santé, il y a eu formation d'étrétinate chez tous les sujets (10 sujets) après l'ingestion d'une dose unique de 100 mg d'acitrétine en présence d'alcool (1,4 g/kg d'éthanol pendant environ 3 heures). Les concentrations maximales d'étrétinate mesurées chez ces sujets ont varié de 22 à 105 ng/mL (moyenne : 55 ng/mL). Quand l'acitrétine a été administrée en absence d'éthanol dans cette étude, le taux d'étrétinate n'était pas mesurable. Toutefois, la possibilité de formation d'étrétinate à partir de l'acitrétine en absence d'éthanol ne peut être exclue. L'étrétinate a une longue phase d'élimination. Quand l'étrétinate a été utilisé comme traitement principal, cette substance a été décelée dans le sang de certains patients jusqu'à 2,9 ans après l'arrêt du traitement. On a évalué 240 patients psoriasiques traités par acitrétine (5 à 60 mg/jour) chez qui la consommation d'alcool n'avait pas été restreinte. Les taux d'étrétinate étaient mesurables (écart : 5 à 62 ng/mL) chez 7,5 % de ces patients. Chez 27 % de ces 240 patients, l'étrétinate était présent à l'état de trace dans le plasma, mais les taux n'étaient pas mesurables.

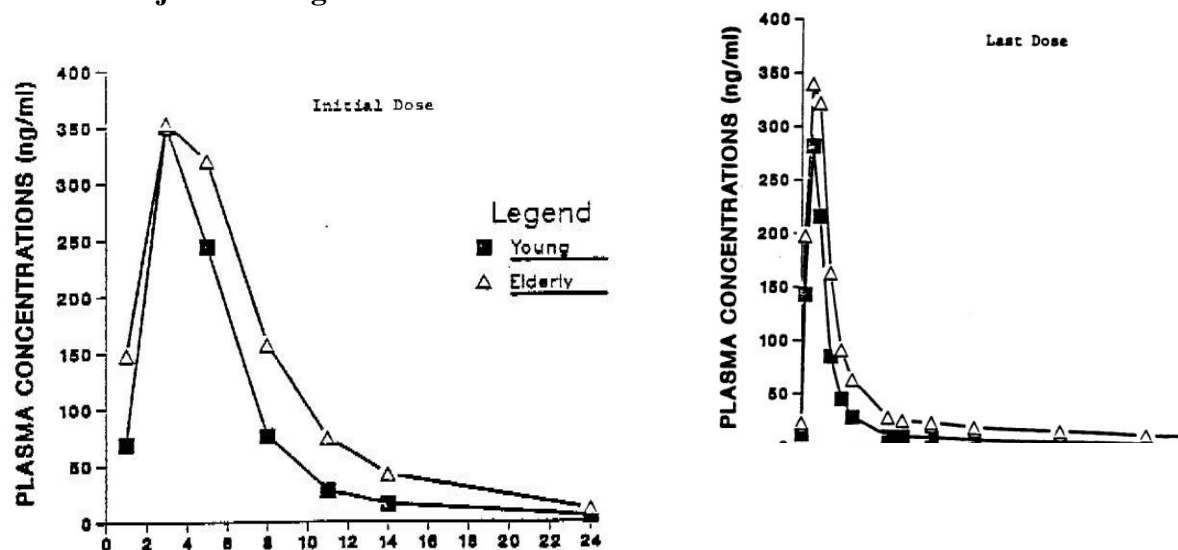
Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'acitrétine a été étudié lors de l'administration de doses orales uniques et multiples d'acitrétine à huit hommes âgés (âge : 64 à 72 ans; poids : 67,2 à 89,0 kg) et à six hommes jeunes et en bonne santé (âge : 24 à 32 ans; poids : 60,0 à 89,0 kg). Les concentrations plasmatiques d'acitrétine évaluées d'après l'aire sous la courbe (ASC_{0-24}) étaient de 49 % supérieures chez les sujets âgés après les première et dernière doses du médicament (Figure 1). Les concentrations plasmatiques minimales d'acitrétine à l'état

d'équilibre étaient en outre deux fois plus élevées chez les sujets âgés lors du traitement par des doses orales multiples de 25 mg. La demi-vie d'élimination terminale de l'acitrétine variait entre 37 et 96 heures chez les sujets âgés (moyenne harmonique = 54 heures) et entre 39 et 70 heures chez les sujets jeunes (moyenne harmonique = 53 heures).

Figure 1 : Profils des concentrations plasmatiques moyennes d'acitrétine en fonction du temps après les première et dernière doses orales d'acitrétine chez des sujets jeunes ou âgés.



Insuffisance rénale en phase terminale

Une étude préliminaire a été effectuée chez trois hommes atteints d'insuffisance rénale en phase terminale et soumis à l'hémodialyse (âge : 29 à 63 ans; poids : 56 à 73 kg) qui ont reçu une dose unique de 50 mg d'acitrétine conjointement avec des aliments. La pharmacocinétique de l'acitrétine n'a pas semblé être modifiée chez l'un ou l'autre des trois sujets. De plus, les concentrations plasmatiques artérielles et veineuses d'acitrétine étaient pratiquement identiques, et ni le médicament ni son métabolite n'ont été retrouvés dans le dialysat.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C à l'abri de la chaleur et de la lumière. Craint l'humidité : conserver le produit dans son emballage d'origine.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants. Ne pas utiliser après la date d'expiration (EXP) indiquée sur l'emballage. Taro-Acitrétin (acitrétine) est fortement tératogène. En raison du risque de malformations fœtales, ce médicament (capsules) ne doit pas être partagé avec d'autres personnes. Toute quantité inutilisée ou périmée (expirée) du produit doit être rapportée à la pharmacie qui s'occupera de son élimination.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Taro-Acitrein 10 : Capsule de gélatine dure contenant 10 mg d'acitrétine. Capsules brunes et blanches portant l'inscription « 024 » en lettres noires.

Taro-Acitrein 25 : Capsule de gélatine dure contenant 25 mg d'acitrétine. Capsules brunes et jaunes portant l'inscription « 025 » en lettres noires.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide sorbique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et propylèneglycol.

Taro-Acitrein en capsules à 10 mg ou 25 mg est conditionné en plaquettes thermoformées avec un emballage blister Alu-Alu de 30 capsules par unité.

Taro-Acitrein en capsules à 10 mg ou à 25 mg est présenté en unités de 30 (3 x 10) capsules par boîte dans un emballage alvéolé Alu-Alu.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

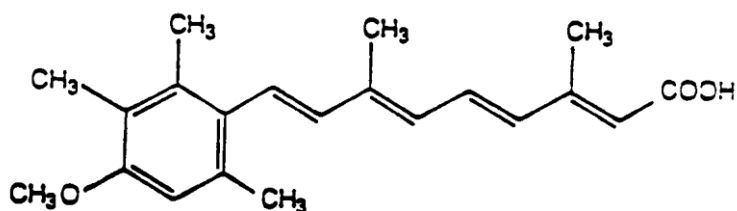
Nom propre : Acitrétine

Nom chimique : Acide tout-*trans*-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-3,7-diméthyl-2,4,6,8-nonatétraénoïque

Formule moléculaire : $C_{21}H_{26}O_3$

Masse moléculaire : 326,44

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acitrétine est une poudre cristalline de couleur jaune à jaune verdâtre, qui peut avoir une faible odeur. Elle est légèrement soluble dans un tampon aqueux au pH de 7,5 (suc intestinal) et très légèrement soluble dans l'eau. Son pK_a est de 5. Son point de fusion varie entre 210 et 220 °C.

