

MONOGRAPHIE

PrEPURIS®

Capsules d'isotrétinoïne à 10, 20, 30 et 40 mg

Traitement de l'acné nodulaire/inflammatoire grave, conglobée et récalcitrante

Cipher Pharmaceuticals Inc.
2345 Argentia Road, Suite 100A
Mississauga (Ontario)
L5N 8K4
Canada

Date de préparation :
Le 1^{er} mai 2017

Numéro de contrôle de soumission : 201026

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	26
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

PrEPURIS®

Capsules d'isotrétinoïne à 10, 20, 30 et 40 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules à 10, 20, 30, 40 mg	Aucun <i>Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EPURIS® (isotrétinoïne) est indiqué pour le traitement de :

- l'acné nodulaire et/ou inflammatoire grave
- l'acne conglobata
- l'acné réfractaire

À cause des effets indésirables importants associés à son emploi, EPURIS® doit être réservé dans les cas où les affections précitées ne répondent pas aux traitements de première ligne classiques. EPURIS® ne doit pas être remplacé par d'autres formulations d'isotrétinoïne offertes sur le marché.

EPURIS® doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque d'effets tératogènes chez les femmes fertiles et qui sont habitués à prodiguer des conseils aux jeunes adultes pour qui l'isotrétinoïne est généralement indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes ainsi que Populations particulières, Femmes enceintes).

Il convient de procéder à une évaluation minutieuse de l'état mental des sujets, y compris la détermination de la possibilité d'antécédents de maladie psychiatrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Facultés mentales).

Il est fortement recommandé de limiter toutes les ordonnances d'EPURIS® à une provision

d'un mois de façon à encourager les patients à retourner pour un suivi des effets secondaires.

Enfants (12 à 17 ans)

Il n'est pas recommandé d'administrer EPURIS® à des patients de moins de 12 ans. Il y a lieu de soupeser attentivement l'administration d'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné nodulaire réfractaire grave aux enfants âgés de 12 à 17 ans, en particulier chez ceux qui présentent une maladie osseuse structurelle ou métabolique connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Les études cliniques sur l'isotrétinoïne ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Bien que l'expérience clinique décrite dans les comptes rendus ne montre pas de différence dans les réponses entre les sujets plus jeunes et les personnes âgées, on pourrait s'attendre à ce que les effets du vieillissement augmentent certains des risques associés au traitement par l'isotrétinoïne.

CONTRE-INDICATIONS

EPURIS® (isotrétinoïne) est contre-indiqué durant la grossesse.

- Les femmes doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par EPURIS® et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. L'isotrétinoïne cause de graves malformations congénitales chez une très forte proportion d'enfants nés de femmes devenues enceintes alors qu'elles prenaient de l'isotrétinoïne, à quelque dose que ce soit, même pendant une brève période. Tout fœtus exposé court le risque d'être touché. Il n'existe aucun moyen précis de déterminer si un fœtus exposé a été touché (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes enceintes).
- Si une grossesse survient pendant le traitement par EPURIS® ou durant le mois qui suit la fin du traitement, le traitement par EPURIS® doit être immédiatement arrêté et le médecin et la patiente doivent discuter du bien-fondé de la poursuite de la grossesse.
- EPURIS® doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

EPURIS® est aussi contre-indiqué dans les cas suivants :

- allaitement,
- insuffisance hépatique et rénale,
- hypervitaminose A,
- patients dont les taux de lipides dans le sang sont très élevés (hyperlipidémie),
- emploi de tétracyclines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Système nerveux ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament),
- sensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un de ses excipients. Les capsules d'EPURIS® contiennent des macroglycérides stéariques, de l'huile de soya, du mono-oléate de sorbitane et du gallate de propyle (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT : Composition).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Tous les patients doivent signer le formulaire d'information/de consentement/d'entente avant d'amorcer le traitement par l'isotrétinoïne. Ce formulaire de consentement est conçu pour s'assurer que les patients ont été informés au sujet des risques psychiatriques et tératogènes associés à l'isotrétinoïne avant le début du traitement et qu'ils comprennent ces risques. Le formulaire de consentement peut être téléchargé à partir du site Web du programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] à l'adresse www.epuris.ca, ou en communiquant avec le Service à la clientèle au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).

Mises en garde et précautions importantes

- **Prévention de la grossesse** : L'isotrétinoïne est reconnue pour être un produit tératogène et est contre-indiquée durant la grossesse (voir l'encadré à la section CONTRE-INDICATIONS). Le médecin **ne doit prescrire** EPURIS[®] aux femmes fertiles **que** si **TOUTES** les conditions indiquées à la section « **Conditions d'utilisation** » sont remplies.

De plus, quand le médecin prescrit ce médicament à des femmes fertiles, il **DOIT** utiliser le **Programme PEER^{MC} (Patient Engagement and Education Resource) d'EPURIS[®]** qui comporte les documents suivants :

- **information détaillée sur les risques que comporte ce médicament**
- **liste de contrôle des critères qui DOIVENT être respectés avant que le médicament ne soit prescrit à des patientes fertiles**
- **renseignements détaillés sur les différentes méthodes contraceptives**
- **formulaire de consentement éclairé qui devra être lu et signé par la patiente**
- **rappels mensuels du test de grossesse, dont le médecin se servira à chaque visite de la patiente durant la période de traitement**

Les renseignements ci-dessus peuvent être téléchargés à partir du site Web du **Programme PEER^{MC} d'EPURIS[®]** à l'adresse www.epuris.ca, ou en communiquant avec le Service à la clientèle au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).

- **Facultés mentales** : Certains patients traités par l'isotrétinoïne sont devenus déprimés; certains ont tenté de se suicider. Même si une relation de cause à effet n'a pas été établie, tous les patients doivent être examinés et suivis en vue de déceler les signes de dépression durant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire). Avant d'instaurer un traitement par EPURIS[®], le médecin doit déterminer si le patient est déprimé ou présente des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise d'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir un traitement psychiatrique approprié au besoin. Cependant, l'arrêt d'EPURIS[®] pourrait ne pas soulager les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychologique ou psychiatrique plus approfondie pourrait être nécessaire.

Une liste de contrôle de dépistage psychiatrique est offerte aux médecins pour les aider à détecter la présence de symptômes de dépression/tendances suicidaires chez leurs patients avant le traitement et pour les aider à surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques durant le traitement.

Les documents suivants sont offerts aux médecins et aux pharmaciens. Veuillez communiquer avec votre représentant EPURIS® ou le Service à la clientèle indiqué ci-dessous.

- **liste de contrôle de prévention des grossesses**
- **formulaire d'information/consentement/entente**
- **liste de contrôle du traitement par EPURIS® et de surveillance du patient**
- **guide de surveillance des épreuves de laboratoire**
- **organigramme du programme PEER^{MC}**
- **feuilles de rappel du patient**
- **liste de contrôle de dépistage psychiatrique**

Service à la clientèle de Cipher Pharmaceuticals Inc. :
2345 Argentia Road, Suite 100A, Mississauga (Ontario) L5N 8K4
Tél. : 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS)
Télé. : 1-855-337-8747
www.epuris.ca

- **Système nerveux** : On a signalé des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne associés à l'administration de l'isotrétinoïne, dont certains comportaient l'administration concomitante de tétracyclines (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament). Les premiers symptômes de cette affection comprennent habituellement des maux de tête, des troubles visuels, des nausées et des vomissements. Les patients présentant ces symptômes doivent être évalués pour détecter la présence éventuelle d'un œdème papillaire; le cas échéant, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement et le patient doit être adressé à un neurologue pour diagnostic et traitement. La prise concomitante de tétracyclines devrait être évitée (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament).

Généralités

Réactions cutanées graves

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

Conditions d'utilisation :

EPURIS™ est contre-indiqué chez les femmes fertiles à moins que **TOUTES** les conditions suivantes soient remplies :

1. La patiente souffre d'acné nodulaire et/ou inflammatoire grave et défigurante, d'*acne conglobata* ou d'acné réfractaire aux thérapies standard, y compris les antibiotiques à action générale.
2. La patiente est fiable pour ce qui est de comprendre et de suivre les instructions.
3. Toutes les patientes doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant d'amorcer le traitement. **Le médecin peut obtenir ce formulaire par l'intermédiaire du site Web www.epuris.ca ou en communiquant avec le Service d'information sur les médicaments de Cipher Pharmaceuticals Inc. au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).**
4. La patiente est capable et désireuse de se conformer aux mesures contraceptives efficaces obligatoires.
5. La patiente a reçu une explication détaillée verbale et écrite sur les risques d'une exposition fœtale à l'isotrétinoïne et le risque d'échec des méthodes contraceptives, et elle a reconnu avoir compris cette explication. On peut, entre autres, montrer le dessin d'un nourrisson présentant les malformations externes caractéristiques d'une exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.
6. La patiente a été avisée de la nécessité de consulter rapidement son médecin s'il y a un risque de grossesse, et comprend une telle nécessité.
7. La patiente comprend la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux.
8. La patiente utilise sans interruption des mesures contraceptives efficaces pendant un mois avant le début du traitement par EPURIS[®], durant tout le traitement par EPURIS[®] et pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPURIS[®]. Il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes efficaces de contraception (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes enceintes).
9. La patiente a subi deux tests de grossesse qui se sont révélés négatifs avant l'instauration du traitement par EPURIS[®]. Le premier test de grossesse a été effectué lors de l'évaluation initiale quand le médecin a déterminé que la patiente était admissible au traitement par EPURIS[®]. Le second test de grossesse (analyse de sang ou d'urine), ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL avec un résultat négatif, a été effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente a attendu le deuxième ou le troisième jour de son cycle menstruel normal suivant avant de commencer à prendre EPURIS[®].
10. En cas de traitement après une rechute, la patiente doit aussi utiliser sans interruption les mêmes mesures contraceptives efficaces pendant un mois avant le début du traitement par EPURIS[®], durant tout le traitement par EPURIS[®] et pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPURIS[®].

(Pour les points 2 à 9, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes enceintes).

Même les patientes qui normalement n'utilisent pas de méthode contraceptive en raison d'antécédents de stérilité ou d'abstinence de relations sexuelles devraient se voir conseiller d'utiliser une telle méthode pendant le traitement par EPURIS[®], conformément aux directives mentionnées ci-dessus. Même les patientes aménorrhéiques doivent suivre les recommandations relatives aux mesures contraceptives efficaces.

Les renseignements concernant le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes) sont également fournis directement aux patientes dans

l'emballage d'EPURIS[®] facilitant l'observance. Dans ces renseignements, on demande aux patientes fertiles qui n'ont pas reçu de conseils sur le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] de communiquer avec leur médecin.

Les patientes devraient aussi être informées qu'elles peuvent recevoir des conseils confidentiels sur la contraception (fournis par un professionnel de la santé). Ce service est mis à la disposition des patientes par Cipher Pharmaceuticals Inc.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le risque d'anomalies fœtales importantes est extrêmement élevé (25 % ou plus) si une grossesse survient pendant le traitement par l'isotrétinoïne ou durant le mois qui suit la fin du traitement. Tout fœtus exposé à l'isotrétinoïne court le risque d'être touché. Des anomalies associées à l'emploi de l'isotrétinoïne pendant la grossesse ont été signalées. Ces anomalies comprennent :

anomalies touchant le SNC (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, malformations de la fosse cérébrale postérieure, dysfonction des nerfs crâniens, malformation du cervelet); craniofaciales (anotie, microtie, oreilles implantées bas, petitesse ou absence du conduit auditif externe, microphthalmie, dysmorphie faciale, division palatine); cardiaques (anomalies septales, malformations de la crosse de l'aorte, tétralogie de Fallot); anomalies au niveau du thymus et déficience en parathormone. Des cas de scores de QI inférieurs à 85 avec ou sans autre anomalie ont été signalés.

Tests de grossesse : Les femmes fertiles ne doivent pas recevoir EPURIS[®] tant que la possibilité de grossesse n'est pas exclue. La patiente doit subir deux tests de grossesse donnant des résultats négatifs avant l'instauration du traitement par EPURIS[®]. Le premier test de grossesse doit être effectué lors de l'évaluation initiale quand le médecin détermine l'admissibilité de la patiente au traitement par EPURIS[®]. Le second doit être effectué dans les 11 jours précédant le début du traitement. On doit instaurer le traitement par EPURIS[®] le deuxième ou le troisième jour du prochain cycle menstruel normal de la patiente après ce test de grossesse négatif.

Toutes les femmes fertiles traitées par EPURIS[®] doivent absolument être soumises à un test de grossesse tous les mois durant le traitement et un mois après la fin du traitement. La date et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés. On peut utiliser le tableau de surveillance sanguine pour consigner ces résultats et s'en servir comme rappel pour tous les tests qui doivent être effectués, avec leur fréquence.

Ces tests :

- a) servent principalement à rappeler à la patiente qu'elle doit éviter de devenir enceinte;
- b) en cas de grossesse accidentelle, fournissent au médecin et à la patiente l'occasion de discuter immédiatement des risques encourus par le fœtus s'il est exposé à EPURIS[®] et de décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme compte tenu de l'effet tératogène possible d'EPURIS[®] (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie).

Contraception : Une contraception efficace est obligatoire pendant au moins un mois avant l'instauration du traitement par EPURIS[®], pendant la durée du traitement, et pendant un mois après la fin du traitement. Il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes contraceptives fiables, dont une forme de contraception primaire, à moins que la femme ait subi une hystérectomie. Les méthodes contraceptives efficaces comprennent la ligature des trompes, la vasectomie du partenaire, les dispositifs intra-utérins, les contraceptifs oraux et les contraceptifs hormonaux topiques, injectables ou intravaginaux. Les méthodes contraceptives de barrière comprennent les diaphragmes, les condoms en latex et les capes cervicales, lesquelles doivent toutes être utilisées avec un spermicide. Aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent, **c'est pourquoi il est très important que les femmes fertiles utilisent simultanément deux méthodes contraceptives efficaces** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament).

