

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrCLARUS®**

Capsules d'isotrétinoïne

10 mg et 40 mg

USP

Traitement de l'acné nodulaire/inflammatoire et de l'acné conglobata

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision : 31 janvier 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 201650

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>2</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	2
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	2
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>36</b>

# PrCLARUS®

Capsules d'isotrétinoïne

10 mg et 40 mg

USP

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques / concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 10 mg	Hydroxyde d'ammonium, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile végétale hydrogénée, alcool isopropylique, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, polyéthylène glycol, phtalate d'acétate de polyvinyle, propylène glycol, oxyde de fer rouge, alcool SDA 35A, huile de soja et oxyde de fer noir synthétique.
Orale	Capsules à 40 mg	Hydroxyde d'ammonium, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile végétale hydrogénée, alcool isopropylique, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, polyéthylène glycol, phtalate d'acétate de polyvinyle, propylène glycol, oxyde de fer rouge, alcool SDA 35A, huile de soja, oxyde de fer noir synthétique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

**À cause des effets indésirables importants associés à son emploi, CLARUS® doit être réservée pour les cas où les affections précitées ne répondent pas aux traitements de première ligne traditionnels.**

CLARUS® doit être prescrit uniquement par des médecins ayant une bonne connaissance des rétinoïdes en général, qui comprennent le risque d'effets tératogènes chez les femmes en âge de procréer et qui ont l'habitude de 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 prescriptions pour CLARUS® à une provision d'un mois de façon à encourager les patients à retourner voir leur médecin pour un suivi des effets secondaires. Les prescriptions pour CLARUS® chez les femmes en âge de procréer devraient être limitées à 30 jours de traitement, après quoi la poursuite du traitement exigerait une nouvelle prescription.

### **Enfants**

Il n'est pas recommandé d'administrer CLARUS® à des enfants de moins de 12 ans. Il y a lieu de soupeser attentivement l'administration de CLARUS® pour le traitement de l'acné nodulaire rebelle 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**

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

- **CLARUS® (isotrétinoïne) est contre-indiqué pendant la grossesse.**

Les femmes doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par CLARUS® 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, quel qu'en soit la dose, même pendant une brève période. Parmi les malformations congénitales documentées à la suite d'une exposition à l'isotrétinoïne, on retrouve : SNC (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, malformations de la fosse cérébrale postérieure, dysfonction des nerfs crâniens, malformation du cervelet); craniofaciales (anotie, microtie, oreilles basses, conduits auditifs externes petits ou absents, microphthalmie, dysmorphie faciale, fissure palatine); cardiaque (anomalies septales, anomalies de l'arc aortique, tétralogie de Fallot); anomalies de la glande thymus; et carence en hormones parathyroïdes. Des cas de quotients intellectuels inférieurs à 85, avec ou sans autres anomalies, ont été signalés.

- Tout fœtus exposé à CLARUS® 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 CLARUS® ou durant le mois qui suit la fin du traitement, le traitement par CLARUS® doit être immédiatement arrêté, et le médecin et la patiente doivent discuter du bien-fondé de poursuivre la grossesse.
- CLARUS® doit être prescrit uniquement par des médecins ayant une bonne connaissance des rétinoïdes en général (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

CLARUS® est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- pendant l'allaitement,
- en cas d'insuffisance rénale et hépatique,
- en cas d'hypervitaminose A,
- chez les patients présentant une hyperlipidémie,
- chez les patients traités aux tétracyclines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Système nerveux ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament),
- chez les patients présentant une sensibilité à l'isotrétinoïne ou à un de ses excipients. Les capsules CLARUS® contiennent : hydroxyde d'ammonium, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile végétale hydrogénée, alcool isopropylique, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, polyéthylène glycol, phtalate d'acétate de polyvinyle, propylène glycol, oxyde de fer rouge, alcool SDA 35A, huile de soja, oxyde de fer noir synthétique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT : Composition). CLARUS® ne contient pas d'huile d'arachides.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le formulaire « Renseignements/consentement/entente » devrait être signé par *tous* les patients avant d'entamer une thérapie par l'isotrétinoïne. Ce formulaire de consentement sert à s'assurer, avant de commencer le traitement, que les patients ont été avisés des risques psychiatriques et tératogènes liés à l'isotrétinoïne, et qu'ils les comprennent bien. On peut obtenir le formulaire de consentement en le téléchargeant à partir du site web du Programme ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> de CLARUS<sup>®</sup> au [www.clarusclearprogram.ca](http://www.clarusclearprogram.ca), ou en entrant en contact avec le centre de service à la clientèle à [customerservice@mylan.ca](mailto:customerservice@mylan.ca).

### Mises en garde et précautions importantes

Tous les patients doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.

- **Prévention de la grossesse** : L'isotrétinoïne est reconnu pour être un produit tératogène et est contre-indiqué durant la grossesse (voir encadré à la section CONTRE-INDICATIONS). Le médecin ne doit prescrire CLARUS<sup>®</sup> aux femmes en âge de procréer **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 en âge de procréer, il doit utiliser le Programme ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> de Mylan Pharmaceuticals ULC, le programme d'Éducation CLinique & d'Assistance InformativE-Ressource de Conscientisation et d'Information (ÉCLAIRCI<sup>MC</sup>) qui comprend les éléments suivants :

- de l'information détaillée sur les risques que comporte ce médicament,
  - une liste de contrôle des critères qui doivent être respectés avant que le médicament ne soit prescrit à des femmes en âge de procréer,
  - de l'information détaillée sur les différentes méthodes contraceptives,
  - un formulaire de consentement éclairé que la patiente doit lire et signer,
  - et des rappels mensuels de test de grossesse, dont le médecin se servira à chaque visite de la patiente durant la période de traitement.
- **Facultés mentales** : Certains patients traités par isotrétinoïne sont devenus déprimés; certains ont tenté de se suicider ou y sont parvenus. 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 avant et pendant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire). Le médecin doit déterminer si le patient est déprimé ou présente des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise de CLARUS<sup>®</sup>, 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. Toutefois, l'arrêt de CLARUS<sup>®</sup> pourrait ne pas soulager les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychologique ou psychiatrique plus approfondie pourrait être nécessaire.