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

Étude menée à jeun :

Une étude de bioéquivalence croisée et répétée, à répartition aléatoire, à double insu, à deux traitements, à trois périodes, à trois séquences et portant sur une dose unique de capsules d'acitrétine à 25 mg de Taro Pharmaceuticals Inc. et de capsules ^{Pr}Soriatane[®] (acitrétine) à 25 mg d'Actavis Group PTC ehf (commercialisé par Tribute Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez 60 sujets mâles adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats provenant des 54 sujets qui ont terminé toutes les périodes de l'étude sont présentés ci-dessous.

Nombre de sujets ayant terminé les trois périodes d'études : 54

Nombre de sujets dont les données ont été utilisées dans le calcul des paramètres

pharmacocinétiques : 54 (All-trans-acitrétine et 13-cis-acitrétine)

Nombre de sujets dont les données ont été utilisées dans le calcul des paramètres statistiques : 54 pour la tout-trans-acitrétine et 53 pour la 13-cis-acitrétine.

Capsule d'acitrétine à 25 mg Acitrétine (N = 54) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/ml)	658,3 739,5 (46,7)	627,4 721,8 (52,2)	105,2	96,9 à 114,1
ASC _I (ng.h/ml)	720,1 790,3 (42,7)	678,5 766,6 (48,9)	106,3	98,6 à 114,5
C _{max} (ng/ml)	100,4 117,7 (50,3)	94,8 111,8 (55,2)	106,4	96,2 à 117,6
T _{max} [§] (h)	2,6 (42,6)	2,9 (41,2)		
T _{1/2} [§] (h)	8,2 (79,4)	7,6 (60,7)		

* Capsules d'acitrétine à 25 mg de Taro Pharmaceuticals Inc.

† Capsules PrSoriatane® (acitrétine) à 25 mg d'Actavis Group PTC ehf (commercialisé par Tribute Pharmaceuticals Canada Inc.)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Animaux

L'absorption et le sort de l'acitrétine chez l'animal correspondent en général à la pharmacocinétique de l'acitrétine chez l'humain. Chez le chien et le singe, l'absorption orale de l'acitrétine a été rapide, et les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en une à quatre heures, mais l'absorption n'était pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination chez le chien après administration orale était d'environ deux heures. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'acitrétine étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles. On a également constaté des différences reliées au sexe chez le chien en ce qui concerne le sort de l'acitrétine : la clairance totale et le volume de distribution étaient moindres chez les femelles que chez les mâles, mais la demi-vie d'élimination est demeurée la même. L'élimination de l'acitrétine différait elle aussi, le rat éliminant 80 % de la dose dans la bile et entre 2 et 20 % dans l'urine, tandis que le chien éliminait 96 % du médicament dans les fèces et 4 %, dans l'urine.

Êtres humains

Dose unique

Après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg d'acitrétine à 18 hommes en bonne santé (âge : 18 à 40 ans; poids : 63,6 à 96,0 kg), les concentrations plasmatiques maximales d'acitrétine variaient entre 196 et 728 ng/mL (moyenne = 416 ng/mL) et ont été atteintes en deux à cinq heures (moyenne = 2,7 heures) (Tableau 5).

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétique de l'acitrétine (moyenne ± CV exprimé en %)

CARACTÉRISTIQUES	N	ÂGE	SEXE M/F	FORME POSOLOGIQUE	DOSE ORALE E (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC TOTALE (ng•h/mL)	T _{1/2} (h)	(C _{min}) ^{ÉÉ} (ng/mL)
Dose unique Sujets en bonne santé	18	18-40	18/0	Capsule	50	416(31)	2,7(37)	2,249(28)*	–	–
Proportionnalité à la dose Sujets en bonne santé	18	18-40	18/0	Capsule	25	299(30)	3,0(35)	1,301(27)	–	–
				Capsule	50	562(42)	4,0(86)	2,792(39)	–	–
				Capsule	75	851(39)	3,0(41)	3,727(37)	–	–
				Capsule	100	1151(39)	3,0(52)	5,424(31)	–	–
Biodisponibilité Sujets en bonne santé	24	20-40	21/3	Capsule	10	111(32)	3,3(43)	572(31)	–	–
				Capsule	25	321(28)	3,0(38)	1,672(31)	–	–
				Suspension	25	255(39)	3,8(43)	1,592(33)	–	–
Doses multiples Sujets atteints de psoriasis grave	11	21-70	11/0	Capsule (dose unique)	50	–	–	2,056(22)	–	–
				Capsule (58 ^e jour - dose multiple)	50/jour	306(51)	3,5(20)	2,472(45)	50(28)	24(38)

*ASC0-15

Proportionnalité des doses

Dix-huit hommes en bonne santé (âge : 18 à 40 ans; poids : 60 à 87 kg) ont reçu des doses orales uniques de 25, 50, 75 et 100 mg d'acitrétine qu'ils ont ingérées avec des aliments. L'absorption orale de l'acitrétine a augmenté proportionnellement à la dose comme le démontrent la Figure 2 et le Tableau 5. On a également vu apparaître un métabolite de façon proportionnelle à la dose (Figure 3).

En absence d'aliment, l'absorption de l'acitrétine a augmenté de façon proportionnelle à la dose lorsque celle-ci variait entre 25 et 50 mg, et de façon linéaire, mais plus lente et moins proportionnelle à la dose, après l'administration de doses orales uniques de 75 et de 100 mg. Aux doses plus élevées, on a également vu apparaître un métabolite, mais de façon non proportionnelle à la dose.

Figure 2 : Concentrations plasmatiques moyennes d'acitrétine après administration de 25 mg (traitement A), de 50 mg (traitement B), de 75 mg (traitement C) et de 100 mg (traitement D) d'acitrétine, conjointement avec des aliments, chez 18 hommes en bonne santé.

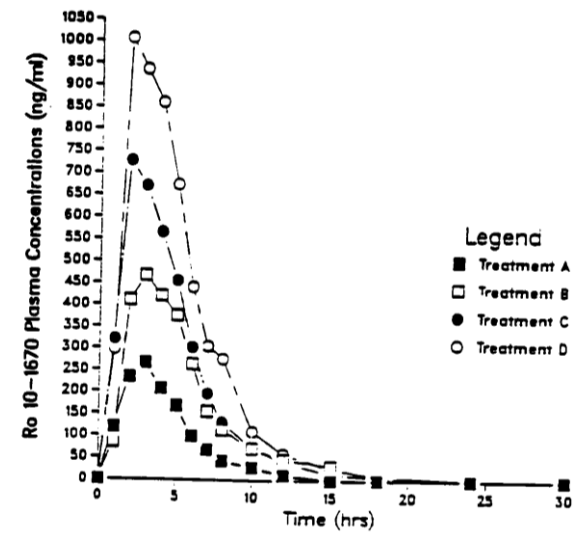
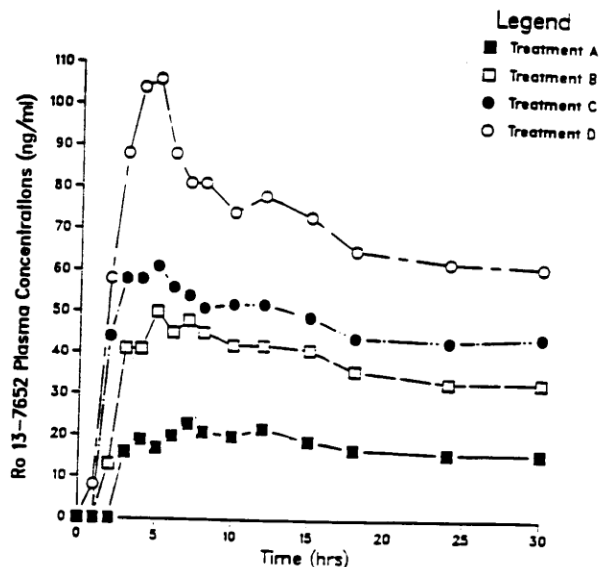


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes du métabolite 13-*cis* après administration de 25 mg (traitement A), de 50 mg (traitement B), de 75 mg (traitement C) et de 100 mg (traitement D) d'acitrétine, conjointement avec des aliments, chez 18 hommes en bonne santé.