Les grossesses survenant durant le traitement par l'isotrétinoïne et pendant le premier mois qui suit la fin du traitement comportent des risques d'anomalies fœtales et sont associées à un risque accru d'avortement spontané (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie). Il faut arrêter le traitement par EPURIS[®] et aviser la patiente du risque grave auquel est exposé le fœtus si elle devient enceinte pendant le traitement. Si la patiente devient enceinte durant cette période, le médecin et la patiente devront décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'isotrétinoïne est excrétée dans le lait humain. L'isotrétinoïne étant très lipophile, le passage de ce médicament dans le lait maternel est très probable. Vu le risque d'effets indésirables, les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par EPURIS[®] (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfant (12 à 17 ans) : L'innocuité à long terme d'EPURIS[®] chez les enfants prépubertaires (< 12 ans) n'a pas été établie.

Dans les études effectuées sur l'isotrétinoïne, les réactions indésirables signalées chez les enfants âgés de 12 à 17 ans étaient semblables à celles décrites chez les adultes, à l'exception de l'augmentation de l'incidence de douleur dorsale et d'arthralgie (toutes deux parfois d'intensité grave) et de myalgie chez les enfants (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les enfants et leurs soignants doivent être avisés qu'environ 29 % des enfants traités par l'isotrétinoïne ont présenté des douleurs dorsales lors des essais cliniques. La douleur dorsale était d'intensité grave dans 13,5 % des cas et s'est produite plus fréquemment chez les filles que chez les garçons. Dans le cadre d'un essai clinique évaluant l'isotrétinoïne, 22 % des enfants (79/358) se sont plaints d'arthralgies, celles-ci étant graves chez 7,6 % (6/79) d'entre eux. Il y a lieu d'effectuer une évaluation appropriée de l'appareil locomoteur des patients présentant ces symptômes pendant ou après le traitement par l'isotrétinoïne. Il faut envisager d'arrêter le traitement par EPURIS[®] si l'on décèle toute anomalie significative.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur l'isotrétinoïne ne comportaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au

traitement différemment des sujets plus jeunes.

Groupes spéciaux : Chez les patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou trouble du métabolisme des lipides) traités par EPURIS[®], il peut être nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme et Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique) et/ou la glycémie.

Patients de sexe masculin : Les données disponibles laissent entendre que le taux d'exposition maternelle au sperme de patients traités par l'isotrétinoïne n'a pas une ampleur suffisante pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne. On ne connaît pas la dose seuil d'exposition à l'isotrétinoïne provoquant des malformations congénitales. Les rapports post-commercialisation des 20 dernières années comptent 4 cas de malformations isolées, compatibles avec les caractéristiques de l'exposition du fœtus aux rétinoïdes; toutefois, deux de ces rapports sont incomplets, et il existe des explications possibles pour les effets observés signalés dans les deux autres rapports.

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent pas partager leur médicament avec qui ce que soit, surtout pas avec des personnes de sexe féminin.

À des doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne ne modifie pas le nombre, la motilité ni la morphologie des spermatozoïdes.

Les patientes et les patients doivent recevoir un exemplaire des Renseignements pour le consommateur (Partie III).

Don de sang

Il est recommandé de ne pas donner de sang aux fins de transfusion au cours du traitement par EPURIS[®] ni durant le premier mois qui suit l'arrêt du traitement. En théorie, le sang de ces donneurs pourrait présenter un faible risque pour le fœtus s'il était transfusé à une femme enceinte durant le premier trimestre de sa grossesse.

Appareil cardiovasculaire

Environ 25 % des patients recevant de l'isotrétinoïne ont présenté une hausse de la concentration de triglycérides dans le plasma. Environ 15 % ont présenté une baisse de la concentration des lipoprotéines de haute densité et environ 7 % ont présenté une augmentation des taux de cholestérol. Ces effets sur les taux de triglycérides, de lipoprotéines de haute densité et de cholestérol sont réversibles après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire).

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

On connaît mal les conséquences cardiovasculaires de l'hypertriglycéridémie, mais on sait qu'elle peut augmenter les risques pour le patient. Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire). En perdant du poids, en limitant leur consommation

de graisse et d'alcool et en réduisant la posologie, certains patients ont pu faire régresser une hausse de la concentration de triglycérides sans interrompre leur traitement par l'isotrétinoïne. Un sujet obèse atteint de la maladie de Darier a présenté une hausse de la concentration de triglycérides et des xanthomes éruptifs consécutifs.

Nez / gorge / oreilles

On a signalé une atteinte auditive à certaines fréquences chez quelques patients traités par l'isotrétinoïne. Les patients qui présentent un acouphène ou une atteinte auditive doivent arrêter le traitement par EPURIS® et être orientés vers un spécialiste afin de subir une évaluation plus approfondie.

Système endocrinien et métabolisme

Il est possible que les patients diabétiques ou présentant des antécédents familiaux de diabète aient de la difficulté à contrôler leur glycémie pendant le traitement par EPURIS®; une mesure de la glycémie devrait donc être effectuée périodiquement dans les cas connus ou soupçonnés de diabète. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des valeurs élevées de la glycémie à jeun ont été signalées, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant le traitement par l'isotrétinoïne (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire).

Appareil digestif

La prise d'isotrétinoïne a été associée à la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris l'iléite régionale, la colite et des hémorragies) chez des personnes sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients présentant des douleurs abdominales, des saignements rectaux ou une diarrhée grave devraient immédiatement cesser de prendre EPURIS®. Dans certains cas, les symptômes se sont poursuivis après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On recommande d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant le traitement et à intervalles réguliers durant le traitement (un mois après le début du traitement et à intervalles d'au moins trois mois par la suite, à moins que la situation clinique exige une surveillance plus fréquente). On a noté plusieurs cas d'hépatite clinique, cas considérés comme étant peut-être ou probablement reliés au traitement par l'isotrétinoïne. De plus, des hausses faibles à modérées des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez environ 15 % des personnes traitées, au cours des études cliniques; certaines de ces valeurs sont revenues à la normale après réduction de la posologie ou avec la poursuite du traitement. S'il s'avère difficile de normaliser ces taux, ou si on soupçonne la présence d'hépatite durant le traitement par EPURIS®, il faut interrompre le traitement et effectuer des tests plus approfondis pour en établir la cause (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire).

Il y a eu quelques rapports de **pancréatite aiguë**, que l'on sait potentiellement mortelle. Dans certains cas, la pancréatite aiguë a été associée à une hausse des taux de triglycérides qui ont dépassé 800 mg/dL ou 9 mmol/L (voir Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire). Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de

triglycérides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire). Le traitement par EPURIS® doit être interrompu si l'hypertriglycémie ne peut être contrôlée ou si des symptômes de pancréatite surviennent.

Système immunitaire

Des réactions anaphylactiques ont été notées avec l'isotrétinoïne. Ces réactions étaient plus graves après une exposition préalable à des rétinoïdes topiques. On a signalé des réactions cutanées allergiques et certains cas graves de vascularite allergique, souvent accompagnés de purpura (ecchymoses et taches rouges) des extrémités et d'une atteinte extracutanée. Les réactions allergiques graves nécessitent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

Appareil locomoteur

On ignore les effets de plusieurs cycles de traitement par EPURIS® sur l'appareil locomoteur en développement. Des données indiquent qu'un traitement prolongé à fortes doses ou des traitements répétés d'isotrétinoïne ont un plus grand effet sur l'appareil locomoteur qu'un traitement unique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants).

Dans le cadre d'un essai clinique pivot (ISOCT 08.01) mené auprès de 924 patients, des effets indésirables liés à l'appareil locomoteur et aux tissus conjonctifs ont été signalés chez environ 37 % des patients et des symptômes musculosquelettiques chez environ 24 % des patients. Une élévation du taux sérique de la créatine kinase (≥ 350 U/L) a été signalée chez environ 29 % des patients, et l'effet indésirable « hausse de la créatine kinase dans le sang », chez 6 % des patients. Dans le même essai, 27 des 306 adolescents (8,8 %) ont accusé une baisse de leur densité minérale osseuse (DMO), définie comme une baisse de la DMO de la colonne lombaire ou de la hanche totale ≥ 4 % ou du col fémoral ≥ 5 % durant la période de traitement de 20 semaines. Des examens radiologiques répétés effectués au cours des 2 à 3 mois suivant les examens radiologiques post-traitement n'ont montré aucune récupération de la DMO. Les données à plus long terme, recueillies entre les mois 4 et 11, ont démontré que trois des sept patients présentaient une DMO de la hanche totale et du col fémoral inférieure à la DMO de départ avant le traitement, et que deux autres patients ne présentaient pas l'augmentation de leur DMO par rapport au départ attendue au sein de cette population d'adolescents.

Dans un essai clinique ouvert (n = 217) au cours duquel un seul traitement par ACCUTANE été administré à des enfants âgés de 12 à 17 ans pour traiter une acné nodulaire réfractaire grave, les valeurs de la densité osseuse à plusieurs endroits du squelette n'ont pas baissé de façon significative (changement > -4 % au niveau du rachis lombaire et changement > -5 % au niveau de la hanche totale) ou ont augmenté chez la plupart des patients. Un patient a accusé une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire > 4 %, selon des valeurs non corrigées. Seize patients (7,9 %) ont présenté une diminution de la DMO de la colonne lombaire > 4 %, et les autres (92 %), une réduction non significative ou une augmentation (après ajustement en fonction de l'indice de masse corporelle). Une réduction de la DMO de la hanche totale > 5 % a été notée chez neuf patients (4,5 %), selon des valeurs non corrigées. Une diminution de la DMO de la hanche totale > 5 % a été observée chez 21 patients (10,6 %); tous les autres (89 %) ont présenté soit une baisse non significative ou une hausse (après ajustement en

fonction de l'indice de masse corporelle). Des études de suivi, d'une durée maximale de 11 mois, portant sur huit des patients dont la DMO avait baissé, ont mis en évidence une augmentation de la DMO du rachis lombaire chez cinq patients, tandis que les trois autres avaient une DMO du rachis lombaire inférieure à celle mesurée au départ. Les valeurs de la DMO de la hanche totale sont demeurées en dessous des valeurs initiales (extrêmes : -1,6 à -7,6 %) chez cinq des huit patients (62,5 %).

Dans cet essai clinique, des élévations passagères de la créatine phosphokinase ont été observées chez 12 % des patients, notamment chez ceux qui effectuaient une activité physique vigoureuse, en association aux réactions indésirables musculo-squelettiques signalées, comme des douleurs dorsales, une arthralgie, une blessure à un membre ou un claquage musculaire. Chez ces patients, environ la moitié des taux accrus de créatine phosphokinase sont revenus à la normale en deux semaines et l'autre moitié, en quatre semaines. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été signalé dans cet essai.

Dans une étude de prolongation en mode ouvert portant sur dix patients de 13 à 18 ans qui avaient commencé un deuxième traitement par ACCUTANE quatre mois après le traitement initial, deux patients présentaient une réduction moyenne de la DMO du rachis lombaire atteignant 3,25 %.

Des cas d'ostéoporose, d'ostéopénie, de fractures osseuses et de retard de consolidation ont été rapportés spontanément parmi la population traitée par l'isotrétinoïne. Bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas été établi, il n'a pas non plus été exclu. Les effets à plus long terme n'ont pas été étudiés. Il est important de prescrire EPURIS® à la posologie recommandée, sans dépasser la durée d'administration recommandée.

Les médecins doivent faire preuve de prudence quand ils prescrivent EPURIS® aux personnes qui ont une prédisposition génétique à l'ostéoporose liée à l'âge, des antécédents d'ostéoporose juvénile, une ostéomalacie ou d'autres troubles du métabolisme osseux, y compris les sujets anorexiques et ceux qui prennent depuis longtemps des médicaments qui provoquent une ostéoporose ou une ostéomalacie, et/ou qui perturbent le métabolisme de la vitamine D (corticostéroïdes par voie générale et anticonvulsivants). Le risque peut être accru chez les patients qui pratiquent des sports associés à un impact répétitif, où le risque de spondylolisthésis, accompagnée ou non d'une spondylolyse, et d'une épiphysiolyse de la hanche, au début et vers la fin de l'adolescence, est connu. Des fractures et/ou un retard de consolidation sont survenus chez des personnes qui s'adonnaient à ce genre d'activités pendant qu'elles prenaient EPURIS® ou après un traitement par EPURIS®. Bien qu'un lien de cause à effet avec EPURIS® n'ait pas été établi, on ne peut pas l'exclure.

Hyperostose

Vu la possibilité de modifications osseuses, il convient d'effectuer une évaluation minutieuse du rapport avantages/risques chez chaque patient et de restreindre l'administration d'EPURIS® aux cas graves d'acné. On a signalé des changements osseux, notamment une ossification prématurée des cartilages de conjugaison, une hyperostose et une calcification des tendons et des ligaments, apparus après plusieurs années d'administration de doses élevées pour traiter des troubles de la kératinisation. En général, les doses, la durée du traitement et la dose cumulative totale chez ces patients dépassaient considérablement les recommandations relatives au

traitement de l'acné.

Au cours d'essais cliniques sur l'emploi d'EPURIS® à une posologie moyenne de 2,24 mg/kg/jour pour traiter les troubles de la kératinisation, on a observé une prévalence élevée d'hyperostose squelettique. Chez deux enfants, les radiographies ont évoqué une ossification prématurée des cartilages de conjugaison. En outre, on a noté de l'hyperostose squelettique chez six des huit patients participant à une étude prospective sur les troubles de la kératinisation.

Au cours d'études prospectives, on a également observé des signes radiologiques d'hyperostose squelettique minime et de calcification des tendons chez des patients souffrant d'acné kystique et ayant suivi un seul traitement par EPURIS® aux doses recommandées. On note des cas signalés spontanément d'ossification prématurée des cartilages de conjugaison chez des patients atteints d'acné et recevant des doses recommandées d'isotrétinoïne. On ne connaît pas l'effet de plusieurs cycles de traitement par l'isotrétinoïne sur l'ossification des cartilages de conjugaison.

