



## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>45</b>



Capsule d'alitrétinoïne  
10 mg et à 30 mg

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Capsule à 10 mg	DL- $\alpha$ -tocophérol, gélatine, Glycérine, triglycérides à chaîne moyenne, distéarate de glycéryle, monooléate de glycéryle, solution de sorbitol ne cristallisant pas, huile de soja, eau, oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir. L'encre d'impression blanche Opacode <sup>®</sup> S-1-7085 contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylène glycol et de la siméthicone.
Orale	Capsule à 30 mg	DL- $\alpha$ -tocophérol, gélatine, Glycérine, triglycérides à chaîne moyenne, distéarate de glycéryle, monooléate de glycéryle, sorbitol, huile de soja, eau, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune. L'encre d'impression blanche Opacode <sup>®</sup> S-1-7085 contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylène glycol et de la siméthicone.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

HANZEMA (alitrétinoïne) est indiqué chez l'adulte pour le traitement des formes sévères d'eczéma chronique des mains réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants.

HANZEMA ne doit être prescrit que par des médecins bien informés sur les exigences de l'utilisation et de la surveillance des rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque de tératogénicité chez les femmes aptes à procréer (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières, Femmes aptes à procréer).

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Au cours d'études cliniques, on n'a observé aucune différence entre les personnes âgées et les autres patients sur le plan de la réponse. Toutefois, les études cliniques sur alitrétinoïne ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer avec certitude s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes (voir MODE D'ACTION ET

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et Données pharmacocinétiques obtenues dans des populations particulières).

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

HANZEMA n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

### **HANZEMA (alitrétinoïne) est contre-indiqué durant la grossesse.**

Les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant qu'elles prennent HANZEMA et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. HANZEMA peut entraîner des malformations congénitales sévères chez les bébés dont la mère a pris ce médicament pendant la grossesse, indépendamment de la quantité de médicament prise et même si le traitement est de courte durée. Aucun fœtus exposé au médicament n'est à l'abri de telles malformations. Il n'existe aucun moyen efficace de déterminer si un fœtus exposé a subi des effets tératogènes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes aptes à procréer).

Si une grossesse survient pendant le traitement par HANZEMA ou moins d'un mois après l'arrêt du traitement, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament, si ce n'est déjà fait, et un médecin doit discuter avec la patiente pour savoir s'il est souhaitable de poursuivre la grossesse.

HANZEMA ne doit être prescrit que par des médecins bien informés sur l'utilisation des rétinoïdes à action générale et qui comprennent parfaitement les risques associés à ce type de traitement et les exigences en matière de surveillance (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

HANZEMA est contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention de la grossesse pour les femmes aptes à procréer).

HANZEMA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

HANZEMA est également contre-indiqué chez les patients :

- qui sont atteints d'insuffisance hépatique;
- qui sont atteints d'insuffisance rénale sévère;
- qui sont atteints d'hypercholestérolémie non maîtrisée;
- qui sont atteints d'hypertriglycéridémie non maîtrisée;
- qui sont atteints d'hypothyroïdie non maîtrisée;
- qui sont atteints d'hypervitaminose A;
- qui présentent une hypersensibilité à l'alitrétinoïne, à d'autres rétinoïdes ou à l'un des excipients, en particulier en cas d'allergie aux arachides ou au soja. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement;
- qui sont atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose;
- qui reçoivent un traitement concomitant par une tétracycline (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Prévention de la grossesse :** HANZEMA (alitrétinoïne) est un agent tératogène connu qui est contre-indiqué durant la grossesse (voir l'encadré CONTRE-INDICATIONS). Les médecins doivent prescrire HANZEMA aux femmes aptes à procréer **uniquement** si **TOUTES** les conditions décrites ci-après sous **Programme de prévention de la grossesse pour les femmes aptes à procréer** sont remplies.

En outre, lorsque les médecins prescrivent ce médicament à des femmes aptes à procréer, ils doivent avoir recours au Programme de prévention de la grossesse de HANZEMA, qui comprend des renseignements complets sur les risques potentiels associés à ce médicament, une liste de vérification des critères à respecter avant de prescrire ce médicament à des femmes aptes à procréer, des renseignements détaillés sur les méthodes contraceptives, un formulaire d'acceptation à lire et à signer par la patiente et des rappels mensuels pour les médecins concernant la grossesse, à utiliser à chaque visite d'une patiente pendant la durée du traitement.

**Troubles neurologiques :** Les rétinoïdes à action générale, y compris l'alitrétinoïne, ont été associés à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne. Dans certains de ces cas, les rétinoïdes étaient administrés en concomitance avec des tétracyclines (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne bénigne comprennent céphalées, nausées et vomissements, troubles visuels et oedème papillaire. Les patients qui présentent des signes d'hypertension intracrânienne bénigne doivent cesser immédiatement le traitement par l'alitrétinoïne (effet de classe).

En cas de reprise du traitement par HANZEMA, il faut également que la patiente adopte les mêmes mesures contraceptives efficaces sans interruption un mois avant le début du traitement, durant le traitement et pendant le mois suivant l'arrêt du médicament et respecte les mêmes exigences que lorsqu'elle a amorcé le traitement initial.

### Programme de prévention de la grossesse pour les femmes aptes à procréer

Ce produit médicamenteux est TÉRATOGENE.

HANZEMA est contre-indiqué chez la femme apte à procréer, sauf si celle-ci comprend le risque de tératogénicité et accepte de respecter toutes les conditions suivantes du Programme de prévention de la grossesse :

**Avant d’amorcer le traitement, la patiente doit :**

- lire le guide de la patiente;
- lire et signer le formulaire d’acceptation de la patiente.

**Un mois avant le début du traitement, durant le traitement et pendant le mois suivant l’arrêt du traitement, la patiente doit :**

- adopter deux méthodes contraceptives efficaces et complémentaires sans interruption, y compris une méthode de barrière (voir **Populations particulières, Femmes aptes à procréer, Contraception**);
- consulter un médecin rapidement si elle croit être enceinte;
- se soumettre à des tests de grossesse mensuels sous supervision médicale (voir **Populations particulières, Femmes aptes à procréer, Tests de grossesse**).

**Avant de prescrire HANZEMA, le médecin doit :**

- s’assurer que la patiente a utilisé deux méthodes contraceptives efficaces et complémentaires pendant au moins un mois avant l’instauration du traitement par HANZEMA (voir **Populations particulières, Femmes aptes à procréer, Contraception**);
- effectuer deux tests de grossesse distincts (voir **Populations particulières, Femmes aptes à procréer, Tests de grossesse**);
- conserver le formulaire d’acceptation de la patiente dûment signé.

**Durant le traitement par HANZEMA, le médecin doit :**

- rencontrer la patiente chaque mois pour vérifier l’observance de la contraception et effectuer un test de grossesse avant de prescrire HANZEMA de nouveau;
- signaler à DRL tous les cas de grossesse et leur issue, soit par télécopieur, au 1-855-681-1280, soit par courriel, à [druginfo@drreddys.com](mailto:druginfo@drreddys.com).

## **Populations particulières**

### **1. Femmes aptes à procréer :**

Si une grossesse survient pendant la prise de HANZEMA ou jusqu’à un mois après l’arrêt du traitement, le risque que le fœtus présente des anomalies importantes est extrêmement élevé. Aucun fœtus exposé au médicament n’est à l’abri de telles anomalies.

- **Tests de grossesse :** Les femmes aptes à procréer ne doivent pas prendre HANZEMA avant que la possibilité d’une grossesse soit écartée.

### **Un mois avant l’instauration du traitement :**

La patiente doit obtenir un résultat négatif à deux tests de grossesse d’une sensibilité minimale de 25 mUI/mL effectués à au moins trois semaines d’intervalle avant de commencer à prendre HANZEMA. Le premier test de grossesse sous supervision médicale doit être réalisé au cours des trois premiers jours du cycle menstruel; la date et le résultat du test doivent être consignés au dossier de la patiente. Lorsque le médecin a évalué que

HANZEMA convient à la patiente après un mois de recours à la contraception, un second test de grossesse (sérique ou urinaire) d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL doit être effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement par HANZEMA.

**Au début du traitement :**

À la suite d'un résultat négatif au second test de grossesse, le traitement par HANZEMA doit être instauré le deuxième ou le troisième jour des prochaines menstruations normales.

**Visites de suivi :**

Durant le traitement, toutes les femmes aptes à procréer qui reçoivent un traitement par HANZEMA sont tenues de passer des tests de grossesse chaque mois avant de se voir prescrire HANZEMA de nouveau.

**À la fin du traitement :**

Les patientes doivent se soumettre à un test de grossesse sous supervision médicale un mois après l'arrêt du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés au dossier des patientes.

L'objectif principal de ces tests de grossesse est de :

- surtout souligner à la patiente la nécessité de la prévention de la grossesse.
- En cas de grossesse accidentelle, le médecin doit immédiatement discuter avec la patiente des risques graves associés à une exposition du fœtus à alitrétinoïne et évaluer s'il est souhaitable de poursuivre la grossesse compte tenu de l'effet tératogène possible de alitrétinoïne (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie).
- **Contraception :** Les patientes doivent avoir recours à une contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement par HANZEMA, durant le traitement et pendant au moins un mois après l'arrêt du médicament. Deux méthodes contraceptives efficaces et complémentaires doivent être utilisées simultanément. Au moins une de ces méthodes doit être une méthode primaire, sauf si la patiente a subi une hystérectomie. Aucune méthode contraceptive n'étant infaillible, il est essentiel que les femmes aptes à procréer utilisent simultanément deux méthodes contraceptives efficaces et complémentaires. Les contraceptifs contenant un progestatif microdosé (minipilules) ne constituent pas une méthode contraceptive appropriée pendant le traitement par HANZEMA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Interactions médicament-médicament**).

Le recours à la contraception est obligatoire, sauf si un diagnostic médical d'infertilité permanente a été posé. Il faut recommander le recours à la contraception et le respect des lignes directrices énoncées ci-dessus même dans le cas des patientes qui disent n'avoir aucune activité sexuelle.



La contraception doit être poursuivie pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement par HANZEMA, même chez les patientes qui présentent une aménorrhée.

**Méthodes de contraception efficaces :**

<b>Méthodes primaires*</b>	<b>Méthodes secondaires*</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ligature des trompes</li><li>• Vasectomie du partenaire</li><li>• Dispositifs intra-utérins (DIU)</li><li>• Contraceptifs hormonaux (contraceptifs oraux combinés, timbre transdermique, produits injectables, anneau vaginal)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Condom pour homme avec ou sans spermicide</li><li>• Diaphragme avec spermicide</li><li>• Cape cervicale avec spermicide</li><li>• Éponge vaginale (contenant un spermicide)</li></ul>

\* Les contraceptifs ne contenant qu'un progestatif (minipilules) et les condoms pour femmes ne constituent pas des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement par HANZEMA .

Les patientes doivent être prévenues de ne pas prendre de millepertuis puisqu'il existe une possibilité d'interaction entre ce produit et les contraceptifs hormonaux. En effet, on a signalé des cas de saignements intermenstruels peu après le début de la prise de millepertuis chez des patientes prenant des contraceptifs oraux. Des cas de grossesse ont été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés qui prenaient également une forme quelconque de millepertuis.

**Grossesse :** La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par HANZEMA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Alitrétinoïne est un rétinoïde et donc un puissant agent tératogène. Les grossesses qui surviennent pendant le traitement par HANZEMA ou au cours du mois suivant l'arrêt du traitement sont associées à un risque de malformation fœtale et à un risque accru d'avortement spontané (voir **CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie**). Les malformations fœtales associées à l'exposition aux rétinoïdes comprennent les suivantes : anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformation/anomalies du cervelet, microcéphalie), dysmorphie faciale, fente palatine, anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, canaux auditifs externes atrophiés ou absents), anomalies oculaires (microphthalmie), anomalies cardiovasculaires (malformations conotruncales, comme tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, malformations septales), anomalie du thymus et anomalies des parathyroïdes.

Dans un tel cas, il faut interrompre le traitement par HANZEMA et bien informer la patiente au sujet du risque grave associé à l'exposition du fœtus au médicament. Si une grossesse survient durant cette période, le médecin doit discuter avec la patiente pour savoir s'il est souhaitable de poursuivre la grossesse.