Biodisponibilité

La vitesse et le degré d'absorption de l'acitrétine doubleraient pratiquement lorsqu'une dose unique de 50 mg d'acitrétine était prise avec des aliments plutôt qu'à jeun.

Après l'administration d'une seule capsule d'acitrétine à 50 mg conjointement avec des aliments à 12 hommes en bonne santé (âge : 21 à 25 ans; poids : 57 à 79 kg), la biodisponibilité absolue moyenne de la capsule a été d'environ 59 % (écart : 36-95 %).

Vingt-quatre sujets en bonne santé (21 hommes, 3 femmes, âge : 20 à 40 ans; poids : 71,8 à 86,8 kg) ont reçu des doses orales uniques d'acitrétine sous forme de capsules à 10 et à 25 mg et de suspension orale (25 mg), qu'ils ont ingérées avec des aliments. Les paramètres pharmacocinétiques figurent au Tableau 5. La biodisponibilité de l'acitrétine administrée sous forme de capsules à 10 et à 25 mg était meilleure (90 % et 105 %, respectivement) que celle des 25 mg administrés sous forme de suspension orale. La dose ou la forme pharmaceutique n'ont eu aucun effet sur la formation relative du métabolite actif 13-*cis*.

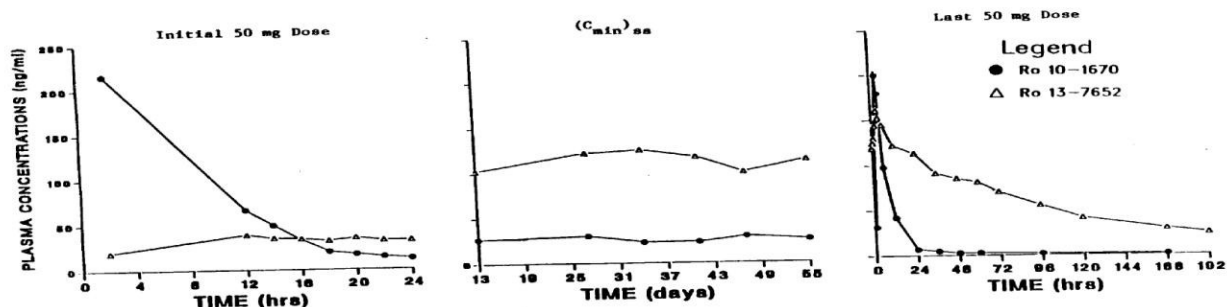
Doses multiples

La pharmacocinétique de l'acitrétine a été établie au cours d'une étude portant sur 11 patients de sexe masculin atteints de psoriasis grave (âge : 21 à 70 ans; poids : 55 à 81 kg). Parmi ces 11 patients, 6 ont reçu quotidiennement des doses orales uniques de 50 mg d'acitrétine pendant 58 jours, et les 5 autres ont reçu des doses orales uniques variant entre 20 et 50 mg pendant période de deux mois à un an. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au Tableau 5 et à la Figure 4. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'acitrétine, que l'on ne peut

observer après une dose unique parce que les concentrations diminuent au-delà du seuil de sensibilité du test durant la phase de distribution, était de 50 heures (écart : 33 à 60 heures). Le taux d'accumulation moyen de l'acitrétine, déterminé en comparant les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) après les première et dernière doses, était de 1,4 et pouvait être prédit d'après une pharmacocinétique linéaire. Aucune accumulation non prévue n'a été observée. Les concentrations minimales moyennes (~24 ng/mL) sont demeurées constantes tout au long de l'étude.

La demi-vie d'élimination terminale moyenne du métabolite, que l'on ne pouvait évaluer de façon précise, là aussi, qu'après des doses multiples d'acitrétine, était de 75 heures (écart : 53 à 99 heures). Le taux d'accumulation moyen était de 0,9 et les concentrations minimales moyennes (~116 ng/mL) sont demeurées constantes tout au long de l'étude.

Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes (n = 6) de l'acitrétine et du métabolite 13-*cis* après les première et dernière doses d'un traitement de 58 jours par l'acitrétine (50 mg/jour). (Valeurs de la C_{min} durant le traitement sont également incluses.)



Chez les patients ayant reçu des doses orales multiples d'acitrétine pendant des périodes allant jusqu'à neuf mois, la gamme des valeurs de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) qui ont été observées variait entre 33 et 92 heures pour l'acitrétine (moyenne harmonique = 48 heures) et entre 28 et 123 heures pour la *cis*-acitrétine (moyenne harmonique = 64 heures).

Les patients psoriasiques (âge : 25 à 84 ans; poids : 55 à 98 kg) ont reçu des doses quotidiennes de 10, 25 ou 50 mg d'acitrétine pendant huit semaines. Les concentrations d'acitrétine et du métabolite à l'état d'équilibre ont été atteintes en deux semaines. Les concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre pour les deux médicaments ont augmenté proportionnellement à la dose. Les concentrations plasmatiques minimales d'acitrétine au cours des huit semaines d'administration quotidienne de doses orales de 10, 25 et 50 mg variaient entre 6 et 7 ng/mL (n = 21), 11 et 14 ng/mL (n = 18) et 19 et 25 ng/mL (n = 18), respectivement. Dans cette même étude, les concentrations plasmatiques d'acitrétine n'étaient décelables (< 4-6 ng/mL) chez aucun des 67 patients trois semaines après la fin du traitement. Les concentrations plasmatiques du métabolite 13-*cis* étaient indécélables (< 4-6 ng/mL) chez 61 des 67 patients, et chez les six autres, elles variaient entre 6 et 22 ng/mL. La concentration la plus élevée a été observée chez un patient qui présentait une dysfonction hépatique. Lorsque ce patient a été exclu, la gamme des valeurs a varié entre 6 et 12 ng/mL.

Des échantillons de plasma ont été prélevés chez 117 patients après la fin d'un traitement par acitrétine, et chez tous sans exception les concentrations d'acitrétine et de 13-*cis*-acitrétine étaient inférieures au seuil de quantification (2 à 6 ng/mL) 37 jours après la fin du traitement.

Absorption, métabolisme et élimination

Après l'absorption orale, l'acitrétine est métabolisée par simple transformation en sa forme isomérique 13-*cis* (métabolite principal). Les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre de ce métabolite biologiquement actif sont 5 à 6 fois plus élevées que celles de l'acitrétine et diminuent pratiquement de façon parallèle à celles de la substance mère. En plus de l'isomère 13-*cis*, trois autres métabolites ont été identifiés dans le plasma. Les métabolites de l'acitrétine sont fondamentalement les mêmes que ceux de l'étrétinate puisque le métabolisme de l'étrétinate passe exclusivement par la formation d'acitrétine. L'acitrétine est liée à plus de 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

TOXICOLOGIE

Toxicité des doses uniques

DL₅₀ (acitrétine)

ESPÈCES	SOUCHES	VOIE	LD ₅₀ (mg/kg)	PÉRIODE D'OBSERVATION	SIGNES ET SYMPTÔMES
Souris	Fü SPF	Orale i.p.	> 8 000 > 250 < 500	30 jours 30 jours	Diminution de la fréquence respiratoire, alopecie, perte de poids.
Rat	Fü SPF	Orale i.p.	> 8 000 500	30 jours 30 jours	Diminution de la fréquence respiratoire, alopecie, perte de poids.
Lapin	Blanc de Nouvelle-Zélande	Orale	> 1 000	14 jours	Alopecie, apparence hirsute, rougeur autour des yeux, du nez, de la gueule et/ou de la région génitale.
Chien	Beagle	Orale	> 1 000	14 jours	Diarrhée