Une liste de contrôle de l'évaluation psychiatrique est disponible pour aider les médecins à dépister chez les patients tout signe de dépression/suicidalité avant le début du traitement et à déceler le développement de divers symptômes psychiatriques lors des examens de suivi en cours de traitement.

**Le matériel suivant est à la disposition des médecins et des pharmaciens. Veuillez communiquer avec votre représentant CLARUS® ou le centre de service à la clientèle dont les coordonnées sont indiquées ci-dessous.**

- Liste de contrôle de prévention de la grossesse
- Formulaire de renseignements/consentement/entente
- Liste de contrôle du traitement
- Guide de suivi hématologique
- Organigramme ÉCLAIRCI<sup>MC</sup>
- Notes de rappel mensuelles pour les patientes
- Liste de contrôle de l'évaluation psychiatrique

**Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals :**

**85, chemin Advance, Etobicoke, ON M8Z 2S6**

**Sans frais : 1-800-575-1379**

**Télécopieur sans frais : 1-888-745-7373**

**customerservice@mylan.ca**

- **Système nerveux** : On a signalé des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne associés à l'administration d'isotrétinoïne. Certains de ces cas 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. On devrait examiner les sujets présentant ces symptômes pour vérifier s'il y a œdème papillaire. En présence d'œdème papillaire, la prise d'isotrétinoïne devrait être immédiatement interrompue et le patient devrait être référé à un neurologue pour diagnostic et traitement. La prise concomitante de tétracyclines devrait être évitée (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament).

### **Réactions cutanées graves**

De très rares cas de réactions cutanées graves associées à l'utilisation d' CLARUS® ont été signalés après la commercialisation (p. ex., érythème polymorphe [EP], syndrome de Stevens-Johnson [SJS] et nécrolyse épidermique toxique [NET]). Ces manifestations peuvent être graves et nécessiter une hospitalisation, menacer le pronostic vital, entraîner une défiguration, une invalidité ou la mort. Il y a lieu d'arrêter le traitement par CLARUS® 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 :**

1. La patiente souffre d'acné nodulaire et/ou inflammatoire grave et défigurante, d'acné conglobata ou d'acné réfractaire qui ont résisté aux thérapies standards, y compris les antibiotiques systémiques.
2. La patiente est fiable pour ce qui est de comprendre et de suivre les instructions.
3. Tous les patients doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement. **Le médecin peut se procurer ce formulaire par le biais du site web [www.clarusclearprogram.ca](http://www.clarusclearprogram.ca) ou en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals au 1-800-575-1379.**

CLARUS<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si **TOUTES** les conditions suivantes s'appliquent :

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 ainsi que le risque d'échec des méthodes contraceptives, et elle a reconnu avoir compris cette explication. On peut, entre autres, montrer le dessin d'un enfant présentant les malformations externes caractéristiques d'une exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.
6. La patiente a été avisée et comprend la nécessité de consulter rapidement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
7. La patiente comprend la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux.
8. La patiente utilise, sans interruption, des moyens contraceptifs efficaces pendant un mois avant le début du traitement par CLARUS<sup>®</sup>, durant tout le traitement par CLARUS<sup>®</sup> et pendant un mois après l'arrêt du traitement par CLARUS<sup>®</sup>. On recommande 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 CLARUS<sup>®</sup>. 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 CLARUS<sup>®</sup>. Le second test de grossesse (analyse de sang ou d'urine), ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL, 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 prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre CLARUS®.

10. En cas de traitement après une rechute, la patiente doit à nouveau se conformer, sans interruption, aux mêmes mesures contraceptives efficaces pendant un mois avant le début du traitement par CLARUS®, durant tout le traitement par CLARUS® et pendant un mois après l'arrêt du traitement par CLARUS®.

(Relativement aux points 4 à 10, 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 être averties d'en utiliser pendant le traitement par CLARUS®, conformément aux directives mentionnées ci-dessus. Même les patientes aménorrhéiques doivent suivre les recommandations relatives aux mesures contraceptives efficaces sauf si elles ont subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou si elles ont médicalement été déclarées être ménopausées.

L'information concernant le programme ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> (voir encadré « Mises en garde et précautions importantes ») est livrée directement aux patients *par le biais* de l'emballage facilitant l'observance de CLARUS®. Dans ces renseignements, on demande aux patientes en âge de procréer qui n'ont pas reçu d'information sur le Programme ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> de Mylan Pharmaceuticals ULC, de communiquer avec leur médecin pour en recevoir. **Tout le matériel pour le patient et pour le médecin peut être téléchargé à partir du site web Clarus au [www.clarusclearprogram.ca](http://www.clarusclearprogram.ca) ou en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals au 1-800-575-1379.**

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 Mylan Pharmaceuticals ULC.

### **Populations particulières**

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

SNC (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, malformations de la fosse cérébrale postérieure, dysfonction des nerfs crâniens, malformation du cervelet); cranio faciales (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 IQ inférieurs à 85 avec ou sans autres anomalies ont été signalés.

**Tests de grossesse :** Les femmes en âge de procréer ne doivent pas recevoir CLARUS® 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 CLARUS®. 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 CLARUS®. Un second test doit être effectué dans les 11 jours précédant le début du traitement. On doit instaurer le traitement par CLARUS® le deuxième ou le troisième jour du prochain cycle menstruel normal de la patiente après avoir confirmé qu'elle n'est pas enceinte.

Toutes les femmes en âge de procréer traitées par CLARUS® 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. Le tableau de bord du suivi hématologique peut servir à documenter ces résultats, ainsi qu'en guise de rappels pour tous les tests à effectuer et leur fréquence. **Cet outil, conçu pour le médecin, peut être téléchargé à partir du site web [www.clarusclearprogram.ca](http://www.clarusclearprogram.ca); on peut aussi se le procurer en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals au 1-800-575-1379.**

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 CLARUS® et de décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme compte tenu de l'effet tératogène possible de CLARUS® (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 d'un traitement par CLARUS®, tout au long du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement par CLARUS®. Toute méthode anticonceptionnelle peut échouer. **Il est donc recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes contraceptives fiables** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: Interactions médicament-médicament). Au moins une de ces formes de contraception doit être une forme de contraception primaire, à moins que la femme ait subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou qu'elle ait été médicalement déclarée ménopausée. Les méthodes de contraception efficaces comprennent : les formes primaires, soit la ligature des trompes, la vasectomie du partenaire, les dispositifs intra-utérins (stérilets), les contraceptifs oraux et les contraceptifs hormonaux topiques, injectables ou intravaginaux et les formes secondaires de contraception, ou méthodes de barrière, qui incluent les diaphragmes, les condoms en latex et les capes cervicales. Un diaphragme et une cape cervicale nécessitent l'adjonction d'un spermicide.