- **Allaitement :** L'alitrétinoïne est très lipophile; par conséquent, alitrétinoïne est très susceptible de passer dans le lait maternel humain. En raison du risque potentiel pour l'enfant qui y serait exposé, HANZEMA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**On peut obtenir de la documentation sur le programme de prévention de la grossesse en s'adressant à Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc. par téléphone au numéro sans frais 1-855-845-1739 ou par le site Web [www.drreddys.com](http://www.drreddys.com).**

## **Restrictions en matière de prescription et de délivrance du médicament**

Il convient de limiter les ordonnances de HANZEMA destinées aux femmes aptes à procréer à 30 jours de traitement; une nouvelle ordonnance est ensuite nécessaire pour poursuivre le traitement. Idéalement, l'examen des résultats des tests de grossesse, la rédaction d'une ordonnance et la délivrance de HANZEMA doivent avoir lieu la même journée. HANZEMA doit être délivré dans les 7 jours suivant le test de grossesse qui a été effectué sous supervision médicale.

## **2. Patients de sexe masculin**

De petites quantités d'alitrétinoïne (supérieures aux taux endogènes) ont été décelées dans le sperme de certains volontaires en bonne santé recevant 40 mg d'alitrétinoïne. On ne s'attend pas à ce que le médicament s'accumule dans le sperme.

En supposant une absorption vaginale complète de telles quantités de médicament, l'effet sur les taux plasmatiques endogènes de la partenaire ou d'un fœtus serait négligeable et par conséquent, il semble n'y avoir aucun risque pour le fœtus si la partenaire est enceinte. D'après des données non cliniques, alitrétinoïne pourrait altérer la fertilité masculine.

## **Généralités**

Le médecin doit donner à tous les patients, tant les hommes que les femmes, les renseignements complets sur le risque de tératogénicité et les strictes mesures de prévention de la grossesse, tel qu'il est précisé dans le Programme de prévention de la grossesse.

HANZEMA ne doit pas être prescrit aux patients dont l'eczéma (dermatite) peut être adéquatement maîtrisé par des mesures classiques, y compris la protection cutanée, la suppression des allergènes et des irritants et le traitement par des corticostéroïdes topiques puissants.

Il convient de rappeler à tous les patients de ne jamais donner ce médicament à une autre personne, particulièrement s'il s'agit d'une femme, et de retourner toute capsule inutilisée à leur pharmacien à la fin du traitement.

Dons de sang : Durant le traitement par HANZEMA et pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement, les patients ne doivent pas donner de sang en raison du risque potentiel pour le fœtus si le receveur est une femme enceinte.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Le pouvoir carcinogène de l'alitrétinoïne a été évalué au cours d'études de deux ans menées chez la souris et le rat. Une toxicité propre aux rétinoïdes et liée à la dose a été observée à doses élevées, mais aucun pouvoir carcinogène n'a été mis en évidence (voir **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité**).

### **Système cardiovasculaire/métabolisme des lipides**

La prise de alitrétinoïne a été associée à une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides.

Certains facteurs favorisent l'apparition d'une hypertriglycéridémie, dont le diabète sucré, l'obésité, la surconsommation d'alcool et les antécédents familiaux.

On ne comprend pas très bien quelles sont les conséquences cardiovasculaires de l'hypertriglycéridémie, mais il est possible que celle-ci augmente le risque du patient. Par conséquent, une surveillance des taux sériques de cholestérol et de triglycérides (à jeun) s'impose.

Le traitement par HANZEMA doit être arrêté s'il est impossible de maintenir le taux de triglycérides à un niveau acceptable ou à l'apparition de symptômes de pancréatite. Une triglycéridémie supérieure à 800 mg/dL (9 mmol/L) est parfois associée à la survenue d'une pancréatite aiguë potentiellement mortelle.

Les patients présentant un risque élevé de manifestations cardiaques doivent être surveillés étroitement en raison des augmentations des taux de lipides.

Chez les patients traités par alitrétinoïne présentant des facteurs de risque de diabète, d'obésité, de maladie cardiovasculaire ou de trouble du métabolisme des lipides, il pourrait s'avérer nécessaire de vérifier plus fréquemment les valeurs lipidiques et/ou glycémiques sériques.

### **Système endocrinien/métabolisme**

Une modification des paramètres thyroïdiens a été observée chez des patients traités par HANZEMA, le plus souvent sous la forme d'une baisse réversible des taux de thyrostimuline (TSH) et de thyroxine libre (T<sub>4</sub>).

### **Appareil digestif**

Les rétinoïdes à action générale, y compris HANZEMA, ont été associés à une maladie intestinale inflammatoire, notamment une iléite régionale, chez des patients sans antécédents de troubles intestinaux. En présence d'une diarrhée sévère, il convient d'envisager un diagnostic de maladie intestinale inflammatoire. Les patients présentant une douleur abdominale, des saignements rectaux ou une diarrhée sévère doivent immédiatement cesser de prendre HANZEMA.

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Le traitement par des rétinoïdes à action générale, y compris HANZEMA, a été associé à des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques. En cas d'élévation cliniquement significative et persistante des taux de transaminases, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être envisagée.

Il y a eu quelques cas de pancréatite aiguë, potentiellement mortelles et parfois associées à une hausse des triglycérides sériques supérieurs à 800 mg/dL ou 9 mmol/L (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par conséquent, tout doit être mis en œuvre pour maîtriser une hausse importante des triglycérides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Cardiovasculaire/Métabolisme des lipides**). On doit cesser l'administration de HANZEMA en présence d'hypertriglycéridémie non maîtrisée ou de symptômes de pancréatite.

## **Système immunitaire**

Des réactions anaphylactiques aux rétinoïdes à action générale, y compris HANZEMA, ont rarement été signalées dans certains cas suivant une exposition topique antérieure aux rétinoïdes. Des réactions cutanées allergiques ont été signalées peu fréquemment. Des cas graves de vascularite allergique, souvent accompagnés de purpura (ecchymoses et taches) des extrémités et d'une atteinte extracutanée ont été signalés. Des réactions allergiques sévères exigent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

## **Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif**

Le traitement par d'autres rétinoïdes à action générale a été associé à des altérations osseuses, notamment soudure prématurée des cartilages épiphysaires, hyperostose et calcification des tendons et des ligaments.

Myalgie, arthralgie et élévation du taux sérique de créatine kinase ont été observées chez des patients traités par alitrétinoïne.

## **Troubles neurologiques**

Les rétinoïdes à action générale, y compris HANZEMA, ont été associés à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne. Dans certains de ces cas, les rétinoïdes étaient administrés en concomitance avec des tétracyclines (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne bénigne comprennent céphalées, nausées et vomissements, troubles visuels et œdème papillaire. Les patients qui présentent des signes d'hypertension intracrânienne bénigne doivent cesser immédiatement le traitement par HANZEMA.

## **Troubles ophtalmologiques**

Le traitement par alitrétinoïne a été associé à une sécheresse oculaire. Les symptômes disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être soulagée par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance aux lentilles cornéennes est possible, auquel cas le patient devra peut-être porter des lunettes pendant la durée du traitement.

Le traitement par rétinoïdes à action générale a été associé à des opacités cornéennes, des kératites et des conjonctivites. En raison de la survenue possible d'une kératite, les patients présentant une sécheresse des yeux doivent faire l'objet d'une surveillance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Essai clinique et effets post-commercialisation**).

Une baisse de la vision nocturne a été signalée chez des patients recevant alitrétinoïne ou d'autres rétinoïdes. Cet effet disparaît généralement après l'arrêt du traitement. On doit aviser les patients de cet effet potentiel et leur recommander la prudence lorsqu'ils conduisent une voiture ou font fonctionner des machines.

Les patients présentant des troubles visuels doivent être orientés vers un ophtalmologiste. L'abandon de l'alitrétinoïne pourrait s'avérer nécessaire.

### **Troubles psychiatriques**

Dépression, aggravation de la dépression, anxiété, tendances agressives, altérations de l'humeur, symptômes psychotiques et, très rarement, idées suicidaires, tentative de suicide et suicide ont été signalés chez des patients recevant des rétinoïdes à action générale, y compris alitrétinoïne. Les patients qui ont des antécédents de dépression et qui prennent HANZEMA doivent faire l'objet de soins particuliers. On doit observer ces patients afin de déceler tout signe de dépression et les orienter vers un spécialiste pour qu'ils reçoivent un traitement approprié le cas échéant. Par conséquent, avant l'instauration d' HANZEMA et à chaque visite durant le traitement, les patients doivent être interrogés concernant tout trouble psychiatrique, dépression ou trouble de l'humeur. Les patients doivent cesser de prendre HANZEMA s'ils présentent une dépression, des troubles de l'humeur, une psychose ou de l'agressivité. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que les symptômes se résorbent. Une sensibilisation de la famille ou des amis peut être utile pour déceler une détérioration de la santé mentale. Toutefois, l'arrêt du traitement par HANZEMA peut se révéler insuffisant pour soulager les symptômes. Une évaluation psychiatrique ou psychologique plus approfondie peut donc s'avérer nécessaire.

### **Peau**

Le traitement par les rétinoïdes potentialise les effets des rayons UV. Par conséquent, les patients doivent éviter toute exposition excessive aux rayons du soleil ainsi que toute utilisation non surveillée de lampes solaires. Ils devront au besoin utiliser un écran solaire ayant un facteur de protection (FPS) élevé d'au moins 15.

On doit conseiller aux patients d'utiliser une pommade ou une crème hydratante et un baume labial s'ils ont la peau ou les lèvres sèches.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

**Tests de grossesse :** La patiente doit obtenir un résultat négatif à deux tests de grossesse ( $\beta$ -hCG dans l'urine ou le sérum) d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL avant de commencer le traitement par HANZEMA. Le premier test de grossesse doit être effectué lors de l'évaluation initiale, lorsque le médecin vérifie si HANZEMA convient à la patiente. La patiente doit ensuite obtenir un résultat négatif à un second test de grossesse d'une sensibilité minimale de

25 mUI/mL effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente **doit attendre le deuxième ou le troisième jour de ses prochaines menstruations normales avant de commencer à prendre HANZEMA.**

Durant le traitement par HANZEMA, **il faut effectuer des tests de grossesse tous les mois**, ainsi qu'un mois après l'arrêt du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés au dossier des patientes.

Les épreuves suivantes doivent être effectuées avant le début du traitement par HANZEMA, après un mois de traitement, puis selon la pertinence clinique :

- Un dosage des taux sériques des lipides (à jeun) doit être effectué avant d'administrer HANZEMA, puis à intervalles donnés (un mois après le début du traitement) jusqu'à ce que la réponse lipidique à HANZEMA soit établie (ceci prend généralement moins de quatre semaines) et, également, à la fin du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Généralités; Système cardiovasculaire/métabolisme des lipides**).
- La glycémie doit être mesurée périodiquement en présence d'un diabète connu ou soupçonné.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans le cadre d'études à l'insu réalisées chez 1 382 patients atteints d'eczéma chronique des mains, 1 101 patients ont reçu alitrétinoïne et 281 ont reçu un placebo. Parmi ceux ayant reçu de alitrétinoïne, 426 patients ont reçu une dose de 30 mg par jour (pendant  $\geq$  24 semaines pour 182 d'entre eux) et 514 ont reçu une dose de HANZEMA de 10 mg par jour (pendant  $\geq$  24 semaines pour 240 d'entre eux). Les effets indésirables le plus fréquemment observés au cours du traitement par alitrétinoïne sont les céphalées (30 mg : 21,6 %; 10 mg : 11,3 %); les bouffées vasomotrices (30 mg : 5,9 %; 10 mg : 1,6 %); l'érythème (30 mg : 7,3 %, 10 mg : 1,6 %) et les lèvres sèches (30 mg : 5,6 %, 10 mg : 3,7%).

Au cours de l'étude BAP 000089, les pourcentages de patients qui ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables ont été les suivants : 9,3 % (30 mg); 5,3 % (10 mg) et 5,4 % (placebo). L'arrêt du traitement était le plus souvent attribuable aux céphalées (4,1 % (30 mg), 1,4 % (10 mg) et 0,5 % (placebo). Les céphalées étaient passagères et se manifestaient généralement au cours des 10 premiers jours de traitement. Ces effets indésirables réversibles sont liés à la dose et peuvent donc être atténués par une réduction de la dose.