Toxicité de doses répétées

ESPÈCES	SOUCHES N ^{bre} / SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Rat	M/10	i.v. (préparation de micelles mixtes)	0 (témoin) 0,5 ou 2,0	2 semaines	Aucune mortalité; augmentation statistiquement significative du poids des glandes surrénales reliée à la dose à 2,0 mg/kg/jour (13 % plus élevée que dans le groupe témoin)

ESPÈCES	SOUCHES N ^{bre} / SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Chien	M/3	i.v. (préparation de micelles mixtes)	0 (témoin) 1,0 ou 5,0	2 semaines	Aucune mortalité; aucune observation n'a permis de distinguer les chiens traités des chiens témoins
Primates	1M/1F	Orale (préparation sous forme de poudre séchée par nébulisation)	Croissante : 20 (sem. 1) 40 (sem. 2) 80 (sem. 3) 160 (sem. 4)	4 semaines	Aucune mortalité n'a été observée. À la fin de l'étude, le nombre d'érythrocytes avait diminué à environ 15 à 26 % des valeurs préthérapeutiques aux posologies supérieures à 40 mg/kg/jour. Le nombre de réticulocytes avait augmenté après une semaine de traitement par 20 mg/kg/jour; il dépassait de 5 à 10 fois les valeurs préthérapeutiques à la fin de la deuxième semaine de l'étude, soit après une semaine de traitement par 40 mg/kg/jour.
Rats	M/10	Orale (préparation sous forme de granules broyés par voie humide)	0 (témoin) 5 10 20 40 80	Étude préliminaire (de détermination de la gamme posologique) : 2-4 sem.	Les doses les plus élevées, soit 20, 40 et 80 mg/kg/jour, ont été très mal tolérées. Les rats ont présenté une détérioration de l'état général, une émaciation, une diminution du diamètre des os longs, des fractures simples ou multiples et une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique et des taux de triglycérides sériques; tous ces effets indésirables étaient reliés à la dose.
Rats	M/10	Orale (poudre séchée par nébulisation)	0 (témoin) 1 3 5 10 15	Étude préliminaire (de détermination de la gamme posologique) : 4 semaines	Les effets prononcés liés à l'administration de 10 et de 15 mg/kg/jour incluaient : pelage rugueux et terne. Hyperkératose occasionnelle de la queue, déchaussement des incisives, diminution modérée ou marquée du diamètre des os longs, épaissement en foyer des os longs et fractures simples ou multiples des os longs.

Rats	24/sexe/ groupe	Orale (poudre séchée par nébulisation)	0 (témoin) 0,5 *(la dose de ce groupe a été augmentée à 6,0 au cours des sem. 14 à 18) 1,0 3,0	6 mois (période de traitement de 26 semaines)	<p>*Comme les doses originales n'ont entraîné aucun effet indésirable important au cours des 13 premières semaines, la dose du groupe à 0,5 a été augmentée à 6,0 au cours des semaines 14 à 18 :</p> <p><u>Les rates</u> : ont présenté une interruption du gain pondéral, une légère sensibilité à la manipulation, une tendance à une diminution de l'activité motrice, ainsi que des hausses légères ou modérées de l'activité de la phosphatase alcaline sérique [149 U/L : 96 U/L (témoin)] et des hausses des concentrations sériques de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines de faible et de haute densité (25-70%). Aucun changement osseux important n'a été observé chez ces femelles.</p> <p><u>Les rats mâles</u> : ont présenté les effets caractéristiques de l'hypervitaminose A : perte de poids, augmentation de la sensibilité à la manipulation, diminution de l'activité motrice, fractures, érythème, formation de croûtes cutanées et pelage rugueux. Durant la semaine 18 : augmentation (de 35 %) de la phosphatase sérique. Hausses modérées des concentrations sériques de triglycérides : [120 mg/100 mL; 70 mg/100 mL (témoin)]. Les concentrations sériques de cholestérol et de lipoprotéines de faible et de haute densité sont demeurées les mêmes. L'autopsie réalisée à la fin de cette étude a révélé des altérations modérées de l'ossification de la ligne épiphysaire des os longs chez ces rats.</p> <p>On a ensuite privé les animaux de médicament pendant une semaine (semaine 19) avant de reprendre l'administration de la dose de 0,5 mg/kg/jour. Les changements cliniques ont rétrocedé au cours des semaines 20 à 26. À la fin de la 26^e semaine de traitement, 16 rats/sexe/groupe ont été soumis à une autopsie; on a maintenu les 8 autres rats/sexe/groupe sans traitement pendant 4 semaines afin</p>
-------------	--------------------	---	---	--	---

				<p>d'étudier la réversibilité des effets. Les posologies de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour n'ont entraîné aucun effet indésirable.</p> <p><u>Les femelles du groupe traité à la dose de 3,0</u> ont présenté une diminution minimale de 4,5 % du gain pondéral, ainsi que des hausses légères ou modérées de 25 à 70 % des concentrations plasmatiques de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines de faible et de haute densité.</p> <p><u>Les mâles du groupe traité à la dose de 3,0</u> ont présenté une diminution légèrement plus importante du gain pondéral (11 %), une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique (10 à 15 %) et une légère tendance à une ossification prématurée de la ligne épiphysaire.</p> <p>Les changements cliniques ont rétrocedé lorsqu'on a ramené la dose de 6,0 à 0,5 mg/kg/jour (semaines 20 à 26) chez ce groupe, et lors de la période de rétablissement chez les autres groupes.</p>
--	--	--	--	--

ESPÈCES	SOUCHES N ^{bre} / SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Chien	6/sexe/ groupe	Orale (poudre séchée par nébulisation en capsules de gélatine)	0 (témoin) 5 15 50*	1 an	<p>Une étude préliminaire pour la détermination de la gamme posologique a été menée chez 2 chiens (1/sexe) selon un protocole de doses croissantes :</p> <p>[10 mg/kg/jour (semaine 1); 20 mg/kg/jour (semaine 2); 30 mg/kg/jour (semaine 3); 40 mg/kg/jour (semaine 4); 60 mg/kg/jour (semaine 5); 100 mg/kg/jour (semaine 6)].</p> <p>Dans l'étude de 1 an, les chiens mâles soumis à la forte dose (50 mg/kg/jour) ont développé une grave otite externe aux semaines 5 ou 6. Les mâles n'ont reçu aucun traitement durant les semaines 7 et 8, et les femelles, durant les semaines 21 et 22. Compte tenu de la récurrence persistante de l'otite externe, la dose élevée a été réduite à 30 mg/kg/jour à partir de la semaine 17 chez les mâles et de la semaine 27 chez les femelles.</p> <p>Après 26 semaines et 1 an de traitement, on a sacrifié 2 animaux/sexe/groupe, à l'exception de 2 mâles (1 - témoin/ 1 - dose élevée) qui ont été maintenus sans traitement pour vérifier la réversibilité des effets.</p> <p>Aux doses de 5 et de 15 mg/kg/jour, on a constaté une rougeur cutanée légère ou modérée qui, sur le plan histopathologique, se présentait sous forme d'hypertrophie ou d'hyperplasie. Les effets cutanés observés à la dose de 50 mg/kg/jour étaient sévères et ont nécessité une diminution de la dose à 30 mg/kg/jour.</p> <p>Autres constatations cliniques : On a noté une légère diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules d'un chien après 26 semaines de traitement par 15 mg/kg/jour; cet effet s'était amélioré après 1 an et a rétrogradé durant la période de rétablissement.</p>