Les grossesses survenant durant le traitement par isotrétinoïne et pendant le premier mois qui suit la fin du traitement comportent des risques d'anomalies fœtales et le risque accru d'avortement spontané (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie). Il faut arrêter le traitement par CLARUS® 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 passe 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 CLARUS® (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Enfants :** L'innocuité à long terme d'isotrétinoïne chez les enfants prépubertaires (<12 ans) n'a pas été établie.

Dans les études portant 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 % (104/358) des enfants traités par isotrétinoïne ont présenté des douleurs dorsales. La douleur dorsale était d'intensité grave dans 13,5 % (14/104) des cas et s'est produite plus fréquemment chez les filles que chez les garçons. Quelque 22 % (79/358) des enfants se sont plaints d'arthralgies. Celles-ci étaient graves chez 7,6 % (6/79) des patients. Il a lieu d'effectuer une évaluation appropriée de l'appareil locomoteur des patients présentant ces symptômes pendant ou après le traitement par CLARUS®. Il faut envisager d'arrêter le traitement par CLARUS® si une anomalie significative est décelée.

**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 CLARUS®, 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 à penser que le taux d'exposition maternelle au sperme de patients traités par 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 de pharmacovigilance 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 d'autres explications possibles pour les effets observés dans les deux autres rapports.

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

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

**Les patients, hommes et femmes, doivent recevoir un exemplaire des Renseignements pour le consommateur (Partie III).**

### **Don de sang**

Il est recommandé de ne pas donner de sang pour fins de transfusion au cours du traitement par CLARUS® 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**

On a noté une hausse de la concentration des triglycérides plasmatiques chez approximativement 25 % des patients recevant de l'isotrétinoïne. Environ 15 % ont présenté une baisse de la concentration des lipoprotéines de haute densité et environ 7 % ont présenté une hausse des taux de cholestérol. Ces effets sur les taux de triglycérides, de lipoprotéines de haute densité et de cholestérol sont réversibles après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par isotrétinoïne (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies dans les résultats 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 isotrétinoïne. Un sujet obèse atteint de la maladie de Darier a présenté une hausse de la concentration de triglycérides et des xanthomes éruptifs par la suite.

### **Nez / oreilles / gorge**

On a signalé une atteinte auditive à certaines fréquences chez quelques patients traités par isotrétinoïne. Les patients qui présentent un acouphène ou une atteinte auditive doivent arrêter le traitement par CLARUS® 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 CLARUS®; un dosage de la glycémie devrait donc être effectué 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 isotrétinoïne (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Anomalies des épreuves de laboratoire).

### **Appareil digestif**

On a observé une relation temporelle entre l'administration d'isotrétinoïne et la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris l'iléite régionale, la colite et les hémorragies) chez des personnes sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients présentant des douleurs abdominales, des saignements rectaux ou une diarrhée grave devraient cesser immédiatement de prendre CLARUS®

### **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 isotrétinoïne. En outre, des hausses faibles à moyennes 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 isotrétinoïne, 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 : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du médicament, Anomalies des 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 CLARUS® 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. Ces réactions étaient plus graves après une exposition préalable à des rétinoïdes topiques. On a signalé des réactions cutanées allergiques et des 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 séries de traitement par isotrétinoïne sur l'appareil locomoteur en développement. Des données indiquent qu'un traitement prolongé à fortes doses ou des séries

de traitements répétées d'isotrétinoïne ont un plus grand effet sur l'appareil locomoteur qu'une seule série de traitements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants).

Dans un essai clinique ouvert (n = 217) au cours duquel une seule séries de traitements par isotrétinoïne a été administrée 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 l'os la hanche totale > 5 % a été notée chez 9 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 8 des patients dont la DMO avait baissé, ont mis en évidence une augmentation de la DMO du rachis lombaire chez 5 patients, tandis que les 3 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 (marge : -1,6 à -7,6 %) chez 5 des 8 patients (62,5 %).

Dans cet essai clinique, des élévations passagères de la créatine kinase 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 kinase 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 10 patients de 13 à 18 ans, qui avaient commencé une deuxième série de traitements par isotrétinoïne quatre mois après la série de traitements initiale, 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 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 l'isotrétinoïne à la posologie recommandée, sans dépasser la durée d'administration recommandée.

Bien que l'effet de l'isotrétinoïne sur la perte osseuse n'a pas été établi, les médecins doivent faire preuve de prudence quand ils prescrivent le produit 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 un traitement par isotrétinoïne ou à la suite de l'arrêt d'un traitement par isotrétinoïne. Bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas été établi, on ne peut cependant 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 de CLARUS<sup>®</sup> 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'isotrétinoïne 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 suggéré 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 atteints d'acné kystique et ayant suivi une seule série de traitements par isotrétinoïne 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 séries de traitements par 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 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, Appareil locomoteur). Une hausse des taux sériques de créatine kinase a été signalée chez des patients sous traitement par isotrétinoïne, en particulier lorsque les activités physiques étaient vigoureuses. Il peut être nécessaire de cesser le traitement par CLARUS<sup>®</sup>.

### **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 isotrétinoïne. Vu le risque de kératite, il faut surveiller les patients présentant une sécheresse oculaire. Tous les patients traités par CLARUS® qui ont des troubles visuels doivent cesser de prendre le médicament et subir un examen ophtalmologique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation, Fonction visuelle). La sécheresse oculaire peut être soulagée par l'application d'un lubrifiant oculaire en onguent 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 l'isotrétinoïne; dans de rares cas, elle a persisté après le traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques et après la commercialisation, Fonction visuelle). 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 traités par CLARUS® qui présentent une déficience visuelle doivent interrompre le traitement et subir un examen ophtalmologique. Il faut surveiller de près tout problème visuel.