## **Effets indésirables du médicament observés lors 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

**Tableau 1 : Résumé des effets indésirables survenus pendant le traitement par classe de système d'organes et par terme privilégié signalés par  $\geq 1\%$  des patients dans tout groupe de traitement : population de patients des études à l'insu (études BAP00003, BAP00089 et BAP00200)**

	alitrét		
	inoïne 30 mg	10 mg	Placebo
Nombre de patients dans la population évaluée pour l'innocuité	426 (100,0 %)	514 (100,0 %)	281 (100,0 %)
<b>TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ</b>			
ECZÉMA	15 (3,5 %)	18 (3,5 %)	11 (3,9 %)
ÉRYTHÈME	31 (7,3 %)	8 (1,6 %)	4 (1,4 %)
SÈCHERESSE DE LA PEAU*	12 (2,8 %)	14 (2,7 %)	3 (1,1 %)
DERMATITE	7 (1,6 %)	7 (1,4 %)	5 (1,8 %)
PRURIT	6 (1,4 %)	5 (1,0 %)	5 (1,8 %)
ÉRUPTION CUTANÉE	4 (0,9 %)	6 (1,2 %)	4 (1,4 %)
ALOPÉCIE*	7 (1,6 %)	0	0
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>			
CEPHALEES*	92 (21,6 %)	58 (11,3 %)	22 (7,8 %)
ETOURDISSEMENTS	3 (0,7 %)	9 (1,8 %)	3 (1,1 %)
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>			
NASOPHARYNGITE	26 (6,1 %)	26 (5,1 %)	14 (5,0 %)
GRIPPE	6 (1,4 %)	11 (2,1 %)	4 (1,4 %)
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES			
SUPÉRIEURES	9 (2,1 %)	5 (1,0 %)	5 (1,8 %)
PHARYNGITE	6 (1,4 %)	5 (1,0 %)	1 (0,4 %)
HERPÈS SIMPLEX	5 (1,2 %)	1 (0,2 %)	3 (1,1 %)
RHINITE	3 (0,7 %)	2 (0,4 %)	4 (1,4 %)
FOLLICULITE	0	2 (0,4 %)	3 (1,1 %)
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>			
SÈCHERESSE DES LÈVRES*	24 (5,6 %)	19 (3,7 %)	9 (3,2 %)
SÈCHERESSE DE LA BOUCHE*	12 (2,8 %)	13 (2,5 %)	3 (1,1 %)
NAUSEES	14 (3,3 %)	12 (2,3 %)	5 (1,8 %)
CHEILITE	7 (1,6 %)	6 (1,2 %)	1 (0,4 %)
DIARRHÉE	4 (0,9 %)	7 (1,4 %)	4 (1,4 %)
DOULEUR ABDOMINALE HAUTE	5 (1,2 %)	4 (0,8 %)	1 (0,4 %)
VOMISSEMENTS	5 (1,2 %)	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)
DYSPEPSIE	6 (1,4 %)	2 (0,4 %)	0
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF</b>			
DORSALGIE	6 (1,4 %)	11 (2,1 %)	3 (1,1 %)
ARTHRALGIE	8 (1,9 %)	5 (1,0 %)	3 (1,1 %)
MYALGIE	5 (1,2 %)	4 (0,8 %)	3 (1,1 %)
DOULEUR AUX MEMBRES	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	4 (1,4 %)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX OU RÉACTION AU POINT D'ADMINISTRATION</b>			
FATIGUE	9 (2,1 %)	10 (1,9 %)	5 (1,8 %)
<b>TROUBLES OCULAIRES</b>			
CONJONCTIVITE*	8 (1,9 %)	6 (1,2 %)	3 (1,1 %)
SÈCHERESSE OCULAIRE*	11 (2,6 %)	9 (1,8 %)	1 (0,4 %)
SENSATION OCULAIRE ANORMALE	5 (1,2 %)	1 (0,2 %)	0
<b>ANALYSES</b>			
HAUSSE DU TAUX SANGUIN DE CRÉATINE KINASE	13 (3,1 %)	8 (1,6 %)	4 (1,4 %)
HAUSSE DU TAUX SANGUIN DE TRIGLYCÉRIDES	12 (2,8 %)	3 (0,6 %)	0
GAIN DE POIDS	5 (1,2 %)	4 (0,8 %)	2 (0,7 %)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>			
BOUFFEES VASOMOTRICES	25 (5,9 %)	8 (1,6 %)	3 (1,1 %)
HYPERTENSION	7 (1,6 %)	6 (1,2 %)	1 (0,4 %)
BOUFFEES DE CHALEUR	5 (1,2 %)	2 (0,4 %)	1 (0,4 %)
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>			
DEPRESSION*	11 (2,6 %)	9 (1,8 %)	5 (1,8 %)
INSOMNIE	3 (0,7 %)	5 (1,0 %)	3 (1,1 %)
TROUBLES DU SOMMEIL	3 (0,7 %)	1 (0,2 %)	3 (1,1 %)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>			
DOULEUR PHARYNGOLARYNGÉE	5 (1,2 %)	5 (1,0 %)	3 (1,1 %)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>			
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE	5 (1,2 %)	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)



---

\* Des termes similaires du dictionnaire MedDRA ont été regroupés dans ce calcul.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, lesquelles étaient manifestement liées à la dose. L'érythème et la sécheresse des lèvres étaient également plus fréquents avec alitrétinoïne à 30 mg qu'avec alitrétinoïne à 10 mg. Les autres effets indésirables dont la fréquence était plus élevée dans le groupe sous alitrétinoïne à 30 mg comprenaient la sécheresse de la peau, la conjonctivite, l'hypercholestérolémie et les bouffées vasomotrices. D'autres effets indésirables courants dont l'intensité ne semblait pas liée à la dose comprenaient la nasopharyngite et l'eczéma. Tous les autres effets indésirables survenus pendant le traitement étaient de même fréquence dans les deux groupes sous alitrétinoïne et dans le groupe placebo.

Des effets psychiatriques, en particulier la dépression, des altérations de l'humeur et des idées suicidaires, ont été associés aux rétinoïdes, y compris alitrétinoïne. Dans le cadre d'études cliniques portant sur alitrétinoïne, on a surveillé l'apparition de dépression chez les patients à l'aide du score CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). Le traitement par alitrétinoïne n'a été associé à aucun changement du score CES-D.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés lors des essais cliniques portant sur alitrétinoïne, mais ont été observés lors du traitement par d'autres rétinoïdes : diabète sucré, daltonisme (altérations de la vision des couleurs) et intolérance aux lentilles cornéennes.

Le traitement par des rétinoïdes à action générale a été associé à des altérations de la minéralisation osseuse et à des calcifications extra-osseuses. Dans le cadre d'études cliniques portant sur alitrétinoïne, de nombreux patients atteints d'eczéma chronique des mains présentaient déjà des manifestations dégénératives touchant la colonne vertébrale ainsi que des calcifications ligamenteuses avant de commencer le traitement (au départ). Chez un petit nombre de patients, on a observé une légère aggravation de ces troubles au cours du traitement. Ces observations concordaient avec les modifications dégénératives liées à l'âge. L'évaluation de la densité osseuse (examen DEXA) n'a pas montré d'effet lié à la dose sur la minéralisation osseuse.

En laboratoire, les variations les plus courantes étaient les suivantes : hausse du taux de triglycérides (30 mg : 35,4 %; 10 mg : 17,0 %), hausse du taux de cholestérol (30 mg : 27,8 %; 10 mg : 16,7 %), baisse du taux de thyrostimuline (TSH) (30 mg : 8,4 %, 10 mg : 6,0 %) et baisse du taux de T<sub>4</sub> libre (30 mg : 10,5 %; 10 mg : 2,9 %).

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

**Troubles du système nerveux :** hypertension intracrânienne bénigne

**Troubles oculaires :** vision floue, cataractes

**Troubles vasculaires :** vascularite

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** épistaxis

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit, éruption cutanée, exfoliation cutanée, eczéma craquelé

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** exostose, (hyperostose), spondylarthrite ankylosante

### Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les variations individuelles les plus fréquentes et les plus pertinentes des constantes biologiques observées ont été notamment une hausse des taux de cholestérol et de triglycérides à jeun, accompagnés de variations correspondantes des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de lipoprotéines de basse densité (LDL), et une diminution des taux de thyroxine et de TSH, principalement dans le groupe recevant la dose de 30 mg. Les autres variations fréquemment signalées ont été une baisse du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, plus particulièrement dans le groupe recevant la dose de 30 mg. L'élévation du taux de créatinine-kinase a été fréquemment observée dans les deux groupes recevant alitrétinoïne. Une baisse des monocytes a été plus fréquemment observée dans les groupes de traitement actif par rapport au placebo (30 mg, 10 mg, placebo : 22,1 %, 16,3 % et 8 %, respectivement. Voir le tableau 2).

**Tableau 2 : Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

	30 mg	10 mg	Placebo
N <sup>bre</sup> de patients dans la population évaluée pour l'innocuité	410	418	203
> 10 % des patients en dehors des limites de l'intervalle de référence indiqué	Taux élevé de LDL	Taux élevé de LDL	
5-10 % des patients en dehors des limites de l'intervalle de référence indiqué	Taux élevé de cholestérol total Taux élevé de triglycérides Faible taux de HDL		
1-5 % des patients en dehors des limites de l'intervalle de référence indiqué	Faible taux de fer, capacité totale de fixation du fer élevée; faible nombre absolu de neutrophiles; taux élevé d'éosinophiles; taux élevé de créatinine-kinase; taux élevé de lipoprotéines de basse densité; faible taux de thyroestimuline	Faible numération réticulocytaire; taux élevé d'éosinophiles Taux élevé de créatinine-kinase Faible taux de HDL Faible taux de TSH	Taux élevé de leucocytes, nombre absolu de lymphocytes élevé; faible nombre absolu de neutrophiles; taux élevé d'éosinophiles; taux élevé de créatinine-kinase; Taux élevé de cholestérol total Faible taux de HDL Taux élevé de LDL Faible taux de thyroestimuline

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Outre les effets indésirables mentionnés ci-dessus, certains effets indésirables ont été signalés après la commercialisation du produit :

**Troubles hématologiques et lymphatiques** : nombre de plaquettes très élevé (thrombocytose)

**Troubles auriculaires et labyrinthiques** : acouphène

**Troubles oculaires** : baisse de la vision nocturne (cécité nocturne), irritation oculaire

**Troubles digestifs** : maladie inflammatoire intestinale

**Troubles généraux et anomalies au point d'injection** : œdème périphérique

**Troubles hépatobiliaires** : hausse des transaminases

**Troubles du système immunitaires** : réactions anaphylactiques, hypersensibilité

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : anomalies des ongles, réaction de photosensibilité, texture anormale des cheveux (cheveux qui frisent, principalement)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'alitrétinoïne est métabolisée par les isoenzymes 2C9, 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 et subit un processus d'isomérisation.

### **Interactions médicament-médicament**

*Emploi concomitant de médicaments pouvant altérer la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne*

**Tableau 3 Influence des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne et tout changement conséquent en matière de recommandations posologiques de l'alitrétinoïne**

Médicament concomitant	Effet du médicament concomitant sur la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne	Recommandation
Kétoconazole à 200 mg	L'administration de kétoconazole a augmenté la C <sub>max</sub> de l'alitrétinoïne d'environ 50 % et la 4-oxo-alitrétinoïne d'environ 13 %; des hausses similaires ont été observées pour l'ASC	Une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée lorsque l'alitrétinoïne est administrée en association avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Simvastatine, cyclosporine A	Aucun changement pertinent sur le plan clinique dans la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne n'a été observé	On ne s'attend pas à ce que l'administration concomitante de simvastatine, de cyclosporine A ou de tout autre médicament inhibant la glycoprotéine P, la protéine de résistance du cancer du sein, ou le polypeptide de transport d'anions organiques entraînent des changements pertinents sur le plan clinique dans l'exposition générale de l'alitrétinoïne.
Inhibiteurs puissants des CYP2C9 ou CYP2C8	Interaction <i>in vitro</i>	Une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée lorsque l'alitrétinoïne est administrée avec des inhibiteurs puissants de la CYP2C9 (par ex., diosmine, fluconazole, miconazole, oxandrolone) ou des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (par ex., gemfibrozil).