Dans une étude clinique menée auprès de 217 enfants (de 12 à 17 ans) atteints d'acné nodulaire réfractaire grave, on n'a observé aucun cas d'hyperostose après 16 à 20 semaines de traitement par l'isotrétinoïne à raison de 1 mg/kg/jour environ, administré en deux doses fractionnées. Il pourrait falloir plus longtemps à l'hyperostose pour apparaître. L'évolution et l'importance cliniques demeurent inconnues.

Une myalgie ou une arthralgie (bénignes ou modérées) peuvent survenir et peuvent être associées à une réduction de la tolérance aux exercices vigoureux (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Troubles locomoteurs). Une hausse des taux sériques de créatine kinase a été signalée chez des patients sous isotrétinoïne, en particulier lorsque les activités physiques étaient vigoureuses. Il peut être nécessaire de cesser le traitement par EPURIS®.

Fonction visuelle

Des opacités cornéennes sont survenues chez des patients recevant de l'isotrétinoïne pour leur acné et plus souvent dans les cas où des doses élevées ont été utilisées chez des patients présentant des troubles de la kératinisation. Il y a habituellement disparition de la sécheresse oculaire, des opacités cornéennes, de la baisse de la vision nocturne, de la kératite, de la blépharite et de la conjonctivite après l'arrêt du traitement par EPURIS®. Vu le risque de kératite, il faut surveiller les patients présentant une sécheresse oculaire. Tous les patients qui ont des troubles visuels doivent cesser de prendre EPURIS® et subir un examen ophtalmologique. Environ 3 % des patients ont présenté une perte d'acuité visuelle qui n'a pas été entièrement récupérée à la fin de l'étude (voir Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Troubles ophtalmiques). La sécheresse oculaire peut être soulagée par l'application d'un lubrifiant oculaire en pommade ou de larmes artificielles. Il pourrait se produire une intolérance aux lentilles cornéennes qui risque d'obliger le patient à porter des lunettes pendant le traitement.

La vision nocturne a été réduite chez un certain nombre de patients prenant de l'isotrétinoïne; dans de rares cas, elle a persisté après le traitement (voir RÉACTIONS

INDÉSIRABLES : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, (Troubles ophtalmiques). Comme cet effet est survenu de façon soudaine dans certains cas, on doit avertir les patients de la survenue possible de ce problème et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule la nuit. Les patients qui présentent une déficience visuelle doivent cesser de prendre EPURIS® et subir un examen ophtalmologique. Il faut surveiller de près tout problème visuel.

Peau

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois constatée au début du traitement, mais cet effet diminue avec la poursuite du traitement, généralement en 7 à 10 jours, et ne nécessite habituellement pas un ajustement de la dose.

Il faut éviter l'exposition à une lumière solaire intense ou aux rayons UV. Si une telle exposition est nécessaire, on doit utiliser une protection solaire avec un facteur de protection FPS d'au moins 15.

On recommande d'éviter les techniques de dermabrasion chimique énergiques et les traitements cutanés au laser pendant le traitement par EPURIS® et pendant les 5 ou 6 mois après la fin du traitement, à cause du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques et, plus rarement, d'hyper- ou d'hypopigmentation dans les zones traitées.

On recommande d'éviter l'épilation à la cire pendant le traitement par EPURIS® et pendant les 5 ou 6 mois suivant le traitement, à cause du risque de décapage épidermique, de cicatrices ou de dermatite.

L'administration concomitante d'EPURIS® et d'agents antiacnéiques kératolytiques ou exfoliants doit être évitée, car cela pourrait exacerber l'irritation locale.

Il faut conseiller aux patients d'utiliser une crème ou un onguent hydratant pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres dès le début du traitement, puisque EPURIS® est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des cas de réactions cutanées graves ont été signalés après la commercialisation d'EPURIS® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions cutanées graves).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tests de grossesse : La patiente doit subir deux tests de grossesse dont les résultats sont négatifs (dosage de la β -hCG urinaire ou sérique) avant l'instauration du traitement par EPURIS®. Le premier test de grossesse doit être effectué lors de l'évaluation initiale, quand le médecin détermine que la patiente est admissible au traitement par EPURIS®. Le second test de grossesse, ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL, doit être négatif et être 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 son prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre EPURIS®. **Le test de grossesse doit être répété tous les mois** durant le traitement par EPURIS® et un mois après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés.

Signes de dépression : Humeur morose, désespoir, sentiment de culpabilité, sentiment de dévalorisation ou d'incapacité, perte du plaisir ou de l'intérêt pour les activités, fatigue, difficultés de concentration, changements dans les habitudes de sommeil, variations dans le poids ou l'appétit, pensées suicidaires ou tentatives de suicide, agitation, irritabilité, actions sur des impulsions dangereuses et symptômes physiques persistants ne répondant pas au traitement. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise d'EPURIS[®], le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir un traitement psychiatrique approprié.

Les tests suivants sont exigés avant d'instaurer le traitement par EPURIS[®], après un mois de traitement et par la suite, quand la situation clinique l'exige :

- Dosages des lipides sériques : recommandés (dans des conditions à jeun) avant le début du traitement par EPURIS[®] et périodiquement par la suite (un mois après le début du traitement) jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet d'EPURIS[®] sur les taux de lipides (ce qui prend généralement quatre semaines) ainsi qu'à la fin du traitement.
- Formule sanguine et formule leucocytaire : pour la détection précoce de la leucopénie, de la neutropénie, de la thrombopénie et de l'anémie.
- Tests de la fonction hépatique : On a observé des augmentations des taux initiaux d'ALT, d'AST et d'ALP chez environ 15 % des patients. On recommande d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant le traitement et à intervalles réguliers durant le traitement (un mois après le début du traitement et à intervalles d'au moins trois mois par la suite) à moins que la situation clinique n'exige un suivi plus fréquent.
- Glycémie : Une mesure de la glycémie doit être effectuée périodiquement chez tous les patients, et en particulier dans les cas connus ou soupçonnés de diabète.

Une liste de contrôle des symptômes psychiatriques est offerte aux médecins pour les aider à dépister la présence de dépression/tendances suicidaires chez leurs patients avant le traitement ainsi que pour surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques durant le traitement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous reflètent les données tirées des études cliniques menées sur EPURIS[®] (isotrétinoïne) ainsi que de l'expérience post-commercialisation. On ne connaît pas le lien entre certaines de ces réactions et le traitement par EPURIS[®].

Plusieurs des réactions indésirables et des effets secondaires constatés ou attendus chez les patients traités par l'isotrétinoïne sont semblables à ceux décrits chez les patients qui reçoivent de fortes doses de vitamine A.

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des réactions indésirables observées lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Le tableau 1 présente les effets indésirables courants ($\geq 1\%$) signalés dans le cadre d'une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles visant à comparer EPURIS[®] avec un produit de référence administré dans des conditions avec prise d'aliments (non à jeun) chez 925 patients atteints d'acné nodulaire réfractaire grave.

Dans l'étude décrite ci-dessus (ISOCT.08.01), presque tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) dans les deux groupes, et ce, dans des proportions similaires (92 % chez les patients recevant EPURIS[®] et 90 % chez les patients recevant le produit de référence [formulation commercialisée d'isotrétinoïne]). La plupart de ces EI étaient reliés au traitement (87 % dans le cas d'EPURIS[®] et 84 % pour ce qui est du médicament de référence).

Des effets indésirables liés à l'appareil locomoteur et aux tissus conjonctifs ont été signalés chez environ 37 % des patients et des symptômes musculosquelettiques, chez environ 24 % des patients. Une élévation du taux sérique de la créatine kinase a été signalée en tant que valeur de laboratoire élevée dépassant le seuil d'alerte (≥ 350 U/L) chez environ 29 % des patients, et l'incidence des hausses des taux sanguins de créatine kinase était de 6 %.

L'évaluation systématique de l'acuité visuelle (AV) (échelle de Snellen) a été effectuée chez la plupart des patients et a révélé que 20 % des patients du groupe EPURIS[®] et 15 % des patients du groupe de référence présentaient une détérioration de l'AV, laquelle était cependant réversible chez la plupart des patients. Toutefois, 3,7 % des patients (17/464) du groupe EPURIS[®] et 3 % des patients (14/460) du groupe de référence n'ont pas récupéré complètement leur acuité visuelle de départ.

Aucun décès n'a été signalé durant l'étude et les taux d'effets indésirables graves (EIG) étaient relativement faibles dans les deux groupes (1,1 à 1,5 %). Trois EIG ont été considérés comme pouvant être liés à EPURIS[®] (fortes douleurs abdominales, fortes douleurs abdominales hautes et migraine modérée), desquels les patients se sont complètement remis.

Des effets indésirables entraînant l'abandon du traitement ont été signalés chez 4,1 % des patients recevant EPURIS[®] et chez 3,3 % des patients recevant le produit de référence. Ces EI ont été classés dans les catégories « événements psychiatriques » et « événements gastro-intestinaux » dans le groupe EPURIS[®], et dans les catégories « événements psychiatriques » et « événements touchant l'appareil locomoteur/les tissus conjonctifs » dans le groupe recevant le produit de référence.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI) signalés chez ≥ 1 % des patients du groupe recevant EPURIS® comparativement au groupe recevant le produit de référence dans l'étude de phase III à double insu

Effet indésirable	EPURIS® (N = 464)	Produit de référence (N = 460)	Effet indésirable	EPURIS® (N = 464)	Produit de référence (N = 460)
Patients présentant un EI, quel qu'il soit	428 (92,2)	413 (89,8)	Coup de soleil	10 (2,2)	8 (1,7)
Lèvres sèches	209 (45,0)	210 (45,7)	Excoriation	10 (2,2)	4 (0,9)
Peau sèche	205 (44,2)	206 (44,8)	Prurit oculaire	9 (1,9)	17 (3,7)
Dorsalgie	96 (20,7)	89 (19,3)	Congestion nasale	9 (1,9)	5 (1,1)
Sécheresse oculaire	87 (18,8)	78 (17,0)	Anomalie d'un membre à la radiographie	9 (1,9)	8 (1,7)
Arthralgie	64 (13,8)	60 (13,0)	Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	8 (1,7)	10 (2,2)
Épistaxis	54 (11,6)	42 (9,1)	Myalgie	8 (1,7)	7 (1,5)
Céphalées	37 (8,0)	36 (7,8)	Douleurs abdominales	8 (1,7)	3 (0,7)
Rhinopharyngite	36 (7,8)	48 (10,4)	Toux	7 (1,5)	12 (2,6)
Lèvres gercées	34 (7,3)	32 (7,0)	Entorse articulaire	7 (1,5)	10 (2,2)
Dermatite	28 (6,0)	23 (5,0)	Raideur musculosquelettique	7 (1,5)	6 (1,3)
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	26 (5,6)	27 (5,9)	Gastro-entérite virale	7 (1,5)	5 (1,1)
Chéilite	26 (5,6)	19 (4,1)	Vomissements	7 (1,5)	4 (0,9)
Maux musculosquelettiques	25 (5,4)	16 (3,5)	Grippe	6 (1,3)	11 (2,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	25 (5,4)	14 (3,0)	Pharyngite	6 (1,3)	11 (2,4)
Diminution de l'acuité visuelle	23 (5,0)	25 (5,4)	Pharyngite à streptocoques	6 (1,3)	4 (0,9)
Sécheresse nasale	21 (4,5)	23 (5,0)	Cécité nocturne	6 (1,3)	3 (0,7)
Fatigue	20 (4,3)	11 (2,4)	Érythème	6 (1,3)	2 (0,4)
Douleurs musculosquelettiques	19 (4,1)	23 (5,0)	Migraine	6 (1,3)	0
Eczéma	17 (3,7)	20 (4,3)	Orgelet	5 (1,1)	10 (2,2)
Hausse du taux sanguin des triglycérides	17 (3,7)	14 (3,0)	Constipation	5 (1,1)	8 (1,7)
Éruption cutanée	17 (3,7)	14 (3,0)	Anxiété	5 (1,1)	7 (1,5)
Baisse de la densité osseuse	17 (3,7)	7 (1,5)	Perte d'appétit	5 (1,1)	7 (1,5)
Douleur cervicale	14 (3,0)	22 (4,8)	Diarrhée	5 (1,1)	7 (1,5)
Douleur aux extrémités	14 (3,0)	15 (3,3)	Fluctuation du poids	5 (1,1)	6 (1,3)
Vision trouble	14 (3,0)	15 (3,3)	Irritation de l'œil	5 (1,1)	5 (1,1)

Effet indésirable	EPURIS®	Produit de référence	Effet indésirable	EPURIS®	Produit de référence
Nausées	14 (3,0)	10 (2,2)	Asthénopie	5 (1,1)	4 (0,9)
Insomnie	14 (3,0)	9 (2,0)	Ongle incarné	5 (1,1)	4 (0,9)
Déchirure musculaire	14 (3,0)	8 (1,7)	Pyrexie	5 (1,1)	4 (0,9)
Douleur oropharyngée	12 (2,6)	8 (1,7)	Bronchite	5 (1,1)	3 (0,7)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	10 (2,2)	11 (2,4)	Conjonctivite	5 (1,1)	2 (0,4)
Sinusite	10 (2,2)	11 (2,4)	Infection de l'oreille	5 (1,1)	1 (0,2)
Dermatite de contact	10 (2,2)	9 (2,0)			

Certains des EI signalés avaient tendance à être plus fréquents chez un sexe dans les deux groupes; par exemple, la hausse des triglycérides, les arthralgies, les douleurs et la vision trouble étaient plus fréquentes chez les femmes alors que les gerçures aux lèvres, la chéilite, l'épistaxis, la hausse de la créatine kinase et la diminution de la densité osseuse étaient plus fréquentes chez les hommes.