ESPÈCES	SOUCHES N ^{bre} / SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					<p>Une hausse du nombre de leucocytes a été observée chez deux chiens de chaque sexe [$1,38 - 2,20 \times 10^{10}$ L (traitement); $9,5 \times 10^9$ L (témoin)]. On a constaté à la semaine 13 une augmentation du nombre de granulocytes non segmentés immatures (secondaire à une otite externe grave). Une femelle a présenté une ankylose cervicale. Le poids de la prostate et celui des testicules étaient inférieurs d'environ 50 % chez les animaux sacrifiés au bout de 6 mois, mais cette diminution de poids était moins prononcée après 1 an. Presque tous les chiens traités ont présenté certaines anomalies hypertrophiques ou hyperplasiques reliées à la dose au niveau de l'épiderme et des glandes sébacées et cérumineuses. De plus, chez les chiens traités par des doses élevées, on a observé une inflammation suppurée récidivante chronique modérée ou grave du canal auditif externe. Un arrêt léger ou modéré de la spermatogenèse et l'apparition de cellules géantes multinucléées ont été observés au bout de 6 mois dans les testicules d'un mâle traité par des doses moyennes et de deux mâles traités par des doses élevées, mais la gravité de ces effets a diminué à la fin de l'étude.</p> <p>Toutes les constatations cliniques ont reculé durant la période de rétablissement.</p>

ESPÈCES	SOUCHES N ^{bre} / SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Rat	Wistar/ 20/sexe/dose	Orale (aliments de rats)	0 (témoin) 2 4 10	18 mois	<p>Chez les groupes traités par 2 et 4 mg/kg/jour : La tolérance clinique globale s'est révélée bonne. Les symptômes bénins observés dans ces groupes ont été jugés non liés au traitement, à l'exception de la formation de croûtes sur les paupières, plus fréquente chez les mâles du groupe recevant 4 mg/kg/jour.</p> <p>Chez les groupes traités par 10 mg/kg/jour : On a constaté une toxicité générale certaine à la dose de 10 mg/kg/jour et le traitement a été interrompu pendant les semaines 27 et 28 ainsi que pendant les semaines 54 et 55 en raison d'effets indésirables sévères. Après 3 ou 4 mois de traitement, 70 % (26/37) des rats ont présenté des signes cliniques révélateurs de fractures des os longs. À la fin de l'étude, la plupart des rats de groupe avaient de multiples fractures osseuses.</p> <p>À la fin de l'étude, la plupart des rats du groupe 10 mg/kg/jour avaient de multiples fractures osseuses. Chez 5 mâles et 5 femelles soumis à un examen radiologique, on a diagnostiqué une ostéoporose grave et de multiples fractures des extrémités, des omoplates et/ou de la colonne vertébrale. Aucune fracture osseuse n'a été observée chez les autres groupes posologiques. En plus des signes cliniques reliés aux fractures osseuses, on a noté la formation de croûtes sur les paupières et le nez des animaux recevant la dose élevée.</p> <p>Aucun changement hématologique important n'a été observé. Une diminution minime du nombre d'érythrocytes s'est manifestée après 4 semaines chez les mâles traités par 4 ou 10 mg/kg/jour; la diminution a été maximale aux semaines 13, 26 et 39 (10 % - 4 mg/kg/jour; 12 % - 10 mg/kg/jour).</p>

ESPÈCES	SOUCHES Nbre/ SEXE/ groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					<p>On a noté une diminution du nombre d'érythrocytes au bout de 13 semaines chez les femelles du groupe recevant la dose élevée; la réduction a été maximale (13 %) à la semaine 53. Dans le groupe recevant la dose moyenne, la diminution du nombre d'érythrocytes n'a été significative qu'à la semaine 39. On a décelé des diminutions correspondantes minimales de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que des hausses minimales ou légères du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine chez les mâles et les femelles traités par la dose élevée et chez les mâles recevant la dose moyenne. On a aussi noté une augmentation du nombre de réticulocytes chez les mâles et les femelles du groupe traité par la dose élevée. Ces valeurs excédaient parfois légèrement les limites physiologiques normales.</p> <p>On a constaté une faible augmentation du poids des reins, reliée à la dose, chez les mâles des groupes recevant 4 et 10 mg/kg/jour, mais elle n'était pas corrélée avec des manifestations histomorphologiques. On a jugé que la tendance à une légère augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate chez les animaux traités résultait de la faible hausse du nombre d'érythrocytes. Ce changement, le plus souvent minimal ou léger, s'observait surtout chez les animaux du groupe traité par la dose élevée.</p>

Cancérogénicité

ESPÈCES	SOUCHES	VOIE	DOSE mg/kg/jour	DURÉE	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
---------	---------	------	--------------------	-------	------------------------

Rats	Wistar (50/sexe/ groupe)	Orale	0 (témoin -1) 0,5 1 2 0 (témoin -2)	104 semaines	<p>Au total, 159 rats (83 mâles et 76 femelles) ont décédé ou ont été sacrifiés durant l'étude. Le nombre d'animaux sacrifiés prématurément était légèrement plus grand chez les mâles du groupe traité par la dose élevée en raison de symptômes cliniques liés au médicament. La plupart des animaux ont décédé ou ont été sacrifiés durant le dernier quart de l'étude. Les cas de mort spontanée ou les sacrifices étaient fréquemment reliés à des tumeurs de l'hypophyse.</p> <p>L'administration orale d'acitrétine à raison de 0,5 mg/kg/jour n'entraînait aucun effet indésirable relié au médicament. Dans le groupe recevant la dose moyenne, l'incrustation les mâles et les femelles. Cette manifestation s'observait habituellement vers la fin de l'étude. Dans le groupe recevant la dose élevée, l'incrustation des régions périoculaire ou nasale et les fractures des os longs étaient visibles à partir du sixième mois. À la fin de l'étude, la plupart des rats du groupe recevant la dose élevée présentaient ces symptômes. Chez les mâles, on a constaté une stagnation du gain pondéral entre les semaines 72 et 77.</p> <p>Des lésions non néoplasiques reliées au médicament ont été observées dans les os des animaux traités par la dose élevée. On a noté une ostéoporose légère ou modérée dans les fémurs de 6 mâles et de 2 femelles, ainsi que dans le sternum de 5 mâles et de 2 femelles. On a décelé des cals dans les fémurs de 20 mâles et de 20 femelles, dans le sternum de 6 mâles et de 6 femelles, dans les vertèbres d'un mâle et dans les os nettement modifiés des membres antérieurs de 13 mâles et de 11 femelles. On a observé une augmentation de l'érythroïèse dans la rate de 26 mâles et de 37 femelles du groupe recevant la dose élevée, mais seuls 7 mâles et 19 femelles du 1^{er} groupe témoin, ainsi que 12 mâles et 25 femelles du 2^e groupe témoin ont présenté cette anomalie. Celle-ci a été jugée secondaire aux traumatismes répétés des os et aux hémorragies qui s'ensuivaient plutôt qu'attribuée à un effet primaire de l'acitrétine.</p> <p>On a conclu que les lésions néoplasiques, observées principalement au niveau de la peau et des organes endocrines et reproducteurs, reflétaient l'éventail des manifestations spontanées couramment associées au vieillissement chez les rats de cette souche.</p>
-------------	--------------------------------	-------	---	--------------	--

Mutagénicité

Aucune preuve du pouvoir mutagène de l'acitrétine n'a été observée au cours des essais :

- Évaluation du pouvoir mutagène selon la méthode de Ames au moyen des souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *S. typhimurium* à des concentrations allant jusqu'à 30 µg/plaque avec et sans activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie, ou au moyen des souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *S. typhimurium* et de la souche WP2 uvr d'*E. coli* à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/plaque avec et sans activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Épreuve d'induction de mutations sur le locus HGPRT de la lignée cellulaire V-79, dérivée de cellules pulmonaires de hamsters chinois, à des concentrations maximales de 1 µg/mL sans activation métabolique et de 200 µg/mL avec activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Synthèse d'ADN non prévue dans des hépatocytes de rats à des concentrations allant jusqu'à 100 µg/mLg/mL et des fibroblastes humains à des concentrations allant jusqu'à 200 µg/mLg/mL.
- Induction d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains à des concentrations allant jusqu'à 200 µg/mL avec activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Évaluation du pouvoir mutagène par la méthode du micronoyau chez la souris lors de l'administration d'une dose orale unique de 3 mg/kg.