*Effet de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants*

**Tableau 4 Influence de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants et tout changement conséquent dans les recommandations posologiques des médicaments concomitants**

Médicament concomitant	Effet de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique du médicament concomitant	Conclusion/Recommandation
Kétoconazole et cyclosporine A	L'alitrétinoïne n'affecte pas l'exposition du kétoconazole ou de la cyclosporine A	L'alitrétinoïne est peu susceptible d'influer sur l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4, y compris ceux qui sont sensibles aux substrats du CYP3A4
Simvastatine et acide simvastatine	De petites réductions irrégulières (< 25 %) dans l'exposition à la simvastatine et à l'acide simvastatine ont été observées lorsqu'elles ont été administrées en association avec l'alitrétinoïne	L'alitrétinoïne est peu susceptible d'inhiber le CYP3A4 et la protéine de résistance du cancer du sein
Substrat du CYP 2C8	Un modèle fondé sur des données <i>in vitro</i> a laissé prévoir que l'alitrétinoïne peut augmenter l'exposition des substrats du CYP2C8, avec une hausse de 40 % dans l'ASC de la cêrivastatine (un substrat de référence sensible), concordant à une faible inhibition par l'alitrétinoïne	L'alitrétinoïne peut augmenter l'exposition aux substrats du CYP2C8; par conséquent l'administration concomitante de l'amiodarone (un substrat du CYP2C8 avec une longue demi-vie et un indice thérapeutique étroit) n'est pas recommandée. La prudence est de rigueur si l'alitrétinoïne est administrée en association avec d'autres médicaments étant des substrats du CYP2C8 (par ex., paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide). La surveillance des effets indésirables liés au médicament concomitant doit être envisagée.
Substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, glycoprotéine P (P-gp), polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), polypeptide transporteur d'anions organiques 1B3 (OATP1B3), transporteur d'anions organiques 1 (OAT1), transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et transporteur d'anions organiques 2 (OCT2)	Des modèles fondés sur des données <i>in vitro</i> ont laissé prévoir que l'administration d'alitrétinoïne n'influe pas sur l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats de ces enzymes	L'administration d'alitrétinoïne est peu susceptible d'influer sur l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2

Les contraceptifs contenant un progestatif microdosé (minipilules) ne constituent pas une méthode contraceptive appropriée pendant le traitement par HANZEMA.

Un risque accru de toxicité hépatique peut être observé si des rétinoïdes sont administrés en concomitance avec du méthotrexate.

### ***Interactions liées à la contraception hormonale***

Comme la contraception efficace est essentielle chez les femmes en âge de procréer recevant de l'alitrétinoïne; des médicaments connus comme étant des inducteurs puissants du métabolisme (par ex., le millepertuis, certains antiépileptiques et inhibiteurs de la protéase) ne doivent pas être administrés avec l'alitrétinoïne chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux puisque l'efficacité contraceptive peut être réduite. Les prescripteurs sont priés de consulter les renseignements thérapeutiques de tout médicament y compris les médicaments vendus sans ordonnance ou les produits naturels administrés en association avec des contraceptifs hormonaux.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lors de l'administration concomitante de l'alitrétinoïne et du contraceptif oral combiné de norgestimate et d'éthinylestradiol.

### ***Interactions pharmacodynamiques***

Les patients ne doivent pas prendre de vitamine A ou d'autres rétinoïdes comme traitement concomitant, en raison du risque d'hypervitaminose A.

On a signalé des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) associés à la prise concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines. Par conséquent, il faut éviter un traitement concomitant par des tétracyclines (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Mises en garde et précautions importantes**).

### **Interactions médicament-aliment**

Une étude de pharmacologie clinique menée sur une première préparation d'alitrétinoïne démontre que la prise d'alitrétinoïne avec un repas à forte teneur en matières grasses augmente considérablement l'exposition générale au médicament. Toutes les études cliniques suivantes ont alors été réalisées sur l'administration de diverses préparations du médicament avec un repas. HANZEMA doit donc être administré avec un repas principal une fois par jour, de préférence au même moment de la journée pour maximiser l'exposition (voir **Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique**).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de HANZEMA est de 10 ou 30 mg une fois par jour, de préférence au même moment chaque jour avec un repas principal. La dose de départ quotidienne recommandée est de 30 mg une fois par jour. Une réduction de la dose quotidienne à 10 mg une fois par jour peut être envisagée chez les patients présentant des effets secondaires inacceptables.

Les patients présentant un risque élevé de manifestations cardiaques doivent être surveillés étroitement en raison de l'augmentation des taux de lipides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire/métabolisme des lipides**).

Les résultats d'études portant sur les doses quotidiennes de 10 et 30 mg ont montré que ces deux doses permettent une résolution des symptômes de la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose quotidienne de 10 mg a été associée à moins d'effets indésirables (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

Un traitement par HANZEMA peut être administré pour une durée de 12 à 24 semaines, selon la réponse au traitement. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients qui présentent une normalisation ou une quasi-normalisation de la peau des mains avant 24 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients présentant toujours une forme sévère de la maladie après les 12 premières semaines de traitement continu. En cas de rechute, les patients peuvent tirer des bienfaits de cycles supplémentaires de traitement par HANZEMA.

### Pédiatrie

HANZEMA n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

### Oubli d'une dose

Si le patient a oublié une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, puis continuer de suivre le schéma posologique habituel. Il ne convient pas de prendre deux doses de HANZEMA le même jour.

### Administration

La capsule doit être prise une fois par jour, de préférence au même moment de la journée avec un repas principal.

## SURDOSAGE

**En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

L'alitrétinoïne, un dérivé de la vitamine A, a été administrée dans le cadre d'études cliniques oncologiques à des doses plus de 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'eczéma chronique des mains. La toxicité observée correspondait à celle de la vitamine A et comprenait céphalées sévères, diarrhée, rougeurs faciales et hypertriglycéridémie.

Les précautions suivantes doivent être prises chez les femmes aptes à procréer qui ont pris une dose excessive de HANZEMA.

1. Un test de grossesse doit être effectué après la prise d'une dose excessive.
2. Un second test de grossesse doit être effectué un cycle menstruel complet ou un mois suivant la prise d'une dose excessive.
3. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée au moins un cycle menstruel complet suivant la prise d'une dose excessive. Les patientes dont les résultats du premier ou du second test de grossesse effectué est positif doivent être tenues informées du risque grave associé à l'exposition du fœtus à alitrétinoïne, et le médecin doit discuter avec les patientes pour savoir s'il est souhaitable de poursuivre la grossesse. (Voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes aptes à procréer, et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie.**)

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'action pharmacologique des rétinoïdes peut être expliquée par leurs effets sur la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose, l'angiogenèse, la kératinisation, la sécrétion de sébum et l'immunomodulation. À la différence des autres rétinoïdes, qui sont des agonistes spécifiques soit des récepteurs RAR, soit des récepteurs RXR, l'alitrétinoïne se lie aux membres des deux familles de récepteurs. Le mode d'action de l'alitrétinoïne chez les patients atteints de dermatite chronique des mains est inconnu. L'alitrétinoïne a démontré des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires pertinents en cas d'inflammation cutanée. L'alitrétinoïne supprime la production de chimiokines contribuant au recrutement des leucocytes aux sièges d'inflammation cutanée, réduit l'expansion des lymphocytes T et des cellules présentatrices des antigènes et inhibe l'effet sur la différenciation cellulaire. Les ligands de CXCR3 et les chimiokines CCL20, exprimés dans les cas de lésions cutanées eczémateuses, subissent une régulation négative par l'alitrétinoïne dans les kératinocytes et les cellules dermiques endothéliales stimulés par les cytokines. De plus, l'alitrétinoïne inhibe la prolifération des leucocytes stimulés par les cytokines et des cellules présentatrices de l'antigène.

Chez l'humain, on a observé que l'alitrétinoïne ne produisait qu'un léger effet sur la sécrétion de sébum.



## Pharmacocinétique

### Absorption

L'alitrétinoïne est un composé à faible solubilité, faible perméabilité et faible biodisponibilité variable. L'alitrétinoïne n'est pas uniformément absorbée à partir du tube digestif à l'état de jeûne. L'exposition générale est considérablement accrue lorsque le médicament est pris avec un repas principal.

Des données *in vitro* tirées d'un système digestif laissent supposer que la quantité d'alitrétinoïne disponible pour l'absorption diffère selon l'apport en matières grasses (lorsqu'il est administré avec un repas renfermant environ 25 % de matières grasses, la quantité disponible pour l'absorption est inférieure à celle administrée avec un repas d'environ 40 ou 60 % de matières grasses). L'alitrétinoïne doit donc être administrée avec un repas principal une fois par jour, de préférence au même moment de la journée pour maximiser l'exposition.

Après l'administration de l'alitrétinoïne à 30 mg une fois par jour avec un repas principal, le  $T_{max}$  médian est de 4 heures, la  $C_{max}$  moyenne de 177 ng/mL et l' $ASC_{(0-\tau)}$  moyenne de 405 ng\*h/mL. On a observé une variabilité modérée à grande intra- et inter-sujets pour l' $ASC_{(0-\infty)}$  et la  $C_{max}$  de l'alitrétinoïne après une dose unique et répétée.

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) et l'exposition (ASC) de l'alitrétinoïne augmentent avec la hausse des doses uniques se situant entre 5 à 150 mg. Les valeurs de l'ASC de l'alitrétinoïne augmentent proportionnellement à la dose pour les doses quotidiennes de 10 à 30 mg. La  $C_{max}$  de l'alitrétinoïne peut augmenter moins que proportionnellement en fonction de la dose.

### Distribution

L'alitrétinoïne se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 99,1 %. Le volume de distribution de l'alitrétinoïne est évalué comme étant supérieur au volume extracellulaire soit (> 14 L), mais inférieur à celui de la masse hydrique totale.

### Métabolisme

L'alitrétinoïne est métabolisée par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C8 et CYP3A4 pour se former en 4-oxo-alitrétinoïne. Les deux composés subissent une isomérisation en trétinoïne (ou isotrétinoïne) et leurs métabolites 4-oxo. Après l'administration orale de l'alitrétinoïne, la 4-oxo-alitrétinoïne est le principal métabolite actif circulant observé avec une ASC correspondant à plus de 70 % de l'ASC de la molécule mère. Les isomères de l'alitrétinoïne (trétinoïne, isotrétinoïne) et la 4-oxo-alitrétinoïne (4-oxo-trétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) ne représentent qu'au plus 12 % d'exposition de la molécule mère. La 4-oxo-alitrétinoïne est ensuite glucuronidée et éliminée dans l'urine.

Il n'y a pas de modification cohérente en fonction du temps (que ce soit une induction ou une accumulation) dans la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne ou ses métabolites mesurés.

L'alitrétinoïne est un rétinoïde endogène. Les concentrations d'alitrétinoïne reviennent aux valeurs endogènes dans les 2 ou 3 jours suivant l'arrêt du traitement.

### **Excrétion**

L'excrétion d'une dose d'alitrétinoïne radiomarquée a été complète et environ 94 % de la dose a été récupérée en l'espace de 14 jours. La substance radiomarquée a été principalement excrétée dans l'urine sous forme de métabolites (63 %, dont < 1 % comme molécule mère non modifiée) et à une plus petite fraction (environ 30 % dont < 1 % comme molécule mère non modifiée) dans les fèces. Le composé principalement excrété est le glucuronide de la 4-oxo-alitrétinoïne, correspondant à 6,5 % de la dose retrouvée dans l'urine.

La demi-vie d'élimination de l'alitrétinoïne varie en moyenne de 9 heures pour l'alitrétinoïne et 10 heures pour la 4-oxo-alitrétinoïne.

### **Interactions médicamenteuses**

#### ***Effet de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants***

Un modèle fondé sur des données *in vitro* a laissé prévoir que l'alitrétinoïne peut augmenter l'exposition des substrats du CYP2C8, avec une hausse de 40 % dans l'ASC de la cézivastatine (un substrat de référence sensible), concordant avec une faible inhibition par l'alitrétinoïne (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des modèles fondés sur des données *in vitro* ont laissé prévoir que l'administration d'alitrétinoïne n'influe pas sur l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats

des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, glycoprotéine P (P-gp), polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), polypeptide transporteur d'anions organiques 1B3 (OATP1B3), transporteur d'anions organiques 1 (OAT1), transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et transporteur d'anions organiques 2 (OCT2).

Une étude clinique a révélé que l'alitrétinoïne n'influe pas sur l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, cyclosporine A), y compris les substrats de la CYP3A4 sensibles.

Une étude clinique a révélé des diminutions (de 13 à 24 %) de l'exposition à la simvastatine et à l'acide simvastatine en présence d'alitrétinoïne établissant que le potentiel de l'alitrétinoïne à inhiber le CYP3A4 et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) est faible.