### **Peau**

À l'occasion, on a observé une exacerbation aiguë de l'acné au début du traitement, mais cet effet disparaît avec la poursuite du traitement, généralement en 7 à 10 jours, et ne requiert habituellement pas un ajustement de la dose.

Il faut éviter l'exposition aux rayons de soleil intenses 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 CLARUS® 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 CLARUS® 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 de CLARUS® 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 l'isotrétinoïne 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' CLARUS® (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 13  $\beta$ -hCG urinaire ou sérique) avant l'instauration du traitement par CLARUS®. 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 CLARUS®. La patiente doit ensuite subir un second test de grossesse, ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL; le test doit être négatif et effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédent 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 CLARUS®. **Le test de grossesse doit être répété tous les mois** durant le traitement par CLARUS® 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 de détresse, perte du plaisir ou d'intérêt pour les activités, fatigue, difficultés à se concentrer, 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 de CLARUS®, 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 CLARUS®, après un mois de traitement et par la suite, selon les indications cliniques :**

- Dosages des lipides sériques : recommandés (dans des conditions à jeun) au début du traitement par CLARUS® et périodiquement par la suite (un mois après le début du traitement) jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet de CLARUS® 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 de PA 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 : Un dosage de la glycémie doit être effectué périodiquement chez tous les patients, et en particulier dans les cas connus ou soupçonnés de diabète.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables du médicament**

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

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 et après la commercialisation**

#### **Relation avec la dose administrée et durée:**

La chéilite et l'hypertriglycémie sont habituellement reliées à la dose administrée.

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

Les réactions indésirables les plus courantes sont des réactions cutanéomuqueuses ou dermatologiques. Les effets secondaires courants incluent : chéilite (96 %), dermatite/érythème facial (55 %), sécheresse nasale (51 %), desquamation (50 %), prurit (30 %), sécheresse de la peau (22 %), conjonctivite (19 %), alopecie (13 %), irritation des yeux (11 %) et rash (< 10 %). La sécheresse de la muqueuse nasale peut être associée à une épistaxis bénigne. La sécheresse du pharynx peut être associée à de l'enrouement. Les conjonctivites bénignes ou modérées peuvent être soulagées par l'emploi d'un onguent ophtalmique. Dans de rares cas, la chute des cheveux a persisté après la fin du traitement.

Environ 13 % des patients ont des douleurs articulaires durant le traitement.

Une desquamation palmaire et plantaire, des infections cutanées, une sensibilité accrue aux coups de soleil, des symptômes uro-génitaux non spécifiques, des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques, des céphalées et de la fatigue sont survenus chez environ 5 % des patients.

**Organisme entier :** perte de poids, anémie, lymphadénopathie, vascularite, y compris granulomatose de Wegener, vascularite allergique, réponses allergiques et hypersensibilité systémique.

**Appareil cardiovasculaire :** œdème, douleurs thoraciques temporaires, palpitations, tachycardie, vasculopathie thrombotique, AVC.

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

**Appareil digestif :** nausées, diarrhée grave, saignements gastro-intestinaux bénins, saignements rectaux, douleur abdominale, maladie intestinale inflammatoire (y compris iléite régionale, colite et hémorragie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil digestif).

**Fonction auditive :** acouphène, baisse de l'acuité auditive à certaines fréquences.

**Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique :** Les patients traités par isotrétinoïne, en particulier ceux qui présentent des taux élevés de triglycérides, courent un risque de développer une 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).

**Peau et annexes cutanées :** rougeur, modification de la pigmentation cutanée, urticaire, ecchymoses, herpès disséminé, troubles capillaires (autres que raréfaction des cheveux), hirsutisme, érythème noueux, paronychie, dystrophie unguéale, granulome pyogénique, saignement et inflammation des gencives, *acne fulminans*, exanthème, transpiration, augmentation de la formation de tissus de granulation, réactions photoallergiques/photosensibles, fragilité cutanée. Des flambées d'acné surviennent au début du traitement et persistent pendant plusieurs semaines.

Des cas d'érythème polymorphe (EP), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) associés à ACCUTANE ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions cutanées graves).

**Appareil locomoteur :** arthrite, douleur musculaire (myalgie, hausse des taux de créatine kinase), arthralgie, calcification des ligaments et des tendons, tendinite, perte de densité osseuse, douleur dorsale, fermeture précoce des épiphyses, hyperostose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur, Hyperostose).

De rares cas graves de rhabdomyolyse ayant souvent nécessité l'hospitalisation et parfois entraîné la mort, en particulier chez les patients qui pratiquaient une activité physique intense, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

**Système nerveux :** crises épileptiques, étourdissements, nervosité, somnolence, malaise, faiblesse, insomnie, léthargie, paresthésie, hypertension intracrânienne bénigne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes, Système nerveux).

**Fonction visuelle :** névrite optique, photophobie, inflammation des paupières, cataractes lenticulaires, kératite, vision trouble, blépharite, conjonctivite, baisse de la vision nocturne, œdème papillaire (signe d'hypertension intracrânienne bénigne) et perturbation de la vision chromatique. On a également signalé de la sécheresse oculaire ou une tolérance moindre aux lentilles cornéennes durant le traitement. Dans certains cas, ces problèmes ont persisté après l'arrêt du traitement.

Sur les 72 patients qui avaient une vision normale lors de l'examen effectué avant le traitement, cinq ont présenté des opacités cornéennes pendant leur traitement par isotrétinoïne (ces cinq patients avaient un trouble de la kératinisation). Des opacités cornéennes ont également été signalées chez des patients atteints d'acné nodulaire ou inflammatoire traités par isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Fonction visuelle). Une réduction de la vision nocturne a été signalée et a persisté dans de rares cas seulement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction visuelle). On a également rapporté des cas de cataractes et de troubles visuels.

**Facultés mentales :** dépression, symptômes psychotiques et, rarement, suicide ou tentatives de suicide et comportement agressif ou violent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Facultés mentales). Des cas de dépression sont survenus pendant et après le traitement. Dans certains de ces cas, la dépression a cessé à l'arrêt du traitement et est réapparue lorsque le traitement par isotrétinoïne a été réinstauré. On a signalé des cas d'instabilité émotionnelle avec l'isotrétinoïne.