La diminution de l'acuité visuelle, la vision trouble, l'augmentation des triglycérides, les céphalées et la fatigue avaient tendance à être rapportées plus fréquemment chez les adultes que chez les adolescents (12 à 17 ans).

Des cas de diminution de la densité osseuse ont été signalés chez les adolescents des deux groupes de traitement (4 à 8 %), mais pas chez les adultes.

Les réactions indésirables étaient habituellement réversibles à l'arrêt du traitement; certaines ont cependant persisté après l'interruption du traitement.

Réactions indésirables moins souvent signalées (< 1 %) dans les essais cliniques

Les effets indésirables signalés chez les patients recevant EPURIS® dans les essais cliniques sont énumérés ci-dessous.

Organisme entier : herpès simplex, irritabilité, œdème périphérique, soif, douleur thoracique, kyste, retard de cicatrisation, affection pseudogrippale, lymphadénopathie, xérose, malaise, œdème, œdème gravitationnel, trouble des membranes muqueuses et enflure.

Troubles cardiovasculaires : palpitations, tachycardie et coronaropathie.

Troubles endocriniens et métaboliques : augmentation de l'appétit et trouble de la thyroïde.

Troubles gastro-intestinaux : saignement et inflammation des gencives, bouche sèche, malaise abdominal, dyspepsie, hémorroïdes, hémorragie rectale, douleur abdominale basse, gonflement des lèvres, ulcères à la bouche, douleur buccale, dent incluse, distension abdominale, sensibilité abdominale, fissures anales, selles fréquentes, reflux gastro-œsophagien pathologique, récession

gingivale, hématochézie, hypoesthésie orale, hémorragie des lèvres, ulcération des lèvres, douleur œsophagienne, selles douloureuses, fissure rectale, trouble dentaire et maux de dent.

Troubles de l'ouïe : acouphène, douleurs dans les oreilles, hypoacousie, malaise dans les oreilles, inflammation de l'oreille externe, bouchon de cérumen, hyperacousie et vertige.

Troubles cutanés et cutané-muqueux : ecchymoses, prurit, alopecie, eczéma nummulaire, cicatrices, eczéma astéatotique, acné, éruption cutanée papuleuse, exfoliation de la peau, acné kystique, ampoules, texture des cheveux anormale, intertrigo, douleurs à la peau, réaction de photosensibilité, granulome pyogène, décoloration de la peau, acrodermatite, alopecie (effluvium), alopecie androgène, dermatite atopique, dermatite exfoliante, éruption cutanée exfoliante, livedo réticulaire, onycholyse, pityriasis rosé de Gibert, psoriasis, éruption cutanée folliculaire, périonyxis, séborrhée, dépigmentation de la peau, fissures de la peau, irritation de la peau, infections de la peau, lésions de la peau, ulcères de la peau, œdème du visage et télangiectasie.

Troubles locomoteurs : tendinite, spasmes musculaires, arthropathie, raideur des articulations, enflure dans les articulations, douleurs articulaires, raideur des muscles, douleurs thoraciques musculosquelettiques, arthrite, douleurs osseuses, fibromyalgie, douleur à l'aine, rétrécissement de l'espace entre les disques intervertébraux, crépitation articulaire, maux touchant les membres, atrophie musculaire, myosite, arthrose de la colonne vertébrale, kyste synovial et douleurs aux tendons.

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence, sensation d'évanouissement, trouble de la mémoire, nervosité, paresthésie, présyncope, maux de tête d'origine sinusale, syncope et faiblesse.

Troubles ophtalmiques : hyperémie oculaire, augmentation du larmoiement, photophobie, xérophtalmie, blépharite, douleurs oculaires, troubles visuels, blépharospasme, hémorragie conjonctivale, hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, diplopie, eczéma des paupières, hémorragie des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, sensation de corps étrangers dans les yeux, kératite, myopie, œdème orbital, photopsie, pinguécula et kératite ponctuée.

Troubles mentaux : dépression, trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, sautes d'humeur, trouble du sommeil, crises de panique, agitation, stress, trouble d'adaptation, labilité de l'humeur, colère, bradyphrénie, délires, humeur dépressive, désorientation, trouble dysthymique, détresse émotionnelle, hallucination auditive, baisse de la libido, insomnie au milieu de la nuit, idées obsessionnelles, paranoïa et abus de substances.

Troubles respiratoires : rhinorrhée, congestion des sinus, asthme, congestion des voies respiratoires, gorge sèche, trouble de la muqueuse nasale, râles, rhinite saisonnière, syndrome de l'apnée du sommeil, irritation de la gorge, raucité de la voix et respiration sifflante.

Troubles de l'appareil reproducteur : métrorrhagie, règles irrégulières, saignements vulvo-vaginaux, maux vulvo-vaginaux, aménorrhée, kyste au sein, dysménorrhée, épидидymite,

dysfonction érectile, ménorragie, kyste ovarien, rupture de kyste ovarien, prurit génital, kyste testiculaire, écoulement vaginal et kyste vulvaire.

Troubles urinaires : protéinurie, hématurie, dysurie, néphrolithiase et polyurie.

Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire :

Hausse des taux sériques de potassium, hausse des taux sériques de phosphatase alcaline, hausse des taux sériques de bilirubine, hausse des taux sériques d'urée, hausse de la numération plaquettaire, hausse de la numération des éosinophiles, faux résultat positif au test de dépistage de la tuberculose, anomalie des taux de gamma-glutamyltransférase, hausse des taux sériques de cholestérol, présence de glucose dans les urines, baisse de l'hématocrite, protéinurie, thrombopénie, baisse de la numération leucocytaire.

Réactions indésirables du médicament observées après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été observées après l'homologation d'EPURIS®.

Organisme entier : perte de poids, anémie, réactions allergiques et hypertriglycéridémie.

Troubles cardiovasculaires : douleur passagère à la poitrine et vasculopathie thrombotique.

Troubles endocriniens et métaboliques : nouveaux cas de diabète (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme).

Troubles gastro-intestinaux : maladie inflammatoire intestinale, colite, œsophagite/ulcération œsophagienne et autres symptômes gastro-intestinaux non précisés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil gastro-intestinal).

Troubles de l'ouïe : difficulté à percevoir certaines fréquences.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire : hausse de la glycémie à jeun et présence de globules rouges dans les urines.

Troubles cutanéomuqueux et cutanés : poussée d'acné, perte de poils, hypopigmentation, transpiration et urticaire.

Troubles musculosquelettiques : autres types d'anomalies osseuses et rhabdomyolyse.

Troubles neurologiques : convulsions et hypertension intracrânienne bénigne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Système nerveux).

Troubles ophtalmiques : troubles visuels.

Troubles psychiatriques : instabilité émotionnelle, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicide, agression et comportements violents.

Troubles urinaires : symptômes urogénitaux non précisés.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été observées pendant l'utilisation d'autres produits à base d'isotrétinoïne.

Organisme entier : vasculite allergique, hypersensibilité généralisée.

Troubles cardiovasculaires : AVC.

Relation avec la dose administrée : La chéilite et l'hypertriglycéridémie étaient habituellement reliées à la dose administrée.

Troubles gastro-intestinaux : iléite et autres symptômes gastro-intestinaux non précisés.

Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques : Les patients traités par l'isotrétinoïne, en particulier ceux qui présentent des taux élevés de triglycérides, courent un risque de pancréatite. Des cas rares de pancréatite mortelle et plusieurs cas d'hépatite clinique ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire : baisse des paramètres liés aux globules rouges, diminution des taux sériques des lipoprotéines de haute densité (HDL), hyperuricémie, hausse des taux de sédimentation, présence de globules blancs dans les urines et protéinurie.

Une hausse des taux sériques des enzymes hépatiques peut se manifester, surtout aux posologies élevées. En général, les hausses observées se sont maintenues à l'intérieur de la gamme des valeurs normales et sont parfois revenues aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement; on a cependant noté chez quelques personnes des augmentations significatives qui ont nécessité une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par l'isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Troubles cutanéomuqueux et cutanés : acné fulminante, desquamation, xanthome éruptif, érythème facial, dystrophie unguéale, bouffées de chaleur, fragilité de la peau, hirsutisme, hyperpigmentation, desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, réaction photoallergique, vasculite (y compris granulomateuse avec polyangéite), trouble de la cicatrisation des plaies (cicatrisation retardée ou tissu de granulation exubérant avec formation de croûtes), érythème noueux et exanthème. Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalés en association avec la prise d'isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions cutanées graves).

Troubles musculosquelettiques : calcification des tendons et des ligaments, soudure épiphysaire prématurée, hyperostose squelettique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur, Hyperostose) et d'autres types d'anomalies osseuses.

Après la commercialisation de ces produits, on a signalé des cas graves de rhabdomyolyse, menant souvent à l'hospitalisation, en particulier chez les patients pratiquant des activités physiques vigoureuses.

Troubles neurologiques : léthargie.

Troubles ophtalmologiques : cataractes, trouble de la perception des couleurs, névrite optique, œdème papillaire en tant que signe d'hypertension intracrânienne bénigne et déficience de perception des couleurs. Des opacités cornéennes ont été signalées chez des patients atteints d'acné nodulaire ou inflammatoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction visuelle). On a signalé des cas de réduction de l'acuité visuelle nocturne qui ont persisté dans de rares cas après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction visuelle).

Troubles respiratoires : altération de la voix et bronchospasme survenant parfois chez des patients ayant des antécédents d'asthme.

Troubles urinaires : glomérulonéphrite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tétracyclines : On a signalé de rares cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) après l'administration d'isotrétinoïne ou de tétracyclines. Il faut donc éviter l'administration concomitante de tétracyclines lors de la prise d'isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Système nerveux).

Vitamine A : Comme l'isotrétinoïne est apparentée à la vitamine A, on devrait aviser les patients de ne prendre aucun supplément vitaminique contenant de la vitamine A, afin d'éviter la manifestation d'effets toxiques additifs.

Phénytoïne : L'isotrétinoïne n'a pas modifié la pharmacocinétique de la phénytoïne dans une étude regroupant sept volontaires en santé. Ce résultat cadre avec l'observation *in vitro* selon laquelle ni l'isotrétinoïne ni ses métabolites n'ont un effet inducteur ou inhibiteur sur l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 hépatique humain. La phénytoïne est reconnue pour son effet ostéomalacique. Aucune étude clinique n'a été réalisée en vue d'évaluer expressément l'interaction potentielle entre la phénytoïne et l'isotrétinoïne en ce qui concerne la perte osseuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

Noréthindrone et éthinylœstradiol : Dans une étude portant sur 31 femmes non ménopausées présentant une acné nodulaire réfractaire grave et prenant le contraceptif oral OrthoNovum® 7/7/7, la prise d'isotrétinoïne à la posologie recommandée de 1 mg/kg/jour n'a pas entraîné de changement pertinent, sur le plan clinique, des paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, ni des taux sériques de progestérone, de FSH (folliculostimuline) et de LH (lutéinostimuline). Il n'est cependant pas entièrement exclu que la prise d'isotrétinoïne entraîne une interaction médicamenteuse qui fasse baisser l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Préparations de progestérone à très faible dose (minipilules) : Ces préparations ne constituent pas une méthode contraceptive convenable durant le traitement par EPURIS®.

Corticostéroïdes à action générale : On sait que les corticostéroïdes à action générale provoquent une ostéoporose. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer expressément l'interaction potentielle entre les corticostéroïdes à action générale et l'isotrétinoïne en ce qui concerne la perte osseuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

Interactions médicament-aliment

Après l'administration d'une seule capsule de 40 mg d'EPURIS® avec un repas riche en calories et en gras chez des sujets en santé, la moyenne (CV exprimé en %) de l'ASC_T de l'isotrétinoïne

était de 6 095,2 ng•h/mL (26 %). La C_{max} de l'isotrétinoïne était de 394,3 ng/mL (39 %) et le délai médian avant l'atteinte de la concentration maximale était de 4,5 heures.

Après l'administration d'une seule capsule de 40 mg d'EPURIS® dans des conditions à jeun, la moyenne (CV exprimé en %) de l'étendue de l'exposition (ASC_T) à l'isotrétinoïne était de 4 045 ng•h/mL (20 %), ce qui représente une diminution de 33 % par rapport aux conditions avec prise d'aliments riches en gras. La concentration plasmatique maximale moyenne de l'isotrétinoïne (CV exprimé en %) (C_{max}) était de 313 ng/mL (26 %), soit une diminution de 20 % par rapport aux conditions avec prise d'aliments, le délai médian avant l'atteinte de la concentration maximale étant de 2,5 heures chez les volontaires en santé, ce qui représente une diminution de 45 % par rapport aux conditions à jeun.

Interactions médicament-plante médicinale

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'effet thérapeutique de l'isotrétinoïne dépend de la dose administrée et varie d'un patient à l'autre. Il faut donc ajuster la posologie individuellement d'après la réaction obtenue et la tolérance au médicament. Dans la plupart des cas, on obtient une suppression complète ou presque complète de l'acné au moyen d'un seul cycle de traitement de 12 à 16 semaines. Si un deuxième cycle de traitement est nécessaire, il pourra être amorcé huit semaines ou plus après la fin du premier cycle, puisque l'expérience a montré que l'état des patients peut continuer à s'améliorer après l'arrêt du traitement.

Étant donné que les propriétés pharmacocinétiques peuvent différer, les capsules d'EPURIS® ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant de l'isotrétinoïne.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement initial : La dose initiale d'EPURIS® devrait être individualisée en fonction du poids du patient et de la gravité de la maladie.

Au début, les patients devraient en général recevoir 0,5 mg d'EPURIS® par kg de poids corporel par jour pendant deux à quatre semaines, période après laquelle leur réaction au médicament sera

habituellement visible. À noter qu'une exacerbation temporaire de l'acné survient parfois durant la période initiale de traitement. Pour une absorption optimale, la dose quotidienne d'EPURIS® doit être prise avec de la nourriture. Le fait de prendre EPURIS® sans nourriture diminue le taux et l'étendue de l'absorption de 21 et 33 %, respectivement (C_{max} et ASC_t). La posologie quotidienne d'EPURIS® doit être administrée sous forme de capsules entières, soit en dose unique ou en deux doses fractionnées durant la journée, selon ce qui convient le mieux.