#### ***Effet des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne***

L'administration concomitante de l'alitrétinoïne et d'une dose unique de kétoconazole à 200 mg (un inhibiteur puissant du CYP3A4, un faible inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9, et un inhibiteur de la P-gp) a augmenté la  $C_{\max}$  d'alitrétinoïne d'environ 50 % et la 4-oxo-alitrétinoïne d'environ 13 %; des augmentations semblables ont été observées avec l'ASC (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une étude clinique a montré que l'administration concomitante d'alitrétinoïne et de simvastatine ou de cyclosporine A n'a pas donné lieu à des changements pertinents sur le plan clinique dans la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'administration concomitante de l'alitrétinoïne et des médicaments inhibant les transporteurs de l'OATP, de la P-gp et de la BCRP donne lieu à des changements pertinents sur le plan clinique dans l'exposition générale à l'alitrétinoïne.

## **Populations particulières et états pathologiques**

### **Données pharmacocinétiques obtenues dans des populations particulières**

La pharmacocinétique de l'alitrétinoïne et de ses métabolites mesurés dans des populations particulières (obésité, sexe, âge et insuffisance rénale) a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez 32 sujets atteints d'eczéma chronique des mains recevant de l'alitrétinoïne pendant 12 à 24 semaines. Ces analyses ont révélé :

#### **Obésité**

Un gain de poids ou l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) n'ont pas donné lieu à des changements cliniquement importants dans l'exposition à l'alitrétinoïne ou à la 4-oxo-alitrétinoïne.

#### **Sexe**

Il n'y a aucune différence cliniquement importante liée au sexe dans l'ASC et la  $C_{\max}$  de l'alitrétinoïne ou la 4-oxo-alitrétinoïne.

#### **Personnes âgées**

Bien que les données pharmacocinétiques soient limitées chez les sujets âgés (n = 6 chez les plus de 60 ans et n = 3 chez les plus de 65 ans), il ne semble pas y avoir de lien entre l'âge avancé et l'ASC ou la  $C_{\max}$  à une dose normalisée d'alitrétinoïne ou de 4-oxo-alitrétinoïne.

Un modèle longitudinal dose-réponse tiré d'études cliniques portant sur l'efficacité montre que les sujets âgés (n = 126) obtiennent une réponse hâtive et plus prononcée au traitement et sont moins susceptibles de rechuter, mais plus susceptibles de présenter une augmentation des taux de triglycérides après 12 à 16 semaines de traitement.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

HANZEMA doit être conservé entre 15° et 30 °C, Conserver le produit dans le boîte original pour le protéger de la lumière.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Conserver dans l'emballage d'origine. Conserver les plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur pour la protéger de la lumière.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Capsule gélatine molle à 10 mg : capsule de gélatine molle opaque, de forme ovale et de couleur brune, portant l'inscription R6 imprimée à l'encre blanche.

Chaque capsule contient 10 mg d'alitrétinoïne. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : DL- $\alpha$ -tocophérol, gélatine, glycérine, triglycérides à chaîne moyenne, distéarate de glycéryle, monooléate de glycéryle, sorbitol, huile de soja, eau, oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir.

Capsule gélatine molle à 30 mg : capsule de gélatine molle opaque, de forme ovale et de couleur rouge-brun, portant l'inscription R7 imprimée à l'encre blanche.

Chaque capsule contient 30 mg d'alitrétinoïne. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : DL- $\alpha$ -tocophérol, gélatine, glycérine, triglycérides à chaîne moyenne, distéarate de glycéryle, monooléate de glycéryle, sorbitol, huile de soja, eau, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

L'encre d'impression blanche Opacode<sup>®</sup> S-1-7085 contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylèneglycol et de la siméthicone.

**Présentation :** Boîtes de 3 plaquettes alvéolées. Chaque plaquette contient 10 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

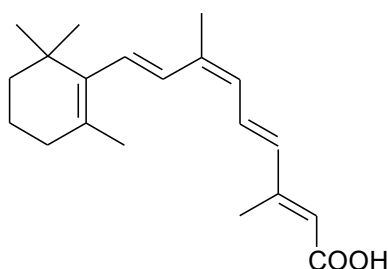
#### Substance pharmaceutique

Nom commun : alitrétinoïne

Nom chimique : acide (2*E*, 4*E*, 6*Z*, 8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-enyl)-nona-2,4,6,8-tétra-1-énoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (300,44 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'alitrétinoïne est une poudre cristalline dont la couleur varie de jaune à orange. Son point de fusion est 190-191°C. L'alitrétinoïne n'est que très faiblement soluble dans les solutions aqueuses et elle est soluble à différents degrés dans divers solvants organiques. L'alitrétinoïne a une valeur de pKa de 4.73±0.33 et son pH est de 6,1 (suspension aqueuse à 1 %). Le coefficient de partage n- octanol/eau (log P<sub>oe</sub>) est 6.263±0.358.

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité d'alitrétinoïne chez les patients atteints d'eczéma chronique des mains sévère qui était réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants, ont été évaluées au cours d'études de phase III menées à double insu et contrôlées par placebo. Dans ces études, on a utilisé le terme dermatite chronique des mains et il est considéré comme un synonyme d'eczéma chronique des mains.

Le principal critère d'évaluation de ces études était le pourcentage de patients qui, à la fin du traitement, obtenaient un score correspondant à une normalisation ou à une quasi-normalisation de la peau des mains selon l'évaluation globale du médecin. La durée du traitement variait de 12 à 24 semaines.

L'étude BACH (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis – BAP00089) a été menée chez 1 032 patients atteints d'eczéma chronique des mains sévère qui n'avaient pas répondu ou qui avaient obtenu une réponse transitoire (atténuation initiale et aggravation de la maladie malgré un traitement continu) à des corticostéroïdes topiques puissants ou qui ne les toléraient pas. Tous les phénotypes d'eczéma chronique des mains étaient représentés; environ 30 % des patients ne présentaient qu'un eczéma chronique des mains hyperkératosique, toutefois la majorité des patients avaient de multiples phénotypes ( par ex., hyperkératose (87 %), dysidrose (27 %), dermatite du bout des doigts (43 %) et autre (15 %). Presque tous les patients présentaient des signes d'inflammation cutanée prenant la forme d'un érythème ou de vésicules ou des deux. Le traitement par alitrétinoïne a produit une normalisation ou une quasi-normalisation de la peau des mains chez un pourcentage significativement plus élevé de patients que le placebo. La réponse était liée à la dose (voir le Tableau 5).

**Tableau 5 Résultats pour le principal paramètre d'efficacité**  
**Alitrétinoïne**

<b>Paramètre principal</b>	<b>Alitrétinoïne</b>		
<b>Population en intention de traiter</b>	<b>10 mg N = 418</b>	<b>30 mg N = 409</b>	<b>Placebo N = 205</b>
Évaluation globale du médecin à la fin de l'étude	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)
Taux total de réponse	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)
Normalisation	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)
Quasi-normalisation			
Comparativement au placebo	p = 0,004	p < 0,001	

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient : le délai de réponse, le délai de rechute pour les patients répondant au traitement (par ex., durée de la réponse); le pourcentage de patients présentant au moins une réponse partielle selon l'évaluation globale par le médecin (évaluation de normalisation, de quasi normalisation ou maladie légère); l'évaluation globale du patient; changement du score total modifié d'intensité des symptômes lésionnels et étendue de la maladie (voir le Tableau 6).

**Tableau 6 : Résultats pour les paramètres d'efficacité secondaires**

Paramètre d'efficacité Population en intention de traiter	Alitrétinoïne		
	10 mg N = 418	30 mg N = 409	Placebo N = 205
Taux total de réponse partielle (normalisation, quasi-normalisation ou maladie légère)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)
Évaluation globale du patient (normalisation ou quasi- normalisation)	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)
Score total modifié d'intensité des symptômes lésionnels (% de variation moyenne par rapport au score initial)	-50,79 (n = 411)	-60,80 (n = 408)	-37,30 (n = 204)
Score total modifié d'intensité des symptômes lésionnels (% de variation médiane par rapport au score initial)	-56,25	-75,00	-38,68
Délai de réponse (premier quartile)	171 jours (n = 418)	85 jours (n = 409)	- (n = 205)
Étendue de la maladie (% de variation moyenne par rapport à la valeur initiale)	-40,01 (n = 402)	-54,15 (n = 391)	-31,93 (n = 197)

### Étude sur le retraitement (BAP00091)

L'étude avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement de 12 à 24 semaines par l'alitrétinoïne chez des patients atteints d'eczéma chronique des mains réfractaire au traitement topique et qui avaient été traités par alitrétinoïne ou un placebo au cours de l'étude BACH. Les pourcentages de patients ayant répondu au traitement sans qu'on observe de rechute à la fin de la période de suivi de 24 semaines étaient de 62,6 % avec la dose de 30 mg et de 70,4 % avec la dose de 10 mg.

Les patients de l'étude BAP00089 qui avaient répondu au traitement et qui avaient connu une rechute au cours des 24 semaines suivant la fin du traitement ont été inscrits à la cohorte A d'une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. La rechute était définie comme un score total modifié d'intensité des symptômes lésionnels correspondant à 75 % ou plus du score initial original (au début de l'étude BAP00089).

Les patients admissibles ont été répartis selon un rapport de 2:1 pour recevoir la dose qu'ils avaient reçue pendant l'étude BAP00089 ou un placebo pendant 12 à 24 semaines.

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus dans cette étude laissent supposer que les patients qui ont répondu antérieurement à un traitement actif par l'alitrétinoïne peuvent tirer davantage d'une reprise du traitement (voir le Tableau 7).

**Tableau 7 : Résumé des résultats pour le principal paramètre d'efficacité – Évaluation globale du médecin (cohorte A de l'étude BAP00091)**

Groupe de traitement de l'étude BAP00089	10 mg	30 mg	Placebo		
Groupe de traitement de l'étude BAP00091	10 mg	Placebo	30 mg	Placebo	Placebo
Population en intention de traiter	n = 21	n = 10	n = 49	n = 24	n = 13
Évaluation globale du					
médecin à la fin de l'étude	10 (47,6 %)	1 (10 %)	39 (79,6 %)	2 (8,3 %)	9 (69,2 %)
Normalisation	2 (9,5 %)	1 (10 %)	21 (42,9 %)	0	3 (23,1 %)
Quasi-normalisation	8 (38,1 %)	0	18 (36,7 %)	2 (8,3 %)	6 (46,2 %)

Les patients de la cohorte A traités par alitrétinoïne ont répondu plus fréquemment au retraitement que les patients qui avaient reçu un placebo. Dans le groupe traité par une dose de 30 mg de alitrétinoïne, 79,6 % des patients ont répondu au retraitement (normalisation ou quasi-normalisation selon l'évaluation globale du médecin), par rapport à 8,3 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe traité par une dose de 10 mg d'alitrétinoïne, 47,6 % des patients ont répondu au retraitement, comparativement à 10 % des patients ayant reçu le placebo. Le taux de réponse au placebo chez les patients qui avaient antérieurement répondu à un placebo était de 69,2 %. Il semble donc que les patients qui ont répondu à un traitement placebo sont susceptibles d'y répondre de nouveau (effet d'une intervention). Toutefois, les patients qui avaient antérieurement répondu au traitement actif n'ont généralement pas répondu au placebo.

Les patients atteints principalement d'eczéma chronique des mains léger ou modéré qui n'avaient pas répondu au traitement à l'étude après 12 à 24 semaines dans l'étude BAP00089 (le protocole a été amendé pour exclure les patients atteints d'une maladie sévère) ont été inscrits à la cohorte B d'une étude multicentrique ouverte. Tous les patients n'ayant pas répondu au traitement (cohorte B) ont reçu une dose quotidienne de 30 mg de alitrétinoïne pendant 12 à 24 semaines.

Les résultats observés dans la cohorte B indiquent qu'une dose plus élevée ou une durée de traitement plus longue peuvent être bénéfiques chez les patients atteints d'eczéma chronique des mains qui persiste sous une forme légère ou modérée à la fin d'un cycle de traitement de 24 semaines par alitrétinoïne. Le taux de réponse global chez les patients traités par la dose de 30 mg de alitrétinoïne était de 47,3 %, un taux comparable à celui observé dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mg dans l'étude BAP00089.