Reproduction et tératologie

Fécondité et performance reproductive générale chez le rat

On a évalué la fécondité et la performance reproductive de 36 rats de chacun des deux sexes traités par de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) à des doses orales de 0 (groupe témoin sous excipient seulement), 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour. L'administration du médicament aux mâles a débuté 70 jours avant l'accouplement et a été maintenue tout au long de la période d'accouplement. L'administration du médicament aux femelles a débuté 14 jours avant l'accouplement et a été maintenue tout au long des périodes d'accouplement, de gestation et de lactation (incluant le jour 22 de la lactation). Deux générations successives ont également été étudiées.

Aucun cas de mort ni aucun signe de toxicité reliés au médicament n'ont été observés chez les parents au cours de cette étude. La survie des ratons du groupe traité par la dose élevée (3,0 mg/kg/jour) était moindre (mortalité de 24,6 % comparativement à 8,8 % dans le groupe témoin) et certaines épreuves d'évaluation du développement physique et fonctionnel, comme la croissance des poils, l'ouverture des oreilles, le réflexe de sursaut (stimulus auditif), la contraction pupillaire et la mémoire de fixation, ont révélé des anomalies. Aucun effet relié au traitement n'a été noté sur l'accouplement de la génération F1, ni sur la survie et le développement pondéral des petits de la génération F2.

Aucun effet n'a été observé lors de l'administration des deux doses les plus faibles (0,3 et 1,0 mg/kg/jour).

Embryotoxicité et tératologie

Souris

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine chez 36 femelles à qui l'on a administré le médicament par voie orale (dans une préparation d'huile de colza) à raison de 0 (groupe témoin sous excipient seulement), 1, 3, et 10 mg/kg/jour du 7^e au 16^e jour de la gestation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale. Aucun signe d'effets indésirables n'a été relevé chez les mères dans l'un ou l'autre des groupes posologiques. Une hémorragie vaginale a été observée dans tous les groupes posologiques et quelques animaux sont morts. Chez trois souris qui ont survécu malgré une hémorragie vaginale, on a noté une résorption complète de tous les fœtus. On a constaté une hausse du taux de résorption dans le groupe recevant la dose élevée (25,8 % comparativement à 10,2 % dans le groupe témoin).

Des effets tératogènes, qui étaient fonction de la dose, ont été observés dans les groupes traités par les doses moyenne et élevée (3 et 10 mg/kg/jour). Ces effets comportaient des malformations squelettiques (dans la région cervicale, les arcs neuraux et les os longs) et des malformations des tissus mous (exencéphalie, fente palatine, agénésie rénale unilatérale et distension du bassin du rein).

Aucun effet ni embryotoxique, ni tératogène, ni indésirable n'a été observé sur le développement postnatal des souriceaux dans le groupe traité par la dose faible (1,0 mg/kg/jour).

Rats

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine chez 36 rates à qui l'on a administré des doses orales de 0 (groupe témoin sous excipient seulement), 7,5, 15 et 30 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée sous forme de préparation d'huile de colza du 7^e au 16^e jour de la gestation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale des rats.

Aucun effet toxique ni mort reliés au médicament n'ont été notés chez les mères; il n'y avait, non plus, aucun effet indésirable relié au médicament concernant le taux de résorption, la taille moyenne de la portée et le poids corporel moyen des fœtus vivants. On a constaté de graves malformations isolées (malformation du squelette de la tête et du tronc, exencéphalie et ectopie des intestins) chez deux fœtus du groupe recevant la dose faible (7,5 mg/kg/jour). Puisque ces anomalies étaient isolées et non liées à la dose, elles ont probablement été spontanées. On a jugé que les doses de 15 et de 30 mg/kg/jour étaient tératogènes. L'administration de 15 mg/kg/jour a entraîné des malformations de l'humérus; à celles-ci se sont ajoutées des malformations du radius, du cubitus et une fente palatine lors du traitement par 30 mg/kg/jour.

Aucun effet n'a été décelé durant l'évaluation postnatale des rats des groupes traités par les doses faibles et moyennes. La survie des rats du groupe ayant reçu 30 mg/kg/jour était moindre, mais on n'a pas observé d'effets indésirables chez les rats survivants. La dose d'acitrétine la plus élevée n'ayant entraîné aucun effet tératogène chez le rat était de 7,5 mg/kg/jour.

Lapins

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) chez des lapines (20 par groupe) à qui l'on a administré des doses orales de 0 (groupe témoin sous excipient seulement), 0,2, 0,6 et 2,0 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée du 7^e au 19^e jour de la gestation (accouplement = jour 1).

Le gain pondéral maternel n'a été perturbé dans aucun des groupes posologiques. La dose de 0,6 mg/kg/jour a entraîné une faible incidence de fentes palatines et d'anomalies cérébrales. La dose de 2,0 mg/kg/jour était tératogène (yeux ouverts, ectrodactylie, spina-bifida, ectopie des viscères abdominaux et atrophie apicale bilatérale des phalanges distales des membres antérieurs et postérieurs) et a entraîné un taux de résorption significatif sur le plan statistique (56 %). Le taux de survie des petits 24 heures après la naissance (80 %) était réduit de façon significative dans le groupe traité par la dose élevée.

Aucun effet ni embryotoxique ni tératogène, ni aucun effet sur le déroulement et l'issue de la gestation n'ont été notés dans le groupe recevant 0,2 mg/kg/jour.

Évaluation périnatale et postnatale chez le rat

Une évaluation périnatale et postnatale a été menée chez des rates (24 par groupe) à qui l'on a administré de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) par voie orale à raison de 0 (groupe témoin sous excipient seulement), 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée du 16^e jour de la gestation au 22^e jour de la lactation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale du développement physique et fonctionnel des ratons.

Aucun effet n'a été observé sur la mortalité maternelle, le gain pondéral maternel et la durée médiane de la gestation ou le taux de résorption. L'examen macroscopique et l'examen des viscères des ratons n'ont rien révélé d'anormal. Aucune altération de la capacité d'apprentissage et de la mémoire, ni aucune anomalie du développement fonctionnel des ratons n'ont été observées. Dans le groupe recevant 3,0 mg/kg/jour, la survie des ratons était d'environ 84 % comparativement à 94 % dans le groupe témoin. Un retard de l'éruption des incisives a été le seul effet physique observé chez les ratons du groupe traité par la dose élevée.