Traitement d'entretien : La dose d'entretien devrait être ajustée entre 0,1 et 1 mg par kg de poids corporel par jour et, dans des circonstances exceptionnelles, majorée jusqu'à 2 mg par kg de poids corporel par jour, selon la réaction individuelle du patient et sa tolérance au médicament.

Un traitement complet comporte l'administration d'EPURIS® pendant 12 à 16 semaines.

L'état des patients pourra continuer à s'améliorer pendant plusieurs mois après la fin d'un traitement par EPURIS®. Lorsqu'un traitement a été efficace, aucune nouvelle lésion n'apparaîtra habituellement pendant au moins trois à six mois.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

En cas de surdosage aigu par EPURIS®, on devrait procéder à une évacuation gastrique au cours des premières heures suivant l'ingestion du médicament. Le surdosage aigu a été associé aux signes et symptômes suivants : céphalées, vomissements, rougeur faciale, chéilite, douleur abdominale, étourdissements et ataxie. À ce jour, tous les symptômes ont rapidement disparu sans effets résiduels apparents et, en général, sans qu'un traitement ne soit nécessaire. Une augmentation de la pression intracrânienne a été signalée chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'isotrétinoïne. Il faut surveiller de près les premiers signes d'augmentation de la pression intracrânienne lors d'un surdosage par EPURIS®. Des signes d'hypervitaminose A peuvent se manifester dans les cas de surdosage.

Il existe des données limitées sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'isotrétinoïne dans les cas de surdosage. Après l'administration orale de doses uniques de 80, 160, 240 et 340 mg à 12 hommes volontaires sains, la C_{max} a été respectivement de 366, 820, 1 056 et 981 ng/mL, et la $t_{1/2}$ a été respectivement de 13,6, 14,1, 14,4 et 16,5 heures pour l'isotrétinoïne. Vingt-trois cancéreux dont l'état était compromis ont reçu des doses orales hebdomadaires de 200 (3 patients); 400 (7 patients); 660 (2 patients); 1 000 (3 patients); 1 400 (6 patients) et 1 800 (1 patient) mg/m². La surface corporelle normale pour les sujets sains est de 1,73 m². Après la première dose, la C_{max} a été respectivement de 1,5, 3,8, 3,5, 2,5, 2,7 et 4,6 µg/mL, et la $t_{1/2}$ a été respectivement de 45, 9,1, 14,5, 57, 13,1 et 6,1 heures pour l'isotrétinoïne. L'absorption de l'isotrétinoïne semble être un processus saturable.

Comme il est difficile d'extrapoler à partir des résultats de ces études de cas de surdosage, il faut prendre les précautions suivantes lors de la prise de doses excessives d'EPURIS® par des

femmes fertiles.

Après le traitement d'un surdosage à l'isotrétinoïne, les effets tératogènes potentiels du médicament devraient faire l'objet d'une attention particulière. Les patientes doivent subir un test de grossesse et le médecin doit leur recommander d'utiliser une méthode contraceptive désignée pendant au moins 30 jours après le surdosage (la demi-vie moyenne du médicament est d'environ 25 heures). Les patientes dont le test de grossesse est positif après un surdosage doivent recevoir des explications détaillées sur les risques graves encourus par le fœtus en raison de l'exposition à l'isotrétinoïne. Le médecin et la patiente doivent décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes enceintes ainsi que TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie).

Les Centres antipoison régionaux du Canada ont été informés sur la façon de prélever et de manipuler les échantillons de sang contenant de l'isotrétinoïne et savent quels laboratoires ont l'équipement nécessaire pour analyser les échantillons.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de l'isotrétinoïne n'a pas encore été élucidé. La vitamine A joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle de la peau et on sait qu'elle agit sur le processus de kératinisation. L'atténuation des cas d'acné s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de sébum. L'administration d'isotrétinoïne entraîne une diminution temporaire de la sécrétion de sébum, qui dépend de la dose administrée ou de la durée du traitement et reflète une réduction de la taille des glandes sébacées et une inhibition de leur différenciation.

Pharmacocinétique

Absorption : En raison de la forte lipophilie de l'isotrétinoïne, son absorption orale est accrue avec un repas riche en gras. Le taux et l'étendue de l'absorption d'EPURIS[®] sont équivalents à ceux des capsules d'Accutane[®] (isotrétinoïne) (Roche, É.-U.) lorsque les deux médicaments sont pris avec un repas riche en gras. EPURIS[®] présente une plus grande biodisponibilité que les capsules d'Accutane[®] (isotrétinoïne) (Roche, É.-U.) lorsque les deux médicaments sont pris à jeun; l'ASC_{0-t} d'EPURIS[®] est environ 83 % supérieure à celle des capsules d'Accutane[®] (isotrétinoïne) (Roche, É.-U.). EPURIS[®] n'est donc pas interchangeable avec d'autres produits à base d'isotrétinoïne actuellement sur le marché.

Une étude pharmacocinétique croisée à deux permutations portant sur une dose unique a été menée chez des sujets adultes en santé afin de comparer les conditions à jeun et avec prise d'aliments d'EPURIS[®] administré à une dose de 40 mg (1 capsule de 40 mg). Dans des conditions à jeun, l'ASC_{0-t} et la C_{max} moyennes étaient environ 33 % et 20 % inférieures à leurs valeurs respectives dans des conditions avec prise d'aliments riche en gras (tableau 2). La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) observée avec la prise d'aliments était légèrement plus faible que dans les conditions à jeun. Le délai avant la concentration maximale (T_{max}) était plus élevé avec la prise d'aliments, ce qui pourrait s'expliquer par une phase d'absorption plus longue. Dans le cadre

d'une étude croisée à quatre permutations portant sur une dose unique et menée chez des sujets adultes normaux en santé, une dose de 40 mg de capsules d'Accutane® (isotrétinoïne) (Roche, É.-U.) a été administrée dans des conditions à jeun : l'ASC_{0-t} et la C_{max} moyenne étaient environ 62 % et 64 % inférieures à celles observées dans des conditions avec prise d'aliments riches en gras.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (CV exprimé en %) d'EPURIS® suivant l'administration d'une dose de 40 mg, N = 14

EPURIS® (1 capsule x 40 mg)	ASC _{0-t} (ng x h/mL)* (CV)	C _{max} (ng/mL)* (CV)	T _{max} (h)** (CV)	T _{1/2} (h)* (CV)
Avec prise d'aliments	6 095 (26 %)	395 (39 %)	6,4 (47 %)	22 (25 %)
À jeun	4 055 (20 %)	314 (26 %)	2,9 (34 %)	24 (28 %)
Accutane® (Roche, É.-U.) (1 capsule x 40 mg)				
Avec prise d'aliments	6 146 (26 %)	417 (41 %)	6,8 (55 %)	18 (16 %)
À jeun	2 349 (26 %)	170 (29 %)	3 (58 %)	22 (21 %)
*Valeur moyenne **Valeur médiane				

Les données cliniques publiées ont démontré qu'il n'existe aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques de l'isotrétinoïne chez les patients atteints d'acné nodulaire et les sujets en santé ayant une peau normale.

Distribution : Chez l'humain, l'isotrétinoïne est liée à 99,9 % aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine.

Métabolisme : Après l'administration orale de l'isotrétinoïne, au moins trois métabolites ont été identifiés dans le plasma humain : 4-oxo-isotrétinoïne, acide rétinoïque (trétinoïne) et acide 4-oxo-rétinoïque (4-oxo-trétinoïne). L'acide rétinoïque et l'acide 13-cis-rétinoïque sont des isomères géométriques et présentent une interconversion réversible, c'est-à-dire que l'administration d'un isomère entraîne l'apparition de l'autre. L'isotrétinoïne est également oxydée de façon irréversible en 4-oxo-isotrétinoïne, produisant ainsi son isomère géométrique, la 4-oxo-trétinoïne.

Après l'administration orale d'une dose unique de 40 mg d'EPURIS® à 57 sujets adultes en santé, la prise concomitante de nourriture a augmenté l'étendue de la formation de tous les métabolites dans le plasma par rapport aux conditions à jeun.

Après l'administration orale d'une dose de 40 mg d'EPURIS®, les concentrations plasmatiques maximales de la 4-oxo-isotrétinoïne étaient de 51 à 463 ng/mL, les concentrations maximales apparaissant après 7 à 36 heures.

Les concentrations sanguines minimales moyennes d'EPURIS® à l'état d'équilibre dynamique ont été de 171 ng/mL chez 40 patients recevant des doses de 40 mg (2 x 20 mg) deux fois par jour. Après l'administration de doses uniques et multiples, le rapport moyen des surfaces sous les courbes de la 4-oxo-isotrétinoïne et de l'isotrétinoïne variait entre 3,2 et 3,8.

Élimination : Après l'administration orale d'une dose unique de 40 mg (2 x 20 mg) d'EPURIS® à 57 sujets adultes en santé dans des conditions avec prise d'aliments, les demi-vies ($t_{1/2}$) moyennes d'élimination \pm ET de l'isotrétinoïne et de la 4-oxo-isotrétinoïne dans des conditions avec prise d'aliments étaient de 18 et 38 heures, respectivement. Après l'administration orale d'isotrétinoïne marquée au carbone radioactif (^{14}C), l'activité ^{14}C dans le sang a diminué avec une demi-vie moyenne de 90 heures. Des quantités approximativement égales de radioactivité ont été récupérées dans les urines et les selles, et correspondaient à 65-83 % de la dose récupérée.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique de l'isotrétinoïne a été évaluée après une dose unique ou des doses multiples chez 38 enfants (12 à 15 ans) et 19 patients adultes (≥ 18 ans) ayant reçu de l'isotrétinoïne pour traiter une acné nodulaire réfractaire grave. Dans les deux groupes d'âge, le principal métabolite était la 4-oxo-isotrétinoïne. On a aussi noté de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. Les paramètres pharmacocinétiques normalisés en fonction de la dose d'isotrétinoïne à la suite de l'administration d'une dose unique ou de doses multiples sont résumés au tableau 3 pour les enfants. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les enfants et les adultes.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples chez des enfants âgés de 12 à 15 ans, moyenne (\pm ET), n = 38*

Paramètre	Isotrétinoïne (dose unique)	Isotrétinoïne (état d'équilibre)
C_{\max} (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
$ASC_{(0-12)}$ (ng·h/mL)	3 033,37 (1 394,17)	5 082,00 (2 184,23)
$ASC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	6 003,81 (2 885,67)	–
T_{\max} (h)†	6,00 (1,00 à 24,60)	4,00 (0 à 12,00)
CSS_{\min} (ng/mL)	–	352,32 (184,44)
$t_{1/2}$ (hr)	–	15,69 (5,12)
CI/F (L/h)	–	17,96 (6,27)

*Dans ce tableau, les données pour la dose unique ou les doses multiples ont été obtenues à la suite d'un repas non standardisé (repas non riche en gras).

†Médiane (intervalle)

Chez les enfants (12 à 15 ans), les demi-vies d'élimination ($t_{1/2}$) moyennes \pm ET de l'isotrétinoïne et de la 4-oxo-isotrétinoïne étaient de $15,7 \pm 5,1$ heures et de $23,1 \pm 5,7$ heures, respectivement. Les ratios d'accumulation de l'isotrétinoïne variaient de 0,46 à 3,65 chez les enfants.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Capsules EPURIS® (isotrétinoïne) à 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg : Conserver entre 20 et 25 °C à l'abri de la lumière. Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » établis dans votre région.

Rapportez toutes les capsules d'EPURIS® (isotrétinoïne) inutilisées au pharmacien.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Capsules à 10 mg : Capsule jaune foncé opaque portant l'inscription « **G 240** » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et « **10** » sur le corps.
Emballage de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées x 10 capsules)

Capsules à 20 mg : Capsule rouge opaque portant l'inscription « **G 241** » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et « **20** » sur le corps.
Emballage de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées x 10 capsules)

Capsules à 30 mg : Capsule marron opaque portant l'inscription « **G 242** » imprimée à l'encre blanche sur le capuchon et « **30** » sur le corps.
Emballage de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées x 10 capsules)

Capsules à 40 mg : Capuchon marron opaque et corps rouge opaque portant l'inscription « **G 325** » imprimée à l'encre blanche sur le capuchon et « **40** » sur le corps.
Emballage de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées x 10 capsules)

Présentation :

Les capsules EPURIS® à 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg sont offertes dans des emballages de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées x 10 capsules).

Ingrédient actif : Isotrétinoïne, USP

Ingrédients inactifs : Macrogolglycérides stéariques, huile de soya, mono-oléate de sorbitane et gallate de propyle. Les capsules de gélatine contiennent les colorants suivants : 10 mg – oxyde de fer (jaune) et dioxyde de titane; 20 mg – oxyde de fer (rouge) et dioxyde de titane; 30 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane; et 40 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

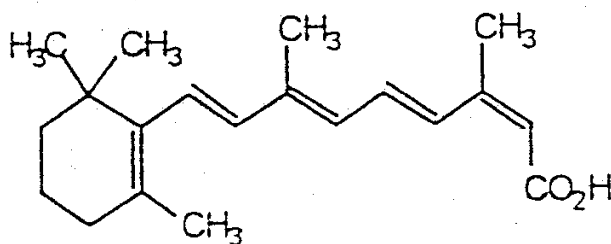
Dénomination commune : Isotrétinoïne, USP

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

Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}O_2$

Masse moléculaire : 300,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline orange, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme (10 g/100 mL). Point de fusion de 175 °C environ; pK_a de 4 environ.