## **Innocuité – ECG**

Au cours d'une étude avec permutation, contrôlée par placebo et menée à double insu chez 48 volontaires en bonne santé, alitrétinoïne a été associée à des augmentations statistiquement significatives de la fréquence cardiaque sur l'électrocardiogramme. Chez les sujets ayant reçu une dose de 30 mg de alitrétinoïne pendant 3 jours, l'augmentation moyenne maximale était de 4,4 battements par minute (IC à 90 % : de 2,0 à 6,7 battements par minute) trois heures après l'administration de la dose. Chez les sujets ayant reçu une dose unique de 60 mg de alitrétinoïne, on a observé des augmentations significatives de la fréquence cardiaque de trois à douze heures après l'administration de la dose, avec une augmentation moyenne maximale de 10,6 battements par minute (IC à 90 % : de 7,2 à 14,0 battements par minute) huit heures après l'administration de la dose. La fréquence des valeurs de fréquence cardiaque supérieures à 100 battements par minute et supérieures de 25 % aux valeurs initiales était de 8,7 % dans le groupe ayant reçu un placebo, de 8,3 % dans le groupe traité par une dose de 30 mg de alitrétinoïne et de 23,9 % dans le groupe traité par une dose de 60 mg de alitrétinoïne.

## Études comparatives de biodisponibilité

A blinded, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, oral bioequivalence study comparing a 1 x 10 mg single dose of Alitretinoin Soft Gelatin Capsules, 10 mg from Dr. Reddy's Laboratories Inc., USA with a 1 x 10 mg single dose of TOCTINO® (Alitretinoin) Soft Capsules, 10 mg from GlaxoSmithKline Inc., Canada., a été menée chez des sujets masculins adultes et en bonne santé, après un repas riche en calories et en graisse. Les résultats obtenus pour les 24 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**Table 8 Comparative Bioavailability Study for Alitretinoin, 10mg**

Alitretinoin (1 x 10 mg) From measured data Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %)				
Parameter	Test*	Reference <sup>ψ</sup>	% Ratios of Geometric Means	90% Confidence Interval
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	161,4 169,3 (31,9)	164,7 169,3 (24,2)	98,0	91,1 – 105,4
AUC <sub>I</sub> <sup>#</sup> (ng.h/mL)	161,6 166,8 (28,7)	168,7 173,1 (23,4)	95,8	89,2 – 102,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61,4 69,4 (47,3)	60,3 66,1 (41,8)	101,8	85,9 – 120,7
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,4 (48,7)	2,9 (46,3)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§#</sup> (1/h)	2,9 (23,0)	3,1 (27,2)		

\* Alitretinoin Soft Gelatin Capsules, 10 mg of Dr. Reddy's Laboratories, Inc., USA

<sup>ψ</sup> Toctino® (Alitretinoin Soft Capsules) 10 mg by GlaxoSmithKline Inc., Canada, purchased in Canada

<sup>§</sup> Expressed as the arithmetic mean (CV%) only

<sup>#</sup> n=23

A blinded, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, oral bioequivalence study comparing a 1 x 30 mg dose of Alitretinoin Soft Gelatin Capsules, 30 mg from Dr. Reddy's Laboratories Inc., USA with a 1 x 30 mg dose of TOCTINO® (Alitretinoin) Soft Capsules, 30 mg from GlaxoSmithKline Inc., Canada., a été menée chez des sujets masculins adultes et en bonne santé, après un repas riche en calories et en graisse. Les résultats obtenus pour les 22 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**Table 9 Comparative Bioavailability Study for Alitretinoin, 30mg**

Alitretinoin (1 x 30 mg) From measured data Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %)				
Parameter	Test*	Reference <sup>ψ</sup>	% Ratios of Geometric Means	90% Confidence Interval
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	579,1 612,2 (33,1)	577,1 611,5 (32,2)	100,3	91,7 – 109,8
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	589,3 623,0 (33,0)	588,6 622,4 (31,7)	100,1	91,7 – 109,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	208,2 237,8 (50,5)	204,2 235,1 (47,5)	102,4	83,8 – 125,2
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,7 (31,2)	3,8 (37,4)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (1/h)	2,8 (41,1)	3,2 (32,9)		

\* Alitretinoin Soft Gelatin Capsules, 30 mg of Dr. Reddy's Laboratories, Inc., USA

<sup>ψ</sup> TOCTINO® (Alitretinoin Soft Capsules) 30 mg by GlaxoSmithKline Inc., Canada, purchased in Canada

§ Expressed as the arithmetic mean (CV%) only

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La classe des rétinoïdes compte des composés naturels, comme le rétinol (vitamine A), et des composés de synthèse, comme l'étrétinate et l'acitrétine. Ces agents se sont révélés utiles pour traiter diverses maladies dermatologiques. L'alitrétinoïne (acide 9-*cis* rétinoïque, BAL4079) est un rétinoïde endogène naturel dont la structure s'apparente à celle de la vitamine A. Chez l'humain, ce composé très lipophile se lie aux protéines plasmatiques (99,1 %). L'alitrétinoïne, et dans une moindre mesure son métabolite 4-oxo, se lie aux récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de l'acide rétinoïque ainsi qu'aux récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  du rétinoïde X, puis les active. Toutefois, ni les mécanismes de la liaison aux récepteurs ni la portée de cette capacité de liaison n'ont encore été déterminés. Des études récentes ont démontré que dans les cas de dermatite de contact (allergique et chimique), l'alitrétinoïne joue un rôle anti-inflammatoire et immunomodulateur par une régulation négative de la production de chimiokines par les cellules dermiques stimulées par les cytokines, ainsi que par une inhibition de la prolifération de deux types de cellules : les leucocytes stimulés par les cytokines et les cellules présentatrices de l'antigène.

### Pharmacologie de l'innocuité

L'alitrétinoïne administrée par voie orale (à raison de 20, 200 ou 2000 mg/kg) n'a eu aucun effet pertinent sur le SNC de souris après une seule dose. L'alitrétinoïne administrée par voie orale (à raison de 10 ou 30 mg/kg) n'a eu aucun effet sur la fonction cardiovasculaire ou respiratoire des chiens, pas plus que sur l'activité locomotrice après une dose unique. Bien que les mesures de l'ECG dans une étude de 4 semaines menée chez des chiens ont révélé un bloc sino-auriculaire à la dose orale élevée de 30 mg/kg/jour chez 2 chiennes seulement, aucun effet sur l'ECG n'a été observé dans le cadre des études de 26 et 39 semaines.

L'effet de l'alitrétinoïne sur le courant de queue des canaux hERG a été étudié à des concentrations atteignant 30  $\mu$ M, la limite de solubilité dans cette méthode d'essai. L'inhibition maximale à 30  $\mu$ M était de 26,42 % et une  $CI_{50}$  n'a pu être déterminée.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité aiguë

Après l'administration intrapéritonéale chez la souris, la toxicité aiguë de l'alitrétinoïne était faible, avec une  $DL_{50}$  supérieure à 4000 mg/kg 24 heures après l'administration et une  $DL_{50}$  d'environ 1400 mg/kg après une période d'observation de 10 jours. La toxicité aiguë du composé d'alitrétinoïne correspondait à la faible toxicité aiguë établie des rétinoïdes en général; elle était en outre plus faible que celle des formes tout-*trans* et 13-*cis* de l'acide rétinoïque.

### Études sur la toxicité à long terme

Dans le cadre d'études de toxicité portant sur l'administration de doses orales répétées à des souris (jusqu'à 13 semaines), à des rats (jusqu'à 26 semaines) et à des chiens (jusqu'à 39 semaines), l'alitrétinoïne a présenté une caractéristique de profil de toxicité de l'hypervitaminose A semblable aux autres rétinoïdes.

La toxicité des rétinoïdes était en fonction de la dose dans toutes les espèces étudiées. Les effets toxiques qui ont limité la dose d'alitrétinoïne ont été les fractures osseuses chez le rat et les effets sur la peau et les muqueuses chez le chien. Les effets toxiques ont été généralement réversibles après 4 semaines chez le rat et jusqu'à 8 semaines chez le chien.

Chez la souris, les principaux effets observés étaient notamment une altération de l'état général; des variations mineures des paramètres cliniques chimiques (hausse des triglycérides et des phosphatases alcalines et une réduction du rapport albumine-globuline), des altérations dégénératives des testicules, une dystrophie osseuse, une kératite et des altérations inflammatoires et dégénératives de la peau.

Les effets liés au produit ont été minimes en intensité et ont été observés à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé dans le cadre de l'étude de toxicité de 13 semaines chez les souris a été établie à 3 mg/kg/jour ( $C_{\max}$  moyenne selon le sexe = 59,6 ng/mL, ASC jusqu'à la dernière évaluation = 129,6 ng.h/mL).

Chez les rats, la toxicité spécifique aux rétinoïdes s'est manifestée comme une altération de l'état général, des variations mineures des valeurs hématologiques et biologiques cliniques (réduction des globules rouges et augmentation du taux de triglycérides); une augmentation du stockage du glycogène; une altération graisseuse du foie; des fractures osseuses; un épaissement du cartilage épiphysaire; une hyperplasie et une hyperkératose de l'œsophage et de la partie antérieure de l'estomac; des altérations dégénératives des organes reproducteurs femelles et des yeux et une calcification médullaire rénale.

Les effets liés au produit ont été généralement observés aux doses  $\geq 2$  mg/kg/jour seulement. Il n'y a eu aucune observation d'importance toxicologique à une dose de 0,67 mg/kg/jour. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé dans le cadre de l'étude de toxicité de 26 semaines chez le rat a été établie à 0,67 mg/kg/jour.

Chez le chien, des symptômes cutanés (érythème, production accrue de cérumen, légère perte de cheveux et acanthose), une conjonctivite, une perte de poids, des variations mineures des valeurs biologiques cliniques, une hausse des triglycérides, une réduction de la créatinine et de la bilirubine totale, une hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST) et de l'activité de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), une augmentation de globulines, une réduction de l'albumine et une hausse de l'activité de glutamate déshydrogénase (GLDH), des lésions dégénératives des reins, une hypertrophie hépatique et des altérations des organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés. Comme dans le cas des autres rétinoïdes, des effets réversibles au niveau des organes reproducteurs mâles (spermatogenèse altérée et lésions dégénératives connexes des testicules) ont été observés dans les études chez des chiens d'une durée d'au moins 4 semaines à des doses d'au moins 6 mg/kg/jour.

L'exposition générale (ASC jusqu'à la dernière évaluation) à la dose sans effet toxique des organes reproducteurs mâles chez le chien a varié de 2 à 3,8 fois l'exposition prévue chez les humains pour la dose de 30 mg. Les effets liés au produit ont été principalement minimes à légers en intensité et ont été observés aux doses  $\geq 2$  mg/kg/jour. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé dans le cadre de l'étude de toxicité de 39 semaines chez le chien a été établie à 0,7 mg/kg/jour ( $C_{\max}$  moyenne selon le sexe = 353,24 ng/mL, ASC jusqu'à la dernière

évaluation = 640,4 ng.h/mL).

Le tableau ci-dessous présente les principales observations toxicologiques chez les rats et les chiens suivant l'administration orale d'alitrétinoïne.

**Tableau 10 :**

Observation	Rat		Dog	
	Dose avec effet (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)	Dose avec effet (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
<b>Mortalité/Morbidité</b>				
Fracture osseuse spontanée (femelles)	6	2	NON	NON
<b>Perte de poids corporel</b>	NON	NON	2	0,7
<b>Foie</b>				
Augmentation de la masse hépatique	0,67 (mâles) 2 (femelles)	NON (mâles) 0,67 (femelles)	NON	NON
Hausse de l'ALT	0,67	NON	NON	NON
Hausse de l'AST	0,67	NON	6	2
Augmentation de l'activité de la gamma-glutamyle transférase	NON	NON	6	2
Hypertrophie/granulation et vacuolisation périportale des hépatocytes	6	2	NON	NON
Hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires de la glande thyroïde	2	0,67	NON	NON
<b>Os</b>				
Fracture osseuse spontanée (femelles)	6	2	NON	NON
Minéralisation périostéale accrue du fémur (mâles) et activité ostéoclastique sous-périostée	2	0,67	NON	NON
Hausse de l'ALP	0,67	NON	NON	NON
Concentration réduite du calcium plasmatique	0,67	NON	NON	NON
Réduction du poids de la masse osseuse	6	2	NON	NON
<b>Globules rouges</b>				
Réduction de l'hémoglobine, de la numération des globules rouges, des valeurs et du volume moyen de l'hématocrite	6	2	6 (mâles)	2 (mâles)
Hausse de la numération plaquettaire	2 (femelles) 0,67 (mâles)	0,67 (femelles) NON (mâles)	2 (mâles)	0,7 (mâles)
Hausse de la bilirubine totale	0,67	NON	NON	NON
Réduction de la créatinine et de la bilirubine totale	NON	NON	6	2
Hémo-poïèse accrue dans le foie et la rate (femelles)	6	2	NON	NON
<b>Organes reproducteurs mâles</b>				
Réduction du poids des testicules et des glandes prostatiques	NON	NON	6	2
Dégénération tubulaire accrue (en partie avec vacuolisation) des testicules	NON	NON	2	0,7
Hypoplasie tubulaire des testicules	NON	NON	6	2
Réduction des spermatides dans les épидидymes	NON	NON	6	2
Atrophie de la glande prostatique	NON	NON	6	2
<b>Intestin</b>				
Infiltration cellulaire inflammatoire accrue	6 (femelles) 2 (mâles)	2 (femelles) 0,67 (mâles)	NON	NON
<b>Peau/ muqueuses</b>				
Érythème des oreilles	NON	NON	0,7	NON
<b>Rein</b>				
Dépôts calcaires médullaires	10	3	NON	NON
Néphrose tubulaire focale	NON	NON	10	3

<b>Métabolisme des protéines et des lipides</b>				
Hausse des triglycérides	2	0,67	6	2
Hausse du cholestérol (femelles)	0,67	NON	NON	NON
Diminution de l'albumine et du rapport albumine:globuline	0.67	NON	6	2

**Légende :**

ALP = phosphatase alcaline. ALT = alanine aminotransférase. AST = aspartate aminotransférase. NON = Non observé.