RÉFÉRENCES

1. Berbis P, Bun H, Al Mallah NR, Durand A, Rognin C, Geiger JM, *et al.* Residual plasma concentrations of acitretin (Ro 10-1670) and its metabolite (Ro 13-7652) after chronic administration. *Dermatologica* 1988;177(4):244-6.
2. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988;176:182-90.
3. Geiger JM, Ott F, Bollag W. Clinical evaluation of an aromatic retinoid, Ro 10-1670 in severe psoriasis. *Curr Ther Res* 1984 May;35(5):735-40.
4. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:655-62.
5. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, *et al.* Acitretin versus etretinate in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-69.
6. Kingston TP, Matt LH, Lowe NJ. Etretin therapy for severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123(1):55-8.
7. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, *et al.* A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1989;69(1):35-40.
8. Larsen FG, Jakobsen P, Larsen CG, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Pharmacokinetics of etretin and etretinate during long-term treatment of psoriasis patients. *Pharmacol Toxicol* 1988;62:159-65.
9. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo L. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987;117:333-41.
10. McNamara PJ, Jewel RC, Jensen BK, Brindley CJ. Food increases the bioavailability of acitretin. *J Clin Pharmacol* 1988;28:1051-5.
11. Paravicini U, Camenzind M, Gower M, Geiger JM, Saurat JH. Multiple dose pharmacokinetics of Ro 10-1670, the main metabolite of etretinate (Tigason[®]). Dans : Saurat JH, éditeur. *Retinoids: new trends in research and therapy. Procès-verbaux du Retinoid Symposium*; 1984; Genève. Basle: Karger, 1985:289-92.
12. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo L. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987;117:333-41.
13. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1988;68:300-5.
14. Monographie de produit. PrSORIATANE[®] (capsules d'acitrétine), 10 mg et 25 mg. Actavis Specialty Pharmaceuticals Co. (Importé et commercialisé par Tribute Pharmaceuticals Canada Inc.) N^o de la présentation 192166; Date de révision : 22 mars 2016.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

**Pr Taro-Acitrein
(acitrétine en gélules)
10 mg et 25 mg**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Taro-Acitrein s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Taro-Acitrein. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Taro-Acitrein (acitrétine) est utilisé dans le traitement :

- du psoriasis grave;
- d'autres troubles de la kératinisation chez les patients adultes qui n'ont pas répondu aux traitements standards.

Les effets de ce médicament :

Taro-Acitrein (acitrétine) est un rétinoïde. Par son mode d'action, il permet de rétablir un schéma de croissance cellulaire plus normal.

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

Taro-Acitrein peut causer de graves malformations congénitales chez le nouveau-né. Pour prendre ce médicament, une patiente doit utiliser une méthode efficace de contraception 4 semaines avant le début du traitement, durant le traitement et pendant au moins les 3 ans après la prise de la dernière dose de Taro-Acitrein.

Ne consommez pas d'alcool durant le traitement et pendant au moins les 2 mois après la prise de la dernière dose de Taro-Acitrein.

N'allaitez pas durant le traitement et pendant au moins 3 ans après la prise de la dernière dose de Taro-Acitrein.

Ne prenez pas Taro-Acitrein si :

- vous êtes allergique à l'acitrétine ou à d'autres rétinoïdes, à la vitamine A ou à ses métabolites, ou aux autres ingrédients contenus dans Taro-Acitrein;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vos taux sanguins de lipides sont constamment élevés;
- vous prenez des tétracyclines;
- vous prenez du méthotrexate;

- vous avez un taux élevé de vitamine A (hypervitaminose A).

Renseignements pour les patients (hommes et femmes) :

Taro-Acitrein peut causer de graves malformations congénitales chez le nouveau-né si le médicament est pris avant ou durant la grossesse et pendant au moins les 3 ans après avoir cessé la prise du médicament.

L'ingrédient médicinal est :

Acitrétine

Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) sont :

acide sorbique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et propylèneglycol.

Les formes posologiques sont :

Chaque capsule Taro-Acitrein contient 10 mg ou 25 mg d'acitrétine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez Taro-Acitrein et pendant au moins 3 ans après avoir cessé de prendre Taro-Acitrein (veuillez discuter de ce sujet avec votre médecin).

Vous devez discuter avec votre médecin de **contraception efficace** avant de commencer à prendre Taro-Acitrein et vous devez prendre des mesures contraceptives efficaces sans interruption comme suit :

- pendant au moins un mois avant de commencer à prendre Taro-Acitrein;
- aussi longtemps que vous prenez Taro-Acitrein; et
- pendant au moins 3 ans après avoir cessé de prendre Taro-Acitrein (veuillez discuter de ce sujet avec votre médecin);
- tout en gardant à l'esprit qu'aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent;
- il est recommandé soit que vous vous absteniez de relations sexuelles, soit que vous utilisiez simultanément deux méthodes efficaces de contraception (veuillez discuter de ce sujet avec votre médecin);
- Il est possible que les préparations de progestérone à très faible dose (comme Micronor 28) ne suffisent pas comme méthode contraceptive durant le traitement par Taro-Acitrein; leur utilisation n'est donc pas recommandée.

Ne prenez pas Taro-Acitreting que vous n'êtes pas certaine de ne pas être enceinte.

- Avant le début du traitement par Taro-Acitreting, vous devez vous prêter à 2 tests de grossesse dont les résultats doivent être négatifs. Le premier test (dont le résultat doit être négatif) est effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'est envisagé le traitement par Taro-Acitreting. Le second test – de confirmation – (dont le résultat doit aussi être négatif) doit être effectué tout au plus 3 jours avant que la première dose ne soit administrée.
- Vous devez attendre le deuxième ou le troisième jour de votre prochain cycle menstruel avant de commencer à prendre Taro-Acitreting.
- Pendant le traitement, vous devez vous prêter à un test de grossesse à intervalles de 28 jours. Un test de grossesse dont le résultat doit être négatif, réalisé dans un laboratoire agréé dans les 3 jours préalables tout au plus, est obligatoire avant que vous ne puissiez recevoir une autre ordonnance de Taro-Acitreting.
- Après avoir cessé le traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant **au moins les 3 ans** qui suivent la prise de votre dernière dose.

Chaque fois que vous débutez un nouveau cycle de traitement par Taro-Acitreting, quelle que soit la durée de la période intermédiaire, vous devez utiliser, sans interruption, une méthode efficace de contraception durant le traitement et pendant **au moins les 3 ans** qui suivent la fin de votre traitement par Taro-Acitreting.

Consultez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Taro-Acitreting ou après la fin de votre traitement. Vous devez discuter avec votre médecin du risque élevé de graves malformations congénitales pour votre enfant du fait que vous prenez ou avez pris Taro-Acitreting, et vous devriez aussi discuter avec lui des options qui s'offrent à vous dans ce cas.

N'allaites pas au sein pendant que vous prenez Taro-Acitreting ni pendant au moins 3 ans après avoir cessé de prendre ce médicament.

Les patients des deux sexes doivent éviter de consommer de l'alcool pendant qu'ils prennent Taro-Acitreting et pendant au moins 2 mois après avoir arrêté le traitement.

Les patients de deux sexes ne doivent pas donner de sang pendant qu'ils prennent Taro-Acitreting et pendant au moins 3 ans après avoir arrêté le traitement.

- des renseignements complets sur les risques liés à la prise de ce médicament;
- un dessin illustrant un nouveau-né difforme;
- une liste de critères à respecter avant de prendre le médicament;
- des renseignements détaillés sur les méthodes contraceptives;
- un « Schéma de prévention de la grossesse pour les femmes qui prennent Taro-Acitreting »;
- un formulaire de consentement éclairé à lire et à signer (s'adresse aux hommes et aux femmes).

Si on ne vous a pas présenté le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de Taro-Acitreting, visitez le site www.taro-acitreting.ca pour obtenir d'importants renseignements ou communiquez avec le service à la clientèle de Taro Canada au numéro (sans frais) 1-800-268-1975.

Avant de prendre Taro-Acitreting, consultez votre médecin dans les cas suivants :

- vous avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides;
- vous avez un taux élevé de sucre dans le sang;
- vous éprouvez des problèmes de foie ou de reins;
- vous éprouvez des changements ou sautes d'humeur;
- vous avez des problèmes de peau;
- vous souffrez de haute pression au niveau du cerveau (hypertension intracrânienne);
- si vous avez des troubles de la vue ou portez des verres de contact. Taro-Acitreting peut causer un assèchement des yeux, une sensibilité à la lumière ou d'autres problèmes oculaires.