**Fonction respiratoire :** infections respiratoires

On a signalé de rares cas de bronchospasmes, parfois chez des patients ayant des antécédents d'asthme.

**Appareil génital :** règles anormales, dysfonction érectile

**Appareil urinaire :** glomérulonéphrite

**Épreuves de laboratoire :**

Le traitement par isotrétinoïne a entraîné des modifications des lipides sériques chez un nombre significatif de sujets. Ces modifications ont consisté en une hausse des triglycérides sériques (25 % des patients), une diminution légère ou modérée des lipoprotéines de haute densité (16 % des patients) et une augmentation minimale du cholestérol sérique (7 % des patients). Les anomalies au niveau des triglycérides sériques, des lipoprotéines de haute densité et du cholestérol ont été réversibles à l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Une augmentation 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 isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). Une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire peut également survenir (40 % des patients).

D'autres anomalies dans les résultats de laboratoire rapportées moins couramment sont : valeurs élevées de la glycémie à jeun ou des taux de créatine kinase, hyperuricémie, diminution des paramètres érythrocytaires et de la numération leucocytaire, vitesse de sédimentation accélérée, hausse de la numération plaquettaire, thrombopénie, anémie, leucocytes dans l'urine, protéinurie et érythrocytes dans l'urine.

## 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 et/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 formelle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'interaction potentielle entre la phénytoïne et l'isotrétinoïne en ce qui concerne la perte osseuse. La prudence s'impose lors de la coadministration de ces produits.

**Noréthindrone/éthinyloestradiol :** Dans une étude portant sur 31 femmes préménopausées, présentant une acné nodulaire réfractaire grave et prenant le contraceptif oral Ortho® 7/7/7<sup>1</sup>, 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'éthinyloestradiol 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.

**Contraceptifs :** Les préparations de progestérone à très faible dose (minipilules) ne constituent pas une méthode contraceptive convenable durant le traitement par CLARUS®.

**Corticostéroïdes systémiques :** On sait que les corticostéroïdes systémiques provoquent une ostéoporose. Aucune étude clinique officielle n'a été menée afin d'évaluer s'il existe une

---

<sup>1</sup> Ortho-Novuum® 7/7/7 est une marque déposée de Johnson & Johnson

interaction entre les corticostéroïdes systémiques et l'isotrétinoïne entraînant une perte osseuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

### **Interactions médicament-aliment**

En raison des propriétés lipophiles de l'isotrétinoïne, son absorption est accrue lorsqu'elle est prise avec de la nourriture. Par conséquent, la dose recommandée doit être prise avec des aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Posologie recommandée et ajustement posologique).

### **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 : Facultés mentales).**

Il faut aviser les patients au préalable de ne pas s'auto-administrer du millepertuis, en raison de l'interaction possible ayant été suggérée entre cette plante médicinale et les contraceptifs hormonaux. L'hypothèse de cette interaction repose sur des rapports de métrorragies lors de la prise de contraceptifs oraux peu après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des cas de grossesse ont été signalés par des personnes qui ont pris en même temps des contraceptifs hormonaux et une forme quelconque de millepertuis.

## **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 traitement de 12 à 16 semaines. Si une deuxième série de traitements est nécessaire, elle pourra être amorcée huit semaines ou plus après la fin de la première série de traitements, puisque l'expérience a montré que l'état des patients peut continuer à s'améliorer après l'arrêt du traitement.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Traitement initial :**

La dose initiale de CLARUS® 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 de CLARUS® 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 du traitement.

Le médicament devrait être pris au cours d'un repas et la posologie quotidienne administrée sous forme de capsules entières, soit en dose unique ou en deux doses fractionnées durant la journée, selon la façon la plus commode.

#### **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.

Une série complète de traitements comporte l'administration de CLARUS® pendant 12 à 16 semaines.

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

## **SURDOSAGE**

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

En cas de surdosage aigu par CLARUS®, on devrait procéder à une évacuation gastrique au cours des premières heures suivant l'ingestion du médicament. Le surdosage aigu a été associé aux 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 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 patients ayant pris une surdose de CLARUS® afin de déceler tout signe d'augmentation de la pression intracrânienne. 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 le  $t_{1/2}$  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/m<sup>2</sup>. La surface corporelle normale pour les sujets sains est de 1,73 m<sup>2</sup>. 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 le  $t_{1/2}$  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 de CLARUS<sup>®</sup> par des femmes en âge de procréer.

1. Au moment du surdosage, on doit effectuer un test de grossesse et recueillir un échantillon de sang pour le dosage de l'isotrétinoïne et de ses métabolites.
2. Un cycle menstruel complet après le surdosage, on doit effectuer un deuxième test de grossesse et prélever un deuxième échantillon de sang pour le dosage de l'isotrétinoïne et de ses métabolites.
3. Des mesures contraceptives efficaces doivent être prises, pendant au moins un cycle menstruel complet après le surdosage ou, le cas échéant, jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques physiologiques d'isotrétinoïne et de ses principaux métabolites ait été atteintes.

Les patientes dont le test de grossesse est positif au moment du surdosage, un cycle menstruel complet après le surdosage ou pendant que les concentrations sanguines d'isotrétinoïne ou de ses métabolites sont encore mesurables, doivent recevoir des explications détaillées sur les risques graves encourus par le fœtus s'il est exposé à l'isotrétinoïne. La patiente et le médecin 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 l'on sait qu'elle agit sur le processus de kératinisation. L'amélioration 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 :** Après l'administration orale de 80 mg d' isotrétinoïne, les concentrations plasmatiques maximales chez des sujets volontaires sains ont été atteintes en une moyenne de 3,2 heures et se sont échelonnées entre 167 et 459 ng/mL (moyenne 256 ng/mL), tandis que, chez des patients atteints d'acné, elles sont survenues après un délai moyen de 2,9 heures et ont varié entre 98 et 535 ng/mL (moyenne 262 ng/mL).