## **Cancérogénicité**

Le potentiel cancérigène de l'alitrétinoïne a été évalué chez les souris et les rats suivant l'administration orale pendant 104 semaines.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de 104 semaines, les souris CD-1 ont reçu des doses quotidiennes d'alitrétinoïne par voie orale à raison de 3, 10 ou 30 mg/kg/jour. Les observations cliniques comprenaient une détérioration de l'état général et une alopecie localisée, de même qu'une altération significative du gain de poids chez les mâles à compter de la semaine 68 environ. Des lésions non néoplasiques liées à la dose ont été observées après l'administration de doses de 10 et de 30 mg/kg/jour (mâles > femelles) et comprenaient : amyloïdose, altérations dégénératives des testicules et des glandes sexuelles annexes, nécrose hépatocellulaire, hypercellularité de la moelle osseuse consécutive à une myélopoïèse, fréquence accrue d'hyperplasie chronique réactive des ganglions lymphatiques mandibulaires, ostéoporose et ostéodystrophie fibreuse, altérations dystrophiques et inflammatoires de la cornée et altérations inflammatoires et dégénératives de la peau. Les lésions néoplasiques se limitaient à une augmentation limite (mâle : 1 sur 50; femelle : 3 sur 50; aperçu historique : 2 %) du nombre de cas d'ostéosarcome à la dose de 10 mg/kg/jour. En raison de l'absence de lésions au sein du groupe recevant une dose élevée (30 mg/kg/jour), les cas d'ostéosarcome ont été jugés secondaires aux lésions osseuses dystrophiques observées dans ce groupe de dose. Comme avec les autres rétinoïdes, le nombre global de tumeurs était légèrement plus faible chez les souris recevant de fortes doses. En résumé, l'alitrétinoïne s'est avérée non cancérigène chez les souris à des doses atteignant 30 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de 104 semaines menées chez des rats, les rats Wistar ont reçu des doses quotidiennes d'alitrétinoïne de 0,5, 1 ou 3 mg/kg/jour par gavage dans de l'huile de colza. Les observations cliniques se sont limitées à une augmentation minimale de la fréquence d'opacité du cristallin chez les rats recevant une dose élevée. Les variations mineures des valeurs hématologiques (p. ex. réduction du nombre de globules rouges, augmentation du nombre de plaquettes) correspondaient aux observations faites dans le cadre de précédentes études. Ces changements sont des effets connus de l'administration prolongée de rétinoïdes. À l'autopsie, on a observé une augmentation du volume du foie chez les animaux recevant des doses de 1 et 3 mg/kg/jour, de même qu'un aspect lobulaire accentué et un nombre accru de foyers dans le foie chez les rats recevant 3 mg/kg/jour. Les lésions non néoplasiques liées à la dose comprenaient : augmentation du stockage du glycogène; hypertrophie et dégénérescence graisseuse du foie; hyperkératose et hyperplasie pavimenteuse de l'œsophage et de la partie antérieure de l'estomac; atrophie ovarienne; hypertrophie folliculaire de la thyroïde (considérée



comme secondaire à l'hypertrophie hépatique et à l'activité accrue des enzymes hépatiques qui en découle) et endostose focale. Les effets étaient minimes à des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg, légers à 1 mg/kg et modérés à 3 mg/kg par jour. Une toxicité établie et liée à la dose de rétinoïdes a été observée à 1 et 3 mg/kg/jour correspondant aux effets observés dans le cadre d'études antérieures sur la toxicité. Aucun effet néoplasique lié à l'administration d'alitrétinoïne n'a été décelé dans tous les groupes; par conséquent, l'alitrétinoïne a été considérée comme non cancérogène chez les rats à des doses atteignant 3 mg/kg/jour.

### **Études sur la reproduction et la tératologie**

En raison du potentiel tératogénique connu des rétinoïdes, les études portant sur la toxicité reproductrice et développementale menée sur l'alitrétinoïne sont limitées. L'alitrétinoïne s'est révélée tératogène au cours d'un test *in vitro* sur cellules de bourgeon de membre et d'une étude exploratoire d'embryotoxicité et de tératogénicité chez la souris. L'alitrétinoïne n'a aucunement influé sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce de l'implantation menée chez le rat, malgré la manifestation d'une toxicité propre aux rétinoïdes à la dose élevée (10 mg/kg/jour) qui a atteint des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les humains. En outre, des effets réversibles sur les organes reproducteurs mâles, la perturbation de la spermatogenèse et des lésions dégénératives associées des testicules ont été observées à des doses élevées chez la souris et le chien. La toxicité testiculaire est un effet connu des rétinoïdes chez les animaux de laboratoire qu'on juge liée à des modifications de l'homéostasie des rétinoïdes endogènes.

### **Épreuves de mutagénicité**

Des épreuves de génotoxicité *in vitro* par test d'Ames et test d'aberration chromosomique sur cellules humaines et *in vivo* par test du micronoyau n'ont montré aucune activité génotoxique de l'alitrétinoïne. L'impureté/produit dégradant 5,6-époxy-9-cis-acide rétinoïque (5,6-époxyde) n'a pas eu d'activité mutagène pendant le test Ames II<sup>MC</sup> ou l'activité clastogène dans le test du micronoyau *in vitro* dans l'alitrétinoïne à une concentration de 0,5 %. Le 5,6-époxyde était négatif en matière de potentiel génotoxique dans une étude combinée du micronoyau et l'étude Comet chez la souris.

### **Épreuves de phototoxicité**

L'alitrétinoïne absorbe les rayons ultraviolets A. Le potentiel phototoxique de l'alitrétinoïne a été confirmé *in vitro* et *in vivo* suivant l'application cutanée. La phototoxicité suivant l'administration orale n'a pas été étudiée.

### **Épreuve de tolérance locale**

Au cours d'une étude d'irritation cutanée cumulative menée chez des rats, on a observé une irritation cutanée marquée à toutes les concentrations d'alitrétinoïne évaluées (0,5 %-1,3 %).

## RÉFÉRENCES

1. Yamakishi Y, Fukasawa H, Yamauchi T, Waki H, Kadowaki T, Shudo K, Kagechi H. Determination of endogenous levels of retinoic acid isomers in type II diabetes mellitus patients. Possible correlation with HbA1c values. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1268-1271
2. Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lotan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H. International Union of Pharmacology. I.SX. Retinoic Acid Receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 712-725
3. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Mar;34(3): 513-5
4. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology.* 1996;193(2):124-6.
5. Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lotan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H. International Union of Pharmacology. I.SX. Retinoic Acid Receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 760-772
6. Soignet SL, Benedetti F, Fleiscauer A, Parker BA, Truglia JA, Ra Crisp M, Warrell RP. Clinical study of 9-cis retinoic acid (LGD1057) in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1998; 10: 1518-1521
7. Kurie JM, Lotan R, Lee JJ, Lee JS, Morice RC, Liu DD, Xu XC, Khuri FR, Ro JY, Hittelman WN, Walsh GL, Roth JA, Minna JD, Hong WK. Treatment of former smokers with 9-cis-retinoic acid reverses loss of retinoic acid receptor-beta expression in the bronchial epithelium; results from a randomized placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 206-214
8. Kurie JM, Lee JS, Griffin T, Lippman SM, Drum P, Thomas MP, Weber C, Badre M, Massimini G, Hong WK. Phase I trial of 9-cis-retinoic acid in adults with solid tumors. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 287-293
9. Doran TI, Shapiro SS, McLane JA, Bryce GF, Eckhoot C. Activity and metabolism of 9-cis-retinoic acid in models of dermatology. In *Retinoids: From Basic Science to Clinical Applications*. Birkhauser Verlag, Bâle. pp315-328, 1994.
10. Coenraads PJ, Nater JP, van der Linde R. Prevalence of eczema and other dermatoses of the hands and arms in the Netherlands: association with age and occupation. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 495-503

11. Medig B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 719-23
12. Fowler JF, Duh MS, Chang J et al. A survey-based assessment of the prevalence and severity of chronic hand dermatitis in a managed care organization. *Cutis* 2006; 77: 385-392
13. Diepgen T, Anger T, Aberer W et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007;57:203-210
14. Meding B, Wrangsjo K, Jarvholm B. fifteen year follow-up of hand eczema - persistence and consequences. *Br J Dermatol* 2005; 152: 975-980
15. Coenraads PJ, van der Walle H, Thestrup-Pedersen K, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 52: 296-301
16. Meding B, Lantto R, Lindahl G, et al. Occupational skin disease in Sweden- a 12- year follow up. *Contact dermatitis* 2005; 53: 308-313
17. Cvetkovski RS, rothman KJ, Olsen J et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152: 93-98
18. Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol* 2003; 149: 452-456
19. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H et al. Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 106-111
20. McCall BP, Horwitz IB, Feldman SR, Balkrishnan R. Incidence rates, costs, severity, and work-related factors of occupational dermatitis: a workers' compensation analysis of Oregon. 1990-1997. *Arch Dermatol* 2005; 141: 713-78
21. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, Bavinck JN, Diepgen TL, Naldi L, Elsner P, Williams HC. Overview of studies of treatments for hand eczema - the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-451
22. Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with 9-cis-retinoic acid. *Dermatol* 1999; 199: 308-312

23. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy. Results of a randomized, double-blind placebo-controlled, multicentre trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1453-1459
24. Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand Eczema- A population-based Retrospective study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 873-877
25. Adamson Pc, Widemann BC, Reaman GH, Seibel NL, Murphy RF, Gillespie AF, Balis FM. A Phase I Trial and pharmacokinetic Study of 9-cis-Retinoic Acid (ALRT1057) in Pediatric Patients with Refractory Cancer: A Joint Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res* 2004; 7: 3034-3039
26. Kurie JM, Lee JS, Griffin T et al. Phase I trial of 9-cis-retinoic acid in adults with solid tumors. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 287-293
27. Miller VA, Rigas JR, Benedetti FM et al. Initial clinical trial of the retinoid receptor pan agonist 9-cis-retinoic acid. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 471-475
28. Rizvi NA et al. Phase I study of 9-cis-retinoic acid (ALRT1057) in adults with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1437-1442
29. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 534-539
30. McNamara PJ, Jewell RC, Jensen BK, Brindley CJ. Food increases the bioavailability of acitretin. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 1051-1055
31. Svensson A. Hand eczema: an evaluation of the frequency of atopic background and the difference in clinical pattern between patients with and without atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 509-513
32. Bryld LE, Agner T, Kyvik KO, Brondsted L, Hindsberger C, Menne T. Hand eczema in twins: a questionnaire investigation. *Br J Dermatol* 2000; 142: 298-305
33. Halverstam P, Zeichner J, Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after long term, low dose retinoid therapy: a case report and review of the literature, *J Cut Med Surg* 2006; 10: 291-299
34. Monographie de TOCTINO<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Inc. Dernière révision : 25 juin 2019, N° de contrôle 225922.





taux de cholestérol ou de triglycérides dans le sang demeurent élevés, le médecin voudra peut-être réduire la dose ou cesser le traitement par HANZEMA.