ESSAIS CLINIQUES

Composition démographique de l'étude et méthodologie de l'essai

Une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles a été menée dans des conditions non à jeun chez des patients atteints d'acné nodulaire réfractaire grave afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'EPURIS[®] comparativement à un produit de référence (formule actuellement commercialisée de l'isotrétinoïne). Un total de 925 patients (EPURIS[®] : 464 / produit de référence : 461), hommes et femmes âgés de 12 à 54 ans présentant au moins

10 lésions nodulaires sur le visage et/ou le tronc, ont été répartis aléatoirement dans l'étude; de ce nombre, 813 patients ont terminé l'étude. Les patients ont reçu EPURIS® ou le produit de référence dans un rapport de 1:1 à une dose de titrage initiale de 0,5 mg/kg/jour lors des 4 premières semaines, suivie d'une dose de 1 mg/kg/jour durant les 16 semaines suivantes. La population en intention de traiter (ITT) était définie comme l'ensemble de tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu le médicament de l'étude. La population traitée selon le protocole (PP) était définie comme l'ensemble des patients de la population en ITT ayant terminé l'étude sans avoir présenté de déviation majeure au protocole.

Les évaluations de l'innocuité pendant l'étude comprenaient la surveillance des effets indésirables, certaines épreuves de laboratoire, des évaluations psychiatriques, des évaluations de la densité minérale osseuse et de l'âge osseux, des questions au sujet de symptômes musculosquelettiques, ainsi que des examens ophtalmologiques et audiolgiques.

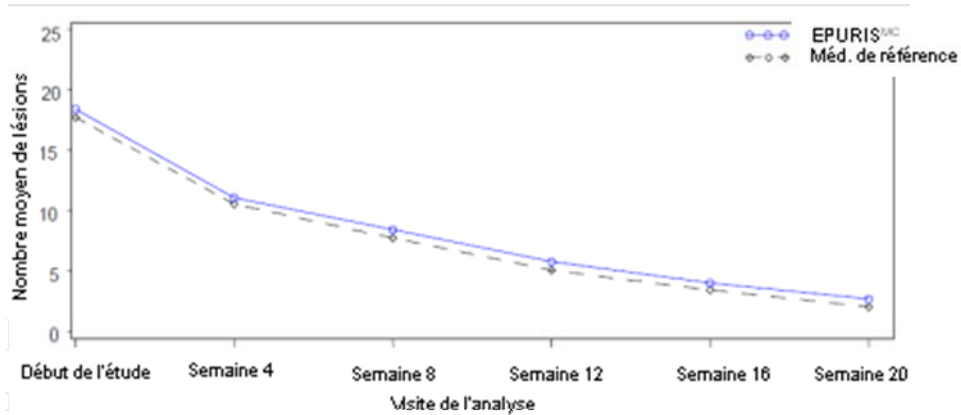
Les résultats des principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit la variation du nombre de lésions nodulaires entre le début de l'étude et la semaine 20 et la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 90 % du nombre total de lésions nodulaires par rapport au début de l'étude, figurent ci-dessous au tableau 4.

Tableau 4 : Résultats quant à l'efficacité durant l'étude clinique de phase III (ISOCT.08.01) : Nombre total de lésions nodulaires (visage et tronc)

	PP		ITT	
	EPURIS® N = 363	Référence N = 361	EPURIS® N = 464	Référence N = 461
Nombre de nodules				
Début de l'étude, moyenne (ÉT)	18,4 (14,8)	17,7 (10,9)	18,4 (14,7)	17,7 (10,8)
Semaine 20, moyenne (ÉT)	1,4 (3,4)	1,2 (2,5)	2,7 (6,8)	2,0 (4,8)
Variation par rapport au début de l'étude, moyenne (ÉT)	-17,0 (14,26)	-16,5 (10,57)	-15,68 (14,02)	-15,62 (10,59)
Différence (IC à 95 %)	0,14 (-0,27; 0,55)		0,49 (-0,23; 1,21)	
Taux de répondants				
Taux de répondants* (IC à 95 %)	78,8 % (74,6; 83,0)	80,9 % (76,8; 84,9)	69,8 % (65,7; 74,0)	74,6 % (70,6; 78,6)
Différence (IC à 95 %)*	-2,10 (-7,94; 3,74)		-4,79 (-10,56; 0,97)	

*Les répondants sont définis comme les patients présentant une réduction ≥ 90 % du nombre total de lésions nodulaires (visage et tronc) entre le début de l'étude et la semaine 20
PP : analyse selon le protocole, ITT : analyse en intention de traiter

Figure 2 : Nombre total de lésions nodulaires (visage et tronc) par visite [population en ITT (RADO)]



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'isotrétinoïne exerce une action spécifique sur les glandes sébacées des flancs du hamster. L'administration sous-cutanée d'isotrétinoïne à des femelles hamsters traitées simultanément par de l'énanthate de testostérone prévient l'induction androgénique de la croissance des glandes sébacées des flancs sans affecter les autres cellules qui dépendent des hormones androgènes (c.-à-d. n'inhibe pas le développement des pigments ou des follicules pileux de plus grande taille).

Chez le chat anesthésié, des doses orales d'isotrétinoïne allant jusqu'à 300 mg/kg n'exercent aucun effet sur les paramètres circulatoires et respiratoires. Une dose de 1 g/kg entraîne une stimulation respiratoire et une légère diminution de la tension artérielle, de la fréquence du pouls, du débit sanguin vers les extrémités ainsi que de la saturation en oxygène.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

Animal	Voie d'administration	DL ₅₀	Période d'observation
Souris	orale	3 389 mg/kg	--
Souris	intrapéritonéale	904 mg/kg	10, 20 jours
Rat	orale	> 4 000 mg/kg	14 jours
Rat	intrapéritonéale	901 mg/kg	10, 20 jours
Lapin	orale	environ 1 960 mg/kg	14 jours

(Signes et symptômes : sédation et dépression respiratoire)

De l'isotrétinoïne a été administrée à des chiens en doses croissantes de 4,8, 13,1, 41,2 et 79,8 mg/kg et tous les animaux ont survécu. Les doses de 13,1 mg/kg et plus ont provoqué de la diarrhée.

Études sur la toxicité chronique

Étude toxicologique de 55 semaines par voie orale chez le chien

Au cours d'une étude toxicologique de 55 semaines menée chez des beagles (9/sexe/groupe), on a mélangé de l'isotrétinoïne aux aliments des chiens de façon à leur administrer des doses de 3, 20 ou 120 mg/kg/jour. Une intoxication grave s'est manifestée chez le groupe recevant la dose élevée et l'administration du médicament a été interrompue à la fin de la 4^e semaine. Le traitement a cependant été repris chez les animaux de ce groupe à la fin de la 12^e semaine, mais à une posologie plus faible, soit 60 mg/kg/jour. Sept semaines plus tard, on a dû de nouveau interrompre l'administration pendant 6 semaines, pour la reprendre ensuite de façon ininterrompue jusqu'à la 30^e semaine. À partir de ce moment, l'expérience s'est poursuivie chez ce groupe par une alternance cyclique de 2 semaines sans traitement et de 6 semaines de traitement à raison de 60 mg/kg/jour.

On a observé les manifestations toxiques suivantes chez le groupe recevant la dose élevée (60/120 mg par kg par jour) : pertes pondérales, lésions cutanées, sang manifeste dans les selles, modifications ophtalmologiques (épiphora, opacités cornéennes ponctuées dans les couches superficielles du stroma sous-épithélial, vascularisation du stroma sous-épithélial de la cornée et congestion ou hyperémie de la conjonctive palpébrale et/ou bulbaire), baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, diminution des taux sériques moyens de glucose, légères modifications de l'activité moyenne des transaminases sériques, hausse de l'activité moyenne de la phosphatase alcaline sérique, et albuminurie qualitative.

La plupart des signes cliniques d'intoxication ont disparu ou se sont atténués après l'interruption du traitement, et ils ont réapparu après la reprise de ce dernier. Les modifications pathologiques chez le groupe recevant la dose élevée incluaient : augmentation de la fréquence des lésions macroscopiques en foyer dans le tractus gastro-intestinal, atrophie des testicules avec signes d'interruption de la spermatogenèse, hausse du poids moyen du foie, signes microscopiques d'œdème ou d'érythrophagie des ganglions lymphatiques, encéphalomalacie limitée à des foyers microscopiques uniques dans le cerveau de deux chiens et dégénérescence des fibres élastiques chez quatre chiens.

Une grande partie des signes cliniques et pathologiques, à l'exception de la perte pondérale et des opacités cornéennes, observés chez le groupe recevant la dose élevée s'est également manifestée chez les chiens traités par 20 mg/kg/jour, mais avec, en général, une fréquence moins grande et un délai d'apparition plus long.

La faible posologie (3 mg/kg/jour) a été bien tolérée, mais on a observé des modifications microscopiques des ganglions lymphatiques chez autant de chiens de ce groupe que du groupe recevant la dose moyenne.

Étude toxicologique de 2 ans par voie orale chez le rat

Des rats (80/sexe/groupe) ont reçu de l'isotrétinoïne mélangée à leurs aliments pendant deux ans. Le traitement a débuté par l'administration de 1 mg/kg/jour pendant 13 semaines à tous les groupes afin d'éviter une fréquence excessive de fractures osseuses durant la période principale de croissance. Par la suite, les rats ont reçu des doses de 2, 8 et 32 mg/kg/jour. Chez le groupe à

dose élevée, l'administration du médicament a été interrompue de la 29^e à la 41^e semaine et de la 67^e à la 73^e semaine en raison de fracture des os longs.

Tous les effets secondaires d'hypervitaminose A observés ont disparu spontanément lorsqu'on a cessé d'administrer l'isotrétinoïne. Même les animaux de laboratoire dans un mauvais état général se sont généralement rétablis en 1 à 2 semaines.

32 mg/kg/jour

À la fin de l'étude, on a relevé les **observations cliniques et biochimiques** suivantes dans le groupe recevant la dose élevée : hausse de la mortalité, diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire, troubles de la marche (possiblement reliés à une fracture des os longs), baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hausse du taux de phosphatase alcaline sérique, de triglycérides sériques, de phosphate sérique et d'azote uréique sérique, exacerbation des modifications oculaires reliées à l'âge et au virus de la sialodacryoadénite (SDA), lésions cutanées ainsi qu'augmentation du poids de certains organes. Les **observations histopathologiques** suivantes ont été relevées : dédoublement des petits canaux biliaires, fibrose cardiaque en foyer et inflammation cardiaque chronique en foyer, dilatation en foyer des tubules rénaux et inflammation rénale chronique en foyer, lésions de la médullosurrénale (hyperplasie et phéochromocytomes), artérite, calcification des artères, calcification tissulaire en foyer et ostéolyse osseuse en foyer.

8 mg/kg/jour

Chez les rats ayant ingéré avec leurs aliments 8 mg d'isotrétinoïne par kg par jour pendant deux ans, on a noté les **observations cliniques et biochimiques** suivantes : hausse du taux de mortalité, diminution du gain pondéral, baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique et de triglycérides sériques, exacerbation des modifications oculaires reliées à l'âge et au virus SDA, lésions cutanées ainsi qu'augmentation du poids de certains organes. Les **observations histopathologiques** consistaient en : dédoublement des petits canaux biliaires, fibrose cardiaque en foyer et inflammation cardiaque chronique en foyer, dilatation des tubules rénaux et inflammation rénale chronique en foyer, lésions de la médullosurrénale (hyperplasie et phéochromocytomes), artérite, calcification des artères, calcification tissulaire en foyer et ostéolyse osseuse en foyer.

2 mg/kg/jour

On a noté les **observations cliniques et biochimiques** suivantes chez les rats ayant ingéré avec leurs aliments 2 mg d'isotrétinoïne par kg par jour pendant deux ans : hausse du taux de phosphatase alcaline sérique et augmentation du poids de certains organes. Les **observations histopathologiques** consistaient en : dédoublement des petits canaux biliaires, augmentation de l'inflammation rénale chronique en foyer, artérite, calcification des artères et calcification tissulaire en foyer.

On n'a relevé à la dose faible aucune augmentation de l'incidence de phéochromocytomes et d'hyperplasie de la médullosurrénale, contrairement aux groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée. Il est tout probable que l'augmentation du nombre de lésions prolifératives de la médullosurrénale soit reliée, entre autres, à un effet du médicament sur l'état hormonal des rats présentant déjà un déséquilibre hormonal attribuable à leur origine génétique et à leur suralimentation, ainsi qu'à d'autres facteurs de l'environnement de l'animal de laboratoire. On

a également noté une diminution de l'incidence d'adénomes et d'angiomes hépatiques chez les rats mâles, d'une part, et de leucémie chez les rates, d'autre part; cette diminution était liée à la dose administrée.

Études sur la reproduction et la tératologie

À l'instar des autres dérivés de la vitamine A, il a été montré lors des expériences chez l'animal que l'isotrétinoïne était tératogène et embryotoxique. Toutefois, il existe d'importantes variations dans l'effet tératogène entre les différentes espèces. On a signalé que les rats étaient moins sensibles aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne, tandis que les humains y sont les plus sensibles. Ces différences dans la sensibilité résultent de variations dans le transfert placentaire et la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les espèces.

Le tableau suivant indique la dose la plus faible (mg/kg) pour laquelle une tératogénèse a été signalée dans les modèles expérimentaux chez l'animal.

Espèce	Dose minimale provoquant un effet tératogène
Souris/rat	75-150 mg/kg
Lapin	10 mg
Singe	2,5-5 mg
Humain	0,4-1 mg/kg

Fertilité et performance reproductive générale chez le rat

On a administré de l'isotrétinoïne par voie orale à des rats à raison de 2, 8 ou 32 mg/kg/jour. Pour les rats mâles, ce traitement a débuté 63 jours avant l'accouplement et s'est poursuivi pendant la période d'accouplement; pour les rates, le traitement a commencé 14 jours avant l'accouplement et s'est poursuivi jusqu'au 13^e ou au 21^e jour de la gestation, ou jusqu'au 21^e jour de la lactation. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité et la performance reproductive générale, à l'exception d'une légère diminution du poids des ratons tout juste sevrés chez le groupe recevant la dose élevée.