Quand l'isotrétinoïne est prise avec des aliments, la biodisponibilité double par rapport aux conditions à jeun (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

**Métabolisme :** Le principal métabolite identifié dans le sang et l'urine a été la 4-oxo-isotrétinoïne. On a aussi observé de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. La demi-vie d'élimination apparente de la 4-oxo-isotrétinoïne a varié de 11 à 50 heures, et la moyenne a été de 28 heures. Après l'administration orale de 80 mg d'isotrétinoïne, les concentrations plasmatiques maximales de la 4-oxo-isotrétinoïne ont été observées entre 6 et 20 heures et se sont échelonnées entre 87 et 399 ng/mL. Après 6 heures, la concentration sanguine du principal métabolite était généralement plus élevée que celle de l'isotrétinoïne. Ces données suggèrent que l'isotrétinoïne et son principal métabolite sont tous deux excrétés dans la bile puis réabsorbés.

Les concentrations sanguines minimales moyennes d'isotrétinoïne à l'état d'équilibre dynamique ont été de 160 ng/mL chez 10 patients recevant des doses de 40 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 et 3,5.

**Élimination :** La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'isotrétinoïne chez des patients atteints d'acné est de 19 heures. Après l'administration orale d'isotrétinoïne marquée au carbone radioactive ( $^{14}\text{C}$ ), la demi-vie moyenne d'élimination de la radioactivité dans le sang a été 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 administrée.

### **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 ( $\geq 18$  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 chez les enfants à la suite de l'administration d'une dose unique ou de doses multiples sont résumés au tableau 1. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les enfants et les adultes.

**Tableau 1 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
ASC <sub>(0-12)</sub> (ng.hImL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
ASC <sub>(0-24)</sub> (ng.hImL)	6003,81 (2885,67)	-
T <sub>max</sub> (h)†	6,00 (1,00-24,60)	4,00 (0-12,00)
C <sub>SSmin</sub> (ng/mL)	-	352,32 (184,44)
T <sub>1/2</sub> (h)	-	15,69 (5,12)
Cl/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 l'4-oxo-isotrétinoïne était 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 de CLARUS<sup>®</sup> (isotrétinoïne) à 10 mg et à 40 mg : Conserver à température ambiante (entre 15°C et 30°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 » en place dans votre région.

Toutes les capsules inutilisées d' CLARUS<sup>®</sup> (isotrétinoïne) doivent être rapportées au pharmacien.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Composition

Capsules à 10 mg : Une capsule ovale remplie d'une pâte jaune à orange dans une enveloppe de gélatine brun rougeâtre, avec l'impression du logo « I » en encre noire sur un côté.

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : alcool isopropylique, alcool SDA 35A, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile de soja, huile végétale hydrogénée, hydroxyde d'ammonium, lécithine, oxyde de fer noir synthétique, oxyde de fer rouge, phthalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylène glycol, propylène glycol et triglycérides à chaîne moyenne.

Capsules à 40 mg : Une capsule ovale remplie d'une pâte jaune à orange dans une enveloppe de gélatine brun orangé, avec l'impression du logo « I40 » en encre noire sur un côté.

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : alcool isopropylique, alcool SDA 35A, cire d'abeille jaune, dioxyde de titane, gélatine, glycérine, huile de soja, huile végétale hydrogénée, hydroxyde d'ammonium, lécithine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir synthétique, oxyde de fer rouge, phthalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylène glycol, propylène glycol et triglycérides à chaîne moyenne.

## **Présentation**

Les capsules CLARUS® à 10 mg et à 40 mg sont offertes dans des emballages alvéolés de 30 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

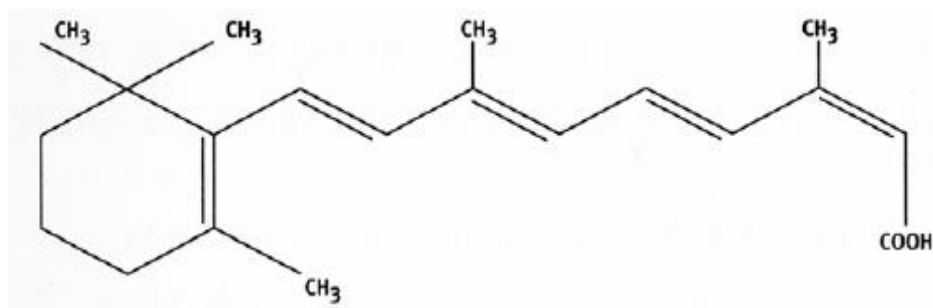
Dénomination commune : Isotrétinoïne

Nom chimique : Acide 3-7-diméthyl-9(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-2,4,6,8-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<sub>a</sub> de 4 environ.

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité relative croisée à dose unique et à répartition aléatoire a été menée à l'insu auprès de volontaires sains non à jeun dans le but de comparer les capsules de gélatine souple CLARUS® à 40 mg aux capsules de gélatine souple Accutane<sup>MC</sup> Roche® à 40 mg. Les données pharmacocinétiques sont résumées ci-dessous.

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparée pour l'étude à dose unique, non à jeun**

<b>Isotrétinoïne (2 x 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	10228,66	11257,18	90,9 %	87,3 %-94,6 %
	10397,5 (18,0 %)	11455,8(18,5 %)		
ASC <sub>INF</sub> (ng.h/ml)	10591,93	11647,46	90,9 %	87,4 %-94,6 %
	10772,1 (18,2 %)	11856,6 (18,7 %)		
C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	1134,17	1260,06	90,0 %	81,7 %-99,2 %
	1221,5 (36,5 %)	1374,81 (38,6 %)		
T <sub>MAX</sub> * (h)	4,406 (36,8 %)	5,129 (60,1 %)		
T <sub>1/2</sub> * (h)	15,75 (16,9 %)	15,55 (18,7 %)		

\* Les capsules de gélatine souple CLARUS® fabriquées par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Canada

† Les capsules de gélatine souple Accutane<sup>MC</sup> Roche® fabriquées par Hoffmann-LaRoche Limited/Limitée (Canada) ont été achetées au Canada.

\* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Une étude de biodisponibilité relative croisée à dose unique et à répartition aléatoire a été menée à l'insu auprès de volontaires sains à jeun dans le but de comparer les capsules de gélatine souple CLARUS® à 40 mg aux capsules de gélatine souple Accutane<sup>MD</sup> Roche® à 40 mg. Les données pharmacocinétiques sont résumées ci-dessous.