- vous avez déjà eu une maladie thyroïdienne. HANZEMA pourrait réduire votre taux d'hormones thyroïdiennes. Si celui-ci est bas, le médecin pourrait vous prescrire des suppléments.
- vous prévoyez faire des activités physiques intensives pendant le traitement par HANZEMA.
- vous présentez une allergie à certains aliments ou médicaments.
- vous prenez des préparations vitaminiques ou des suppléments alimentaires qui contiennent de la vitamine A.
- vous prenez des contraceptifs et leur marque. Certains types de contraceptifs ne doivent pas être pris pendant le traitement par HANZEMA.
- vous prenez un antibiotique (surtout s'il s'agit d'une tétracycline).
- vous présentez une maladie du foie, une maladie rénale ou des taux élevés de lipides dans le sang.
- vous êtes atteint de diabète. HANZEMA peut augmenter vos taux de glycémie. Votre médecin pourrait exiger des tests de glycémie périodiques durant le traitement, particulièrement si vous êtes déjà atteint de diabète ou si vous souffrez d'embonpoint.

#### Pendant le traitement par HANZEMA :

- **Ne donnez pas de sang** pendant que vous prenez HANZEMA et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Si une femme enceinte reçoit votre sang au cours d'une transfusion, son bébé pourrait être exposé à HANZEMA et présenter des malformations à la naissance.
- **Ne donnez HANZEMA à personne d'autre.** Ce médicament peut entraîner des malformations congénitales et d'autres graves problèmes de santé.
- **Limitez votre exposition aux rayons du soleil** et évitez toute exposition aux lampes solaires. Votre peau pourrait devenir plus sensible aux rayons du soleil. Avant de sortir au soleil, appliquez un écran solaire ayant un facteur de protection élevé (FPS de 15 ou plus).
- **Réduisez l'activité physique intensive :** HANZEMA peut entraîner des douleurs musculaires ou articulaires.
- **En cas de sécheresse oculaire,** communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. L'application d'une pommade oculaire lubrifiante ou l'utilisation de larmes artificielles peuvent apporter un soulagement. Si vous portez des lentilles cornéennes, vous devrez peut-être porter des lunettes pendant le traitement par HANZEMA. La sécheresse oculaire et les troubles de la vue disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement.

- **Si vous présentez des troubles de la vue quels qu'ils soient, informez-en votre médecin sans tarder.** Vous ne devriez pas conduire une voiture ou faire fonctionner des machines. Il faudra peut-être arrêter le traitement par HANZEMA et surveiller votre vue.
- **La présence de maux de tête persistants,** de nausées (envie de vomir) ou de vomissements et de vision trouble pourraient être révélatrice d'un état qu'on appelle l'hypertension intracrânienne bénigne. **Cessez de prendre HANZEMA immédiatement** et communiquez avec votre médecin dès que possible.
- **En cas de diarrhée sanglante, de diarrhée sévère, de douleur abdominale ou de saignements rectaux, cessez de prendre HANZEMA immédiatement** et communiquez avec votre médecin dès que possible.
- HANZEMA peut altérer vos taux d'enzymes hépatiques, de cholestérol ou de triglycérides, votre glycémie ou fonction thyroïdienne. Votre médecin vous fera subir des tests durant le traitement.
- Si vous présentez une éruption cutanée, une enflure au niveau du visage ou de la bouche, une difficulté à respirer ou si vous présentez un malaise, vous pourriez être allergique aux ingrédients de HANZEMA. Communiquez avec votre médecin sans tarder.
- Si votre humeur est changeante, vous êtes triste, en colère ou remarquez d'autres troubles émotionnels, consultez votre médecin immédiatement.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez du kétoconazole, du fluconazole ou du miconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques). Votre médecin pourrait choisir d'ajuster votre dose de HANZEMA.
- vous prenez du gemfibrozil (un médicament utilisé pour réduire le cholestérol), de la diosmine (utilisée pour traiter les hémorroïdes) ou GH $\alpha$ xandrolone (un stéroïde anabolisant). Votre médecin pourrait choisir d'ajuster votre dose de HANZEMA.
- vous prenez du millepertuis (un extrait d'une herbe utilisée pour traiter la dépression), des inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter le VIH ou l'hépatite C) ou tout médicament pour soigner l'épilepsie ou les convulsions. Ces produits pourraient réduire l'efficacité de la pilule

contraceptive.

- vous prenez du méthotrexate, qui accroît le risque de toxicité hépatique lorsqu'il est pris avec des rétinoïdes (comme HANZEMA).

Ne prenez pas HANZEMA avec les médicaments suivants :

- les suppléments de vitamine A ou les tétracyclines (un type d'antibiotique). La prise de ces médicaments augmente le risque d'effets secondaires.
- d'autres rétinoïdes, comme l'isotrétinoïne ou le tazarotène.

La prise de HANZEMA n'est pas recommandée avec l'amiodarone (un médicament qui contribue à régulariser le rythme cardiaque).

HANZEMA peut aussi altérer l'efficacité d'autres médicaments, y compris :

- paclitaxel (utilisé pour traiter le cancer),
- rosiglitazone ou répaglinide (utilisé pour traiter le diabète).

Si vous prenez ces médicaments, dites-le à votre médecin.

**La marque de contraceptifs oraux que vous prenez.** Certains types de contraceptifs ne doivent pas être pris pendant le traitement par HANZEMA, comme la pilule à faible dose, qui contient uniquement de la progestérone. Ces contraceptifs pourraient ne pas être efficaces pendant le traitement par HANZEMA. Veuillez consulter votre médecin pour choisir le type de contraceptif le plus efficace pour vous pendant que vous prenez HANZEMA.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle chez l'adulte :

- Veuillez lire attentivement l'étiquette de votre médicament et assurez-vous de prendre la quantité exacte prescrite par votre médecin, généralement de 10 mg ou 30 mg, une fois par jour. Votre médecin pourrait modifier votre dose de temps à autre; il est donc indispensable que vous vérifiez l'étiquette à chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance de HANZEMA. Si vous avez des questions, communiquez avec votre médecin.
- Avalez chaque capsule en entier sans les mâcher.
- Il est important de prendre HANZEMA avec un repas principal, de préférence à la même heure chaque jour. Assurez-vous de vous rendre aux rendez-vous fixés par votre médecin, comme prévu. Il est important de consulter votre médecin régulièrement (tous les mois si vous êtes une femme apte à avoir des enfants) pendant votre traitement par HANZEMA. Discutez avec votre médecin de vos progrès et

de toute inquiétude.

- Le traitement dure généralement 12 à 24 semaines en fonction de votre maladie. Si le premier traitement a réussi, votre médecin pourrait vous en prescrire un deuxième si les symptômes réapparaissent.

### Surdose :

En cas de surdose confirmée ou soupçonnée, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (médecin), le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Si vous êtes une femme et avez pris une surdose de HANZEMA, demandez à votre médecin de vous faire subir un test de grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte, cessez de prendre HANZEMA et communiquez immédiatement avec votre médecin.

### Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose de HANZEMA, vous pouvez la prendre plus tard dans la journée, mais ne dépassez pas la dose quotidienne de HANZEMA prescrite par votre médecin. Ne doublez pas la dose.

## EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, HANZEMA peut provoquer des effets secondaires, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- **Maux de tête**
- **Élévation des taux de lipides dans le sang :** hausse des taux de triglycérides et de cholestérol dans le sang.
- **Anomalies des cellules sanguines :** augmentation du nombre de plaquettes (cellules qui aident à la coagulation du sang), diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans les analyses de laboratoire.
- **Problèmes thyroïdiens :** diminution des taux d'hormones thyroïdiennes.
- **Problèmes oculaires :** inflammation de l'œil et de la paupière (conjonctivite); sécheresse et irritation de l'œil. **Demandez à un pharmacien de vous recommander des gouttes ophtalmiques adaptées.** Si vous portez des lentilles cornéennes et éprouvez de la sécheresse oculaire, vous devrez peut-être recourir au port de lunettes.
- **Sang et circulation :** bouffées vasomotrices, hypertension, inflammation des vaisseaux sanguins, enflure des mains, du bas des jambes et des pieds.
- **Douleurs musculaires et articulaires :** douleurs dorsales, douleurs musculaires, douleurs articulaires. Taux élevés de



produits de dégradation musculaire dans le sang si vous faites des exercices vigoureux.

- **Problèmes de peau, des ongles et des cheveux** : sécheresse de la peau, en particulier des lèvres et du visage, inflammation cutanée, rougeur de la peau, démangeaisons cutanées, desquamation de la peau, éruptions cutanées, peau sèche, eczéma, prurit, chute de cheveux, sensibilité accrue de la peau au soleil, anomalies des ongles, texture anormale des cheveux (p. ex., cheveux qui frisent).
- **Problèmes du foie** : hausse des enzymes hépatiques observée dans les tests sanguins.
- **Problèmes sensoriels** : étourdissement, bruit persistant dans les oreilles.
- **Généraux** : nausées, vomissements, bouche sèche, manque d'énergie (fatigue).
- **Problèmes touchant les oreilles, le nez et la gorge** : saignement de nez.
- **Troubles osseux** : croissance osseuse excessive, y compris spondylarthrite ankylosante (maladie de la colonne vertébrale).
- **Problèmes d'estomac** : indigestion.
- **Troubles de la vue** : vision floue, vision déformée, difficulté à voir la nuit. Si vous éprouvez ces problèmes de vision, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner des machines jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Si les problèmes de vision persistent, communiquez avec votre médecin. Ce dernier pourrait interrompre HANZEMA et pourrait vous diriger vers un spécialiste de la vue.

**Effets secondaires d'autres médicaments de la même famille que HANZEMA.**

Même si les effets secondaires suivants n'ont pas été observés avec HANZEMA, ils ne sont pas à exclure car ils sont survenus chez des patients prenant des médicaments appartenant à la même classe de médicaments.

- **Diabète**  
Soif excessive, besoin fréquent d'uriner, analyses sanguines révélant une augmentation de la glycémie.
- **Troubles osseux**  
Arthrite, troubles osseux (retard de croissance, variations de la densité osseuse), arrêt possible du développement des os en croissance.
- **Troubles visuels**  
Daltonisme et altération de la vision des couleurs.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacie sans tarder
Fréquent	<b>Dépression et autres troubles de santé mentale</b> , y compris sentiment de tristesse ou de vide, altérations de l'humeur, tendance à pleurer et trouble affectif. Certaines personnes ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires, ont tenté ou ont réussi à mettre fin à leurs jours. Ces personnes pourraient ne pas paraître déprimées. Votre médecin peut vous recommander de l'aide. Vous devriez mentionner à un membre de votre famille ou un ami proche que vous pouvez devenir déprimé ou que vous présentez des changements importants d'humeur ou de comportement et leur demander de lire ce feuillet. Vous pourriez leur demander de garder un œil sur vous.	✓	
Peu fréquent	<b>Troubles visuels</b> , y compris vision floue, vision déformée, surface embrouillée de l'œil (opacité de la cornée, cataractes).		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacie sans tarder
Rare	<b>Réaction allergique sévère</b> , y compris enflure du visage ou de la bouche provoquant une difficulté à respirer (œdème de Quincke), éruption cutanée en relief qui démange (urticaire).		✓
	<b>Réaction immunitaire</b> , y compris vascularite (gonflement des vaisseaux sanguins) accompagnée de symptômes tels ecchymoses et plaques rouges.		✓
	<b>Hypertension intracrânienne bénigne</b> Maux de tête persistants accompagnés de malaise (nausées, vomissements) et changements de votre vision, y compris vision floue.		✓
Très rare	<b>Troubles gastriques</b> Douleur abdominale intense (ventre) accompagnée ou non de diarrhée hémorragique, sensation de malaise (nausées et vomissements). Ces signes peuvent indiquer un problème abdominal grave.		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacie sans tarder
Inconnu	<b>Kératite</b> (inflammation de la cornée).		✓
	<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) pouvant être mortelle accompagnée de symptômes tels douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée et selles grasses.		✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si HANZEMA cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.
- HANZEMA doit être conservé entre 15° et 30 °C. Conserver le produit dans le boîte original pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler.
- Retournez toute capsule non utilisée à votre pharmacien à la fin du traitement.

**Signalement des effets secondaires**

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

- en consultant la page Déclaration des effets indésirables du site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la manière de déclarer des effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

**E PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet de HANZEMA :**

- Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada ou le site de Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc. au [www.drreddys.com](http://www.drreddys.com), ou en téléphonant chez Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc. au 1-855-845-1739.

Pour signaler un effet secondaire lié à HANZEMA, veuillez composer le 1-855-845-1739.

Ce dépliant a été préparé par Dr. Reddy's Laboratories, Inc.

**Propriétaire du DIN:**

**Dr. Reddy's Laboratories, Inc.**

Princeton, NJ – 08540 USA

**Importé par:**

**Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.**

Mississauga, ON L4W 4Y1 CANADA

Dernière révision: 15 novembre 2019