Tératologie chez le rat

Une étude tératologique a été menée chez des rates qui ont reçu par voie orale 5, 15 ou 50 mg d'isotrétinoïne par kg par jour du 7^e jour de la gestation jusqu'au 15^e. Aucune de ces doses d'isotrétinoïne n'a été tératogène. Dans une étude antérieure, on avait observé des effets tératogènes après l'administration d'une dose de 150 mg/kg/jour.

Tératologie chez le lapin

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu de l'isotrétinoïne à raison de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour du 7^e au 18^e jour de gestation. L'administration de 1 et de 3 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet tératogène ou embryotoxique. Neuf des 13 lapines ayant reçu 10 mg/kg/jour ont avorté et on a observé des effets tératogènes et embryotoxiques chez les quatre portées restantes.

Développement périnatal et postnatal chez le rat

Des rats ont reçu oralement de l'isotrétinoïne à raison de 5, 15 ou 32 mg/kg/jour du 14^e jour de la

gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. Chez tous les groupes traités, et particulièrement chez les rats ayant reçu la dose élevée, on a observé une hausse du taux de mortalité des petits, jugée consécutive à la diminution de l'apport alimentaire chez la mère. Le développement pondéral des rats a été perturbé de façon significative chez le groupe ayant reçu la dose élevée. On a également attribué cet effet à la diminution de l'apport alimentaire chez la mère.

Évaluation du pouvoir mutagène

On a évalué le pouvoir mutagène de l'isotrétinoïne au moyen du test d'Ames dans deux laboratoires. Les résultats des tests dans le premier laboratoire étaient négatifs alors que dans le deuxième laboratoire, une réponse positive faible (inférieure à 1,6 fois le bruit de fond) a été observée avec la souche TA 100 de *S. typhimurium* lorsque le dosage était effectué en présence d'une activation métabolique. Aucun effet dose-réponse n'a été observé et toutes les autres souches montraient des résultats négatifs. De plus, les autres tests conçus pour évaluer la génotoxicité (test sur des cellules de hamster chinois, test du micronoyau chez la souris, test sur la souche D7 de *S. cerevisiae*, test *in vitro* sur le pouvoir clastogène sur des lymphocytes humains et test de synthèse non programmée de l'ADN) étaient tous négatifs.

Évaluation du pouvoir carcinogène

On observé chez des rats Fischer 344 mâles et femelles à qui on a administré par voie orale des doses d'isotrétinoïne (8 ou 32 mg/kg/jour, soit 1,3 à 5,3 fois la dose clinique recommandée de 1 mg/kg/jour, respectivement, après normalisation selon la surface corporelle totale) pendant plus de 18 mois une augmentation liée à la dose de l'incidence des phéochromocytomes comparativement aux sujets témoins. L'incidence des hyperplasies médullosurrénales a également augmenté avec les doses plus élevées chez les deux sexes. Le taux relativement élevé de phéochromocytomes spontanés observé chez les rats Fischer 344 mâles rend ce modèle équivoque pour ce qui est de l'étude de cette tumeur. Par conséquent, la pertinence de cette tumeur chez les humains est incertaine.

RÉFÉRENCES

1. Blackman HJ, Peck GL, Olsen TG, Bergsma DR. Blepharoconjunctivitis: a side effect of oral 13-cis retinoic acid therapy for dermatologic diseases. *Ophthalmology* 1979;86:753-8.
2. Colburn WA, Gibson DM. Isotretinoin kinetics after 80 to 320 mg oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:411-4.
3. Clamon G *et al.* Phase I study and pharmacokinetics of weekly high-dose 13-cis-retinoic acid. *Cancer Res* 1985;45:1874-8.
4. Dicken CH, Connolly SM. Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol* 1980;116:951-2.
5. Dicken CH. Retinoids: A review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:541-52.
6. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:602-11.
7. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet* 1980;2:1048-9.
8. Katz RA, Jorgensen H, Nigra TP. Elevation of serum triglyceride levels from oral isotretinoin in disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 1980;116:1369-72.
9. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D et Arnaud-Battandier J. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979;300:329-33.
10. Plewig G, Nagner A, Nikoloski J, Landtholen M. Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients: 13-cis-retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro 10-9359. Dans : Orfanos CE *et al.*, directeurs de la rédaction. Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin:Springer-Verlag, 1980:219-35.
11. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB. Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:495-500.
12. Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JL, Pochi PE, Strauss JS. Isotretinoin treatment of acne and related disorders: An update. *J Am Acad Dermatol* 1983;4:629-38.
13. Strauss JS, Stranieri AM, Farrell LM, Downing DT. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 1980;74:66-7.
14. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs* 1984;28:6-37.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrEPURIS®
Capsules d'isotrétinoïne

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'EPURIS® pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur EPURIS®. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces « Renseignements pour le consommateur » chaque fois que vous faites remplir ou renouveler une ordonnance d'EPURIS®, car ils pourraient contenir de nouvelles informations. Ces renseignements ne remplacent pas les discussions avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

EPURIS® est un médicament pour le traitement de l'acné grave (acné nodulaire ou inflammatoire) qui résiste aux autres traitements contre l'acné, y compris les antibiotiques.

Effets de ce médicament

- On ne connaît pas le mode d'action de l'isotrétinoïne. On pense qu'il agit sur les glandes sébacées (glandes produisant de l'huile/de la cire) afin de réduire l'excrétion de sébum. Cela pourrait réduire indirectement l'activité bactérienne associée à l'acné et améliorer l'affection.
- EPURIS® contient un ingrédient actif appelé isotrétinoïne. Il s'agit d'un dérivé de la vitamine A qui appartient à la classe thérapeutique des rétinoïdes. Les rétinoïdes sont normalement utilisés pour traiter les problèmes de peau.
- Durant les premières semaines de traitement, il se peut que votre acné semble s'aggraver. Au début du traitement, on observe souvent de la rougeur et des démangeaisons de la peau affectée. Ces réactions devraient disparaître au fur et à mesure que se poursuit le traitement par l'isotrétinoïne. Les premiers signes de guérison se manifestent le plus souvent après deux ou trois semaines de traitement. Les effets bénéfiques peuvent prendre un ou deux mois à apparaître. La plupart des personnes atteintes d'acné grave notent une nette amélioration après une ou deux séries de traitement par l'isotrétinoïne.

Quand ne pas prendre ce médicament

- **Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte.**
- **Ne devenez pas enceinte** pendant que vous prenez EPURIS® et arrêtez de le prendre immédiatement si vous devenez **enceinte** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).
- **Ne nourrissez pas votre enfant au sein** pendant le traitement par EPURIS® et pendant 1 mois après la fin du traitement. L'isotrétinoïne pourrait passer dans le lait et porter atteinte au bébé.

- **Ne prenez pas de tétracyclines en même temps que l'isotrétinoïne.** Pour certains antibiotiques, vous pourriez devoir arrêter de prendre l'isotrétinoïne jusqu'à ce que le traitement antibiotique soit terminé. La prise de tétracyclines et d'isotrétinoïne en même temps peut accroître le risque d'hypertension dans le cerveau. Certains antibiotiques réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux.
- **Ne prenez pas de suppléments de vitamine A.** Prise à fortes doses, la vitamine A a de nombreux effets secondaires identiques à ceux de l'isotrétinoïne. Prendre les deux ensemble pourrait augmenter votre risque de présenter ces effets secondaires.
- **Ne prenez pas EPURIS®** si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- **Ne prenez pas EPURIS®** si vous avez un taux élevé de lipides (gras) dans le sang.
- **Ne prenez pas EPURIS®** si vous avez une sensibilité aux rétinoïdes, aux macroglycérides stéariques, à l'huile de soya, au mono-oléate de sorbitane ou au gallate de propyle (voir la section Ingrédients non médicinaux).

Ingrédient médicinal

Isotrétinoïne, USP

Ingrédients non médicinaux

Macroglycérides stéariques, huile de soya, mono-oléate de sorbitane et gallate de propyle. Les capsules de gélatine contiennent les colorants suivants : 10 mg – oxyde de fer (jaune) et dioxyde de titane; 20 mg – oxyde de fer (rouge) et dioxyde de titane; 30 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane et 40 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane.

Présentation

Les capsules EPURIS® à 10 mg, 20 mg, 30 mg et à 40 mg sont offertes dans des boîtes de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées de 10 capsules).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EPURIS® peut provoquer des effets secondaires graves. Avant de commencer à prendre EPURIS®, veuillez discuter avec votre médecin de la gravité de votre acné ainsi que des bienfaits et des effets secondaires possibles d'EPURIS® afin de décider si EPURIS® vous convient. Votre médecin vous demandera de lire et de signer un formulaire indiquant que vous comprenez certains des risques graves associés à EPURIS®.

Les effets indésirables graves possibles lors du traitement par EPURIS® comprennent des malformations congénitales et des troubles de santé mentale.

Mises en garde et précautions importantes

Tous les patients doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant d'amorcer le traitement.

Toutes les femmes : malformations congénitales

La prise d'isotrétinoïne peut causer des malformations congénitales (nouveau-nés difformes). Elle peut aussi entraîner une fausse couche, une naissance prématurée ou le décès de l'enfant. Il est donc essentiel d'utiliser des moyens contraceptifs adéquats pendant le traitement par EPURIS®. Voir « **Quelles sont les mises en garde importantes pour les femmes qui prennent EPURIS®?** »

Tous les patients: troubles de santé mentale et suicide

Pendant la prise d'isotrétinoïne ou peu de temps après la fin du traitement par l'isotrétinoïne, quelques patients sont devenus déprimés ou ont présenté d'autres troubles mentaux graves. Les signes de ces troubles comprennent la tristesse, l'irritabilité, une fatigue inhabituelle, des difficultés de concentration et la perte d'appétit. Certains patients traités par l'isotrétinoïne ont songé à mettre fin à leurs jours (pensées suicidaires) ou ont tenté de s'enlever la vie, et quelques-uns y sont parvenus. On a signalé que certains d'entre eux ne semblaient pas déprimés. Certaines personnes seraient devenues agressives ou violentes pendant qu'elles prenaient de l'isotrétinoïne. Personne ne sait si l'isotrétinoïne a causé ces comportements, ni si ces patients auraient agi différemment s'ils n'avaient pas pris de l'isotrétinoïne. **Pour connaître les autres effets indésirables graves possibles liés à l'usage de l'isotrétinoïne, voir le tableau « Effets secondaires grave et mesures à prendre »**

Des cas de réactions cutanées graves ont été signalés avec l'utilisation de l'isotrétinoïne, comme un érythème polymorphe (EP), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent entraîner une hospitalisation, une invalidité ou la mort.

Arrêtez de prendre EPURIS® et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une réaction cutanée grave accompagnée de symptômes tels que des ampoules, la peau qui pèle, une éruption cutanée grave de couleur rouge ou pourpre, des lésions multiples, en particulier au niveau de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, ainsi qu'un gonflement du visage et de la langue.

Quelles sont les mises en garde importantes pour les femmes qui prennent EPURIS®?

- **Ne prenez pas d'isotrétinoïne si vous êtes enceinte.**
- **Si vous devenez enceinte, arrêtez de prendre de l'isotrétinoïne et consultez immédiatement votre médecin.**
- **L'isotrétinoïne peut causer des malformations chez les bébés. Si vous prenez de l'isotrétinoïne pendant que vous êtes enceinte, il y a un risque extrêmement élevé que votre enfant naisse difforme. Ce risque existe même si vous prenez EPURIS® pendant peu de temps. Si vous êtes en âge de procréer, votre médecin devrait avoir discuté de ce risque avec vous et vous avoir expliqué comment éviter la grossesse pendant que vous prenez EPURIS®.**

- **Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez EPURIS® et pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre EPURIS®.**
- **Vous devez parler de contraception efficace avec votre médecin avant de commencer un traitement par EPURIS® et vous devez prendre des mesures efficaces de contraception :**
 - **Pendant au moins un mois avant de commencer à prendre EPURIS®;**
 - **Aussi longtemps que vous prenez EPURIS®;**
 - **Et pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre EPURIS®.**

N'oubliez pas qu'aucune méthode contraceptive n'est fiable à cent pour cent :

- **Il est recommandé que vous vous absteniez de relations sexuelles ou que vous utilisiez à la fois deux méthodes efficaces de contraception, même si vous avez des antécédents de stérilité ou si vous n'êtes pas sexuellement active.**
- **Ne prenez pas EPURIS® à moins d'être certaine de ne pas être enceinte.**
- **Avant de commencer votre traitement par EPURIS®, vous devez avoir subi deux tests de grossesse dont les résultats ont été négatifs. Vous devrez également subir un test de grossesse une fois par mois pendant le traitement par EPURIS^{MC} et un mois après la fin du traitement. Si vos saignements menstruels sont anormalement longs et abondants, communiquez d'abord avec votre médecin (voir le PROGRAMME PEER^{MC} d'EPURIS®).**
- **Vous devez attendre le deuxième ou le troisième jour de votre prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre EPURIS®.**
- **Cessez de prendre EPURIS® et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez EPURIS® ou durant le premier mois qui suit la fin de votre traitement, si vos règles se font attendre ou si vous avez une relation sexuelle sans avoir utilisé des mesures contraceptives efficaces. Vous devriez discuter avec votre médecin du risque élevé que votre enfant présente de graves malformations congénitales du fait que vous prenez ou avez pris EPURIS®. Vous devriez aussi discuter avec lui pour savoir s'il est souhaitable de mener votre grossesse à terme.**
- **N'allaitez pas pendant que vous prenez EPURIS®.**

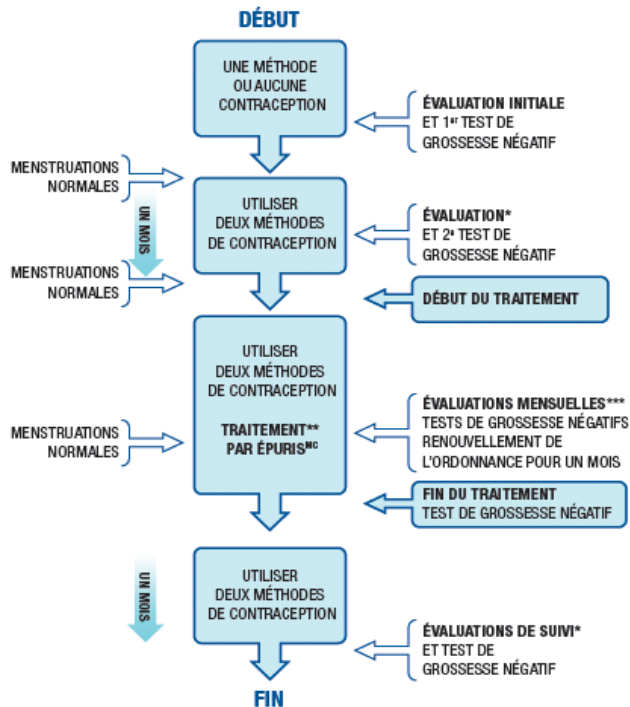
Votre consultation médicale devrait avoir comporté la présentation du PROGRAMME PEER^{MC} d'EPURIS® qui contient :

- des renseignements complets sur les risques liés à la prise de ce médicament;
- un dessin illustrant un nouveau-né difforme;
- une liste des critères à respecter avant de prendre le médicament;
- des renseignements détaillés sur les méthodes contraceptives;
- un « Schéma du programme PEER^{MC} d'EPURIS® »;
- un formulaire de consentement éclairé à lire et à signer. Votre médecin devrait vous remettre un exemplaire de ce formulaire.