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparée pour l'étude à dose unique, à jeun**

<b>Isotrétinoïne (2 x 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	4247,97 4481,4 (33,7 %)	4412,22 4636,2 (31,2 %)	96,3 %	86,3 %-107,5 %
ASC <sub>INF</sub> (ng.h/ml)	4567,88 4812,5 (33,2 %)	4819,48 5037,7 (30,2 %)	94,8 %	85,5 %-105,1 %
C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	390,98 407,35 (27,4 %)	386,46 407,63 (32,4 %)	101,2 %	90,6 %-113,0 %
T <sub>MAX</sub> * (h)	3,892 (103,0 %)	3,208 (51,8 %)		
T <sub>1/2</sub> * (h)	20,06 (21,3 %)	20,76 (40,9 %)		

\* Les capsules de gélatine souple CLARUS® fabriquées par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Canada

† Les capsules de gélatine souple Accutane<sup>MC</sup> Roche® fabriquées par Hoffmann-LaRoche Limited/Limitée (Canada) ont été achetées au Canada.

\* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

## 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 <sub>50</sub>	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 à long terme sur la toxicité :

#### 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<sup>e</sup> semaine. Le traitement a cependant été repris chez les animaux de ce groupe à la fin de la 12<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 moyens de glucose sérique, 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 1mg/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<sup>e</sup> à la 41<sup>e</sup> semaine et de la 67<sup>e</sup> à la 73<sup>e</sup> 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 rétablis de la léthargie en 1 à 2 semaines.

### **32 mg/kg/jour**

À la fin de l'étude, on a relevé les **observations cliniques et biologiques** suivantes dans le groupe recevant la dose élevée : hausse de la mortalité, diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire, troubles de la démarche (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 biologiques** 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



certaines 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 biologiques** 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 chez ce groupe 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 du milieu environnant 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.

<b>Espèce</b>	<b>Dose minimale provoquant un effet tératogène</b>
Souris/rat	75-150 mg/kg
Lapin	10 mg/kg
Singe	2,5-5 mg/kg
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<sup>e</sup> ou au 21<sup>e</sup> jour de la gestation, ou jusqu'au 21<sup>e</sup> 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 rats 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<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 15<sup>e</sup>. 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<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> 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 4 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<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> 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 de la méthode d'Ames. À des concentrations allant jusqu'à 2 mg par plaque de gélose, l'isotrétinoïne s'est révélée non mutagène, qu'elle soit ou non en présence d'activation métabolique. Elle n'a pas montré non plus d'effet mutagène ni carcinogène lors des expériences *in vitro* ou *in vivo* sur l'animal, respectivement.

## 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, 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, Nagnier 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. *In: Orfanos CE et al., ed. 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.
15. <sup>Pr</sup>Accutane<sup>TM</sup> Roche<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche Limited, Product Monograph dated November 29, 2016, Control No. 198170.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **CLARUS**<sup>®</sup>

Capsules d'isotrétinoïne

10 mg et 40 mg

USP

**Le présent feuillet constitue la troisième partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de CLARUS<sup>®</sup> 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 CLARUS<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

Veillez lire ces « Renseignements destinés aux consommateurs » chaque fois que vous faites remplir ou renouveler une ordonnance de CLARUS<sup>®</sup>, 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 :**

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

#### **Effets de ce médicament :**

- On ne connaît pas le mécanisme d'action d'isotrétinoïne. On pense qu'il agit sur les glandes sébacées (glandes produisant la transpiration) afin de réduire l'excrétion de sébum. Cela pourrait réduire indirectement l'activité bactérienne associée à l'acné et améliorer l'affection.
- CLARUS<sup>®</sup> 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 une démangeaison de la peau malade. Ces réactions devraient disparaître au fur et à mesure que se poursuit le traitement par 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 isotrétinoïne.

#### **Quand ne pas utiliser ce médicament :**

- **Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte.**
- **Ne devenez pas enceinte** pendant que vous prenez CLARUS<sup>®</sup> **et arrêtez de le prendre immédiatement si vous devenez enceinte** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES)
- **N'allaitez pas** pendant le traitement par CLARUS<sup>®</sup> et pendant 1 mois après la fin du traitement par CLARUS<sup>®</sup>. L'isotrétinoïne pourrait passer dans le lait et porter atteinte au bébé.
- **Ne prenez pas de tétracyclines en même temps que CLARUS<sup>®</sup>.** Pour certains antibiotiques, vous pourriez devoir arrêter de prendre CLARUS<sup>®</sup> 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 interfèrent avec 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 ensembles pourrait augmenter votre risque de présenter ces effets secondaires.
- **Ne prenez pas CLARUS<sup>®</sup>** si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- **Ne prenez pas CLARUS<sup>®</sup>** si vous avez un taux élevé de graisses (lipides) dans le sang.
- **Ne prenez pas CLARUS<sup>®</sup>** si vous avez une hypersensibilité aux rétinoïdes, à l'huile de soja hydrogénée, aux parabènes, à l'huile de soja partiellement hydrogénée, à l'huile de soja ou à tout autre ingrédient non médicinal énuméré à la section « Ingrédients non médicinaux ».

#### **Ingrédient médicinal :**

Isotrétinoïne

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Capsules CLARUS<sup>®</sup> à 10 mg :

Hydroxyde d'ammonium, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile végétale hydrogénée, alcool isopropylique, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, polyéthylène glycol, phtalate d'acétate de polyvinyle, propylène glycol, oxyde de fer rouge, alcool SDA 35A, huile de soja et oxyde de fer noir synthétique.

Capsules CLARUS<sup>®</sup> à 40 mg :

Hydroxyde d'ammonium, cire d'abeille jaune, gélatine, glycérine, huile végétale hydrogénée, alcool isopropylique, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, polyéthylène glycol, phtalate d'acétate de

polyvinyle, propylène glycol, oxyde de fer rouge, alcool SDA 35A, huile de soja, oxyde de fer noir synthétique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

**Les formes posologiques sont :**

Les capsules CLARUS® à 10 mg et à 40 mg sont offertes dans des emballages alvéolés de 30 capsules.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

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

**Mises en garde et précautions importantes**

Tous les patients doivent signer un formulaire de consentement éclairé avant le début du 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 CLARUS®. Voir « **Quelles sont les mises en garde importantes pour les femmes qui prennent CLARUS®?** »

**Tous les patients:**

**Troubles de santé mentale et suicide :**

Pendant la prise d'isotrétinoïne ou peu de temps après la fin du traitement par 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 isotrétinoïne ont songé à mettre fin à leurs jours (pensées suicidaires) ou 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 d'isotrétinoïne.