Pendant le traitement par Taro-Acitreting, vous devriez éviter toute exposition prolongée à la lumière du soleil ou de lampes solaires. Porter des vêtements protecteurs, un chapeau ou un écran solaire avec un facteur de protection FPS de 30 ou plus.

L'utilisation de Taro-Acitreting n'est pas recommandée chez les enfants.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre Taro-Acitreting, assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin ou à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance, les vitamines et les produits de santé naturels. Plus particulièrement si vous prenez l'un des produits suivants :

- Vitamine A
- Méthotrexate
- Tétracycline, phénytoïne
- Glyburide, ou une sulfonylurée
- Millepertuis
- Alcool (car Taro-Acitreting peut transformer l'alcool en étrétinate, une substance chimique susceptible de causer des malformations congénitales qui séjourne longtemps dans l'organisme)

Votre consultation médicale devrait avoir comporté la présentation du « Programme de prévention de la grossesse » du fabricant de Taro-Acitreting, qui contient :

- Une préparation contraceptive à base uniquement de progestérone à très faible dose (Micronor 28)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre Taro-Acitrein exactement comme votre médecin vous l'a dit.

Dose habituelle :

Traitement du psoriasis grave : la dose initiale est de 25 mg une fois par jour; la dose quotidienne d'entretien est de 25 mg à 50 mg; la dose quotidienne maximum est de 75 mg.

Traitement des autres troubles de la kératinisation : 10 mg une fois par jour; dose quotidienne maximum de 50 mg.

Prendre Taro-Acitrein une fois par jour avec un aliment ou après un repas.

Surdose:

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou l'urgence du centre hospitalier le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli le même jour. Si vous ne vous en rendez compte que le lendemain, sautez la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Durant les premières semaines de traitement, peut-être avant que vous notiez une amélioration, vous pourrez présenter des réactions indésirables.

Les effets secondaires de Taro-Acitrein comprennent les suivants :

Très fréquents :

Sécheresse des yeux, en particulier si vous portez des verres de contact.

Sécheresse de la bouche, lèvres gercées, sécheresse nasale ou écoulement nasal.

Sécheresse de la peau, desquamation de la peau du bout des doigts et/ou de la paume des mains et de la plante des pieds, démangeaisons, éruption cutanée (rash), peau moite, ongles cassants.

Frissons, douleur articulaire, sensibilité accrue au toucher.

La plupart des patients perdent des cheveux ou présentent une texture anormale des cheveux, mais l'ampleur de ces réactions varie d'un patient à l'autre. On ne peut prédire dans quelle mesure vous perdrez vos cheveux ou si votre chevelure redeviendra normale après le traitement.

Fréquents :

Saignements de nez.

Problèmes d'oreilles tels que douleur, accumulation de cire (cérumen) ou bourdonnements d'oreilles.

Problèmes de la vue tels que vision brouillée, sensibilité à la lumière, douleur, trouble de la vision.

Inflammation le long du bord de la paupière (blépharite), inflammation ou infection de la membrane qui tapisse les paupières (conjonctivite).

Fatigue, douleur, soif.

Enflure des jambes, des pieds, des chevilles (œdème).

Saignement ou inflammation des gencives, ou inflammation de la muqueuse de la bouche.

Nausées ou douleur abdominale.

Infections, y compris la peau autour des ongles.

Diminution ou augmentation de l'appétit.

Maux de dos, douleur osseuse ou douleur musculaire.

Maux de tête, difficulté à dormir.

Problèmes de peau tels que sueur froide, transpiration excessive, sensibilité à la lumière du soleil, peau enflammée, ulcérée, grasse ou fissurée.

Peu fréquents :

Diminution de la vision de nuit ou d'autres troubles visuels, baisse de l'acuité auditive.

Il ne s'agit pas là de tous les effets indésirables possibles associés à l'utilisation de Taro-Acitrein. Pour en savoir plus à ce sujet, adressez-vous à votre médecin prescripteur ou à votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES :

Demandez un traitement d'urgence, si vous éprouvez l'un des symptômes suivants :

- Essoufflement, étourdissements, nausées, douleurs à la poitrine, faiblesse ou difficulté à parler, car ces symptômes peuvent être des signes d'une crise cardiaque ou d'un AVC.
- Enflure d'une jambe, d'un pied, d'une cheville ou d'un bras, car ces symptômes peuvent être des signes d'un caillot de sang.
- Dépression qui s'aggrave, pensées suicidaires ou pensées d'automutilation.

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES :

- Maux de tête, douleur abdominale, diarrhée, saignement rectal, nausées, vomissements, vision brouillée ou autres problèmes de la vue.
- Diminution de la vision de nuit.
- Sensation persistante de sécheresse oculaire.
- Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, symptômes pseudogrippaux.

Douleurs aux os ou aux articulations, ou difficulté à se mouvoir. Des modifications osseuses ont été décelées par radiographies chez des patients prenant Taro-Acitrein. On ne connaît pas actuellement l'ampleur des dommages que ces modifications peuvent causer.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur abdominale			✓
	Diarrhée			✓
	Maux de tête			✓
	Nausées			✓
	Vomissements			✓
	Peau fragile	✓		
	Chute des cheveux	✓		
	Inflammation des lèvres	✓		
	Démangeaisons	✓		
	Desquamation de la peau du bout des doigts	✓		
Peu fréquent	Desquamation de la peau sur tout le corps	✓	✓	
	Rougeur ou éruption cutanée (rash)			
	Peau moite			
Rare/Très rare	Vision brouillée			✓
	Étourdissements			✓
	Sensation persistante de sécheresse oculaire		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux et/ou symptômes pseudogrippaux et/ou urine foncée			✓
	Essoufflement		✓	
	Faiblesse		✓	✓
	Nausées			✓
	Étourdissements			✓
	Douleur à la poitrine			
	Difficulté à parler		✓	
	Enflure d'une jambe, d'une cheville, d'un pied ou d'un bras		✓	
			✓	
				✓
			✓	
			✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
	douleurs articulaires ou difficulté à se mouvoir			✓
	Saignement rectal			
	Sautes d'humeur/dépression			
	Idées suicidaires			
	Comportement agressif			
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques : Éruption cutanée (rash), urticaire, démangeaisons, enflure du visage des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			✓
	Hyperperméabilité capillaire : Enflure soudaine d'une partie ou de tout le corps, gain pondéral, fièvre, sensation de tête légère, sensation de faiblesse ou douleurs musculaires			✓
	Dermatite exfoliative : Rougeur, enflure, démangeaisons, douleurs ou desquamation de la peau. Elle commence par une lésion sur une surface limitée, puis s'étend sur de plus vastes zones du corps.			✓
	Madarose : Perte ou chute des cils et parfois des sourcils		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise Taro-Acitrein, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : Le 7 juillet 2017

CE RÉSUMÉ NE CONTIENT PAS TOUS LES RENSEIGNEMENTS CONNUS AU SUJET DE TARO-ACITRETIN. SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 et 25 C. Gardez les capsules Taro-Acitrein à l'abri du soleil, de la chaleur et de l'humidité. Conservez le produit dans son emballage d'origine. Il n'est pas nécessaire de conserver Taro-Acitrein au réfrigérateur. Ne pas utiliser Taro-Acitrein après la date d'expirations (EXP) indiquée sur l'emballage.

Gardez Taro-Acitrein et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.taro.ca

ou en communiquant avec le promoteur,
Taro Pharmaceuticals Inc., au : **1-800-268-1975**

On peut obtenir les renseignements importants concernant l'innocuité de Taro-Acitrein et le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de Taro-Acitrein à l'adresse suivante :

- En ligne : www.taro-acitrein.ca

Ce dépliant a été préparé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1