Veillez noter que le fabricant d'EPURIS® offre des conseils confidentiels sur la contraception (par l'intermédiaire d'un

professionnel de la santé). Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec CIPHER Pharmaceuticals Inc. au 1-855-473-8747 (1-855-4EPURIS).

Si on ne vous a pas présenté le PROGRAMME PEER^{MC} d'EPURIS[®] veuillez communiquer avec votre médecin pour de plus amples renseignements.



* Pour s'assurer que vous adoptez deux méthodes efficaces de contraception en même temps.

** Le traitement dure en général 3-4 mois.

*** Pour s'assurer que vous adoptez deux méthodes efficaces de contraception en même temps et pour détecter tout effet secondaire lié au traitement que vous pourriez avoir.

Tous les patients doivent lire le reste de ces renseignements pour le consommateur.

Ne prenez pas EPURIS[®] à moins de comprendre complètement les risques possibles liés à son usage.

Que devriez-vous dire à votre médecin avant de commencer à prendre EPURIS[®]?

- Si vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté une maladie mentale, y compris une dépression, un comportement suicidaire ou une psychose, dites-le à votre médecin. Psychose désigne ici une perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui ne sont pas là. Vous devez également informer votre médecin si vous prenez des médicaments pour l'un ou l'autre de ces troubles.
- Si vous ou un membre de votre famille avez un taux de cholestérol élevé ou êtes atteint d'une maladie du foie, d'une maladie des reins, d'une maladie cardiaque, de diabète ou d'asthme, dites-le à votre médecin.
- Si vous planifiez des activités physiques vigoureuses pendant votre traitement par EPURIS[®], dites-le à votre médecin.
- Si vous êtes allergique à un aliment ou à un

médicament, dites-le à votre médecin.

- Si vous prenez des vitamines ou des suppléments nutritifs naturels qui contiennent de la vitamine A, dites-le à votre médecin.
- Indiquez à votre médecin la marque de contraceptifs que vous utilisez. Les personnes qui prennent EPURIS[®] doivent parfois éviter d'employer certains types de contraceptifs.
- Si vous prenez un antibiotique (surtout s'il s'agit d'une tétracycline), dites-le à votre médecin.

Que devez-vous éviter pendant un traitement par EPURIS[®]?

- **Ne donnez pas de sang** pendant que vous prenez EPURIS[®] ni pendant un mois après avoir cessé le traitement par EPURIS[®]. Si une femme enceinte reçoit votre sang au cours d'une transfusion, son bébé pourrait être exposé à l'isotrétinoïne et présenter des malformations à la naissance.
- **Pendant que vous prenez EPURIS[®] et durant au moins les 6 premiers mois suivant l'arrêt du médicament, évitez les procédés de soins esthétiques pour lisser votre peau, comme l'épilation à la cire, la dermabrasion ou les techniques au laser**, car l'isotrétinoïne peut accroître les risques de cicatrices ou d'inflammation cutanée en raison de ces procédés. Demandez conseil à votre médecin pour déterminer le moment propice pour recevoir ces soins esthétiques.
- **Évitez les rayons ultraviolets artificiels** comme ceux que diffusent les appareils des salons de bronzage et **protégez-vous contre l'exposition excessive aux rayons du soleil**. L'isotrétinoïne peut augmenter la sensibilité de votre peau aux rayons ultraviolets. Si vous devez vous exposer au soleil, utilisez un écran solaire avec un facteur de protection FPS élevé, soit d'au moins 15.
- **Évitez d'utiliser des agents antiacnéiques exfoliants.**
- **Ne donnez EPURIS[®] à personne d'autre.** Il pourrait causer des malformations congénitales et d'autres troubles médicaux graves.
- **Ne prenez pas de vitamine A.**
- **Ne prenez pas d'antibiotiques avant d'en avoir parlé à votre médecin. Voir la section « Quand ne pas prendre ce médicament ».**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **Ne prenez pas de contraceptifs oraux à faible dose.** Ils pourraient ne pas être efficaces pendant le traitement par EPURIS[®].
- Les médicaments suivants pourraient interagir avec l'isotrétinoïne ou l'isotrétinoïne pourrait interférer avec l'action de ces médicaments : contraceptifs à faible dose, antibiotiques, corticostéroïdes, phénytoïne et remèdes à base de plantes médicinales (p. ex. le millepertuis).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

- Lisez attentivement l'étiquette de votre médicament et assurez-vous de prendre la quantité exacte prescrite par votre médecin. Votre médecin pourra modifier votre dose de temps à autre; il faut donc vérifier l'étiquette chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance d'EPURIS[®]. Si

- vous avez des questions, téléphonez à votre médecin.
- Prenez EPURIS® avec des aliments.
 - Soyez fidèle aux rendez-vous que vous fixe votre médecin. Il est important de consulter votre médecin régulièrement, tous les mois, pendant un traitement par EPURIS®. Les analyses sanguines et les autres examens permettent à votre médecin de vérifier comment vous réagissez à EPURIS®. Parlez avec votre médecin de vos progrès et de tout ce qui vous inquiète.

Surdosage

En cas de surdosage ou de surdosage soupçonné, communiquez avec votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose d'EPURIS®, vous pouvez la prendre plus tard dans la journée, mais ne dépassez pas la dose quotidienne d'EPURIS® prescrite par votre médecin.

Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires graves que vous devez signaler immédiatement à votre médecin :

Si vous présentez un de ces effets, vous devez en aviser immédiatement votre médecin, car il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement par EPURIS®. Même après l'arrêt d'EPURIS®, ces symptômes pourraient entraîner de graves troubles de santé nécessitant un traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Effet	Signes et symptômes	Signaler immédiatement à votre médecin
Troubles mentaux comme la dépression ou la psychose (perturbation mentale grave)	<ul style="list-style-type: none"> • Changements de votre humeur comme devenir déprimé, se sentir triste ou avoir des crises de larmes • Perte d'intérêt envers les activités habituelles • Changements des habitudes de sommeil • Plus grande irritabilité ou agressivité que d'habitude (p. ex. crises de colère, pensées violentes) • Perte d'appétit • Fatigue inhabituelle • Difficultés à se concentrer • Désintérêt affectif envers la famille et les amis • Pensées suicidaires (songer à vous enlever la vie) 	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Effet	Signes et symptômes	Signaler immédiatement à votre médecin
	<p>Votre médecin pourrait vous recommander de consulter un spécialiste si vous devenez déprimé ou ressentez ces changements d'humeur.</p>	
Inflammation du foie, du pancréas ou des intestins	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur intense à l'estomac, diarrhée, saignements rectaux, jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urine foncée 	√
Changements osseux ou musculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs dans les os ou les articulations, douleur dorsale, difficultés à bouger, douleur musculaire, en particulier après des exercices vigoureux <p>Si vous subissez une fracture osseuse, informez-en votre médecin</p>	√
Réactions d'hypersensibilité (allergiques)	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire, enflure du visage ou de la bouche, difficulté à respirer, fièvre, éruption cutanée, plaques rouges, ecchymoses (« bleus ») • Chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave, consistant notamment en une conjonctivite (rougeur ou inflammation des yeux [comme un « œil rose »]), une éruption cutanée accompagnée de fièvre, des ampoules sur les jambes, les bras ou le visage et/ou des lésions dans la bouche, la gorge, le nez et les yeux ou le fait que la peau commence à peler 	√
Augmentation de la tension artérielle dans la tête	<ul style="list-style-type: none"> • Gros maux de tête, vision trouble, étourdissements, nausées, vomissements 	√
Changements touchant l'audition ou la vision	<ul style="list-style-type: none"> • Changements auditifs ou tintement d'oreilles • Changements de la vision, particulièrement la nuit. Il peut se produire une baisse de la vision nocturne, parfois soudaine chez certains patients. Soyez prudent si vous devez conduire la nuit. De plus, il est possible que vous présentiez une perte 	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Effet	Signes et symptômes	Signaler immédiatement à votre médecin
	de votre acuité visuelle, laquelle est en général réversible à l'arrêt du traitement par EPURIS®. Cependant, certains cas peuvent ne pas être complètement réversibles <ul style="list-style-type: none"> • Sensations persistantes de sécheresse oculaire 	
Troubles cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur dans la poitrine, palpitations, vasculopathie thrombotique, AVC, enflure des jambes, crises convulsives, troubles de l'élocution (bouche pâteuse), difficultés à bouger ou tout autre trouble inhabituel grave 	√
Changements de votre taux de sucre dans le sang (glycémie)	<ul style="list-style-type: none"> • évanouissement, soif très intense, mictions (action d'uriner) fréquentes, sensation de faiblesse 	√

EPURIS® peut modifier les taux sanguins des matières grasses, du cholestérol ou du sucre. Il est donc important d'aller à tous les rendez-vous que vous fixe régulièrement votre médecin.

Quels sont les autres effets secondaires possibles de l'isotrétinoïne?

Il est important de surveiller la manifestation des signes et symptômes particuliers énumérés dans le tableau ci-dessus parce qu'ils peuvent être le signe d'effets indésirables graves.

Les effets secondaires énumérés ci-dessous sont en général temporaires et disparaissent à l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne, mais vous devez avertir votre médecin si l'un des effets secondaires que vous avez subis n'a pas disparu quelques semaines après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne. **Si ces effets deviennent incommodants, vous devez également vérifier auprès de votre médecin pour savoir s'il faudrait modifier votre médication.**

- **Quelques-uns des effets secondaires les plus courants** sont la sécheresse de la peau, des lèvres, de la bouche et de la muqueuse nasale. On recommande d'utiliser une crème ou une pommade hydratante pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres dès le début du traitement par EPURIS®.
- D'autres réactions possibles comprennent : éruption cutanée au niveau du visage ou du corps, exfoliation de l'épiderme, démangeaisons, desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, sensibilité accrue au soleil, coup de soleil, inflammation des lèvres, légers saignements de nez,

saignement et inflammation des gencives, lésions de la peau survenant plus facilement, et plus grande fatigue. Il se peut que vous présentiez de la rougeur, de la sécheresse ou de l'irritation oculaire.

- Certains patients ont perdu des quantités variables de cheveux. Dans de rares cas, cette chute de cheveux a persisté après l'arrêt du traitement.
- Si vous portez des verres de contact, vous aurez peut-être plus de difficulté à les tolérer pendant votre traitement, car l'isotrétinoïne peut assécher les yeux, et cet inconvénient pourrait persister après la fin du traitement. On peut soulager la sécheresse oculaire au moyen d'un lubrifiant oculaire en pommade ou avec des larmes artificielles.

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires possibles associés à l'isotrétinoïne. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous donner des renseignements plus détaillés rédigés à l'intention des professionnels de la santé.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

- EPURIS® doit être conservé à une température de 20 à 25 °C, dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Il n'est pas nécessaire de conserver EPURIS® au réfrigérateur.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION

Il est recommandé de ne pas jeter EPURIS® avec les ordures ménagères ou dans les eaux usées. Veuillez rapporter toute quantité non utilisée d'EPURIS® au pharmacien ou utiliser le « système de collecte » établi dans votre région.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

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

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
 - **par la poste :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

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

REMARQUE : Pour des renseignements concernant la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

contraceptives ou pour des conseils confidentiels, veuillez communiquer avec Cipher Pharmaceuticals Inc., au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS), ou consulter le site Web d'EPURIS[®] au www.epuris.ca.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet intitulé « Renseignements pour le consommateur » ne constitue qu'un résumé de quelques points importants sur EPURIS[®]. Les médicaments sont parfois prescrits pour des raisons autres que celles qui sont énumérées dans ce document. Si vous avez des inquiétudes ou des questions au sujet d'EPURIS[®], parlez-en à votre médecin. Ne prenez pas EPURIS[®] pour le traitement d'un trouble autre que celui pour lequel il a été prescrit.

Ce feuillet ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse www.epuris.ca, ou en communiquant par téléphone avec Cipher Pharmaceuticals Inc., au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).

Le présent feuillet a été préparé par

Cipher Pharmaceuticals Inc.
2345 Argentia Road, Suite 100A
Mississauga (Ontario)
L5N 8K4
Canada

Dernière révision : Le 1^{er} mai 2017.

Pour obtenir des renseignements au sujet de méthodes