**Pour connaître les autres effets indésirables graves possibles liés à l'usage de l'isotrétinoïne, voir : le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».**

On a signalé des cas de réactions cutanées graves se produisant lors de la prise de CLARUS®, 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 CLARUS®, 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 CLARUS®?**

- Ne prenez pas CLARUS® si vous êtes enceinte.
  - Si vous devenez enceinte, arrêtez de prendre CLARUS® 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 CLARUS® pendant très 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 CLARUS®.
  - Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez CLARUS® et pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre CLARUS®.
  - Vous devez parler de contraception efficace avec votre médecin avant de commencer un traitement par CLARUS® et vous devez prendre des mesures efficaces de contraception :
    - Pendant au moins un mois avant de commencer à prendre CLARUS®;
    - Aussi longtemps que vous prenez CLARUS®;
    - Et pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre CLARUS®;
- En gardant à l'esprit qu'aucune méthode contraceptive n'est infaillible.
- 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 CLARUS® à moins d'être certaine de ne pas être enceinte.
  - Vous devez subir deux tests de grossesse négatifs, dont un doit être effectué dans un laboratoire

autorisé, avant le début du traitement par CLARUS®; vous devez aussi être évaluée sur une base mensuelle pendant la prise du médicament et pour un mois après l'arrêt du traitement par CLARUS®. Si vos saignements menstruels sont anormalement longs et abondants, communiquez d'abord avec votre médecin (voir le programme de prévention de la grossesse de CLARUS® ÉCLAIRCI<sup>MC</sup>)

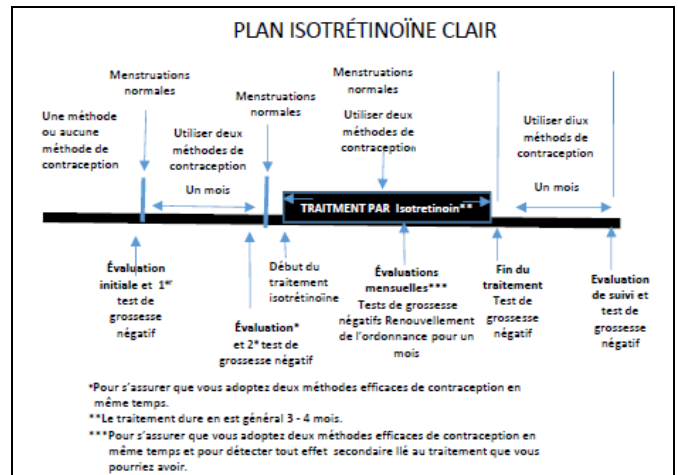
- Vous devez attendre le deuxième ou le troisième jour de votre prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre CLARUS®.
- Cessez de prendre CLARUS® et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez CLARUS® ou durant le premier mois qui suit 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 CLARUS®. Vous devriez aussi discuter avec lui pour savoir s'il est souhaitable de mener votre grossesse à terme.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez CLARUS®.

Votre consultation médicale devrait avoir comporté la présentation du programme « ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> » du fabricant de CLARUS®, 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 ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> de CLARUS® »;
- Un formulaire de consentement éclairé pour votre revue et signature. Une copie de ce formulaire vous devrait être remise par votre médecin.

Veillez noter que le fabricant de CLARUS® offre des conseils confidentiels sur la contraception (par l'intermédiaire d'un professionnel de la santé). Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec Mylan Pharmaceuticals ULC.

Si on ne vous a pas présenté le programme « ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> » lors de votre consultation médicale, veuillez communiquer avec votre médecin pour de plus amples renseignements.



Pour plus d'informations quant au plan ÉCLAIRCI<sup>MC</sup> et CLARUS® veuillez appeler, sans frais, au 1-877-776-7711.

**Tous les patients doivent lire le reste de ces renseignements destinés aux consommateurs.**

**Ne prenez pas CLARUS® à moins de comprendre complètement les risques possibles liés à son usage et de consentir à suivre toutes les directives contenues dans ces « Renseignements destinés aux consommateurs ».**

**Que devriez-vous dire à votre médecin avant de commencer à prendre CLARUS®?**

- 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. La psychose signifie 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 souffrez 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 CLARUS®, 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 CLARUS® 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 CLARUS®?**

- **Ne donnez pas de sang** pendant que vous prenez CLARUS® ni pendant un mois après avoir cessé le traitement par CLARUS®. Si une femme enceinte reçoit votre sang au cours d'une transfusion, son bébé pourrait être exposé à CLARUS® et présenter des malformations à la naissance.
- **Pendant que vous prenez CLARUS® 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 d'au moins 15.
- **Évitez d'utiliser des agents antiacnéiques exfoliants.**
- **Ne donnez CLARUS® 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 « Quand ne pas utiliser ce médicament ».**

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

- **Ne prenez pas de contraceptifs oraux à faible dose.** Ils pourraient ne pas être efficaces pendant le traitement par CLARUS®.
- 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).

**BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT**

Si vous êtes en âge de procréer, votre médecin limitera votre prescription de CLARUS® à 30 jours; la poursuite du traitement exigera donc une nouvelle prescription.

**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 de CLARUS®. Si vous avez des questions, téléphonez à votre médecin.

- Prenez CLARUS® avec des aliments ou immédiatement après un repas.
- 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 CLARUS®. Les analyses sanguines et les autres examens permettent à votre médecin de vérifier comment vous répondez à CLARUS®. Parlez avec votre médecin de vos progrès et de tout ce qui vous inquiète.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de CLARUS®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

Ne doublez jamais la dose.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

**Effets secondaires graves dont vous devez informer, sans tarder, votre médecin :**

CLARUS® peut provoquer de graves effets secondaires. Cessez de prendre CLARUS® et appelez votre médecin immédiatement si vous ou un membre de votre famille présentez un des signes et symptômes énumérés dans le tableau suivant :

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Effet	Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Signes évoquant des problèmes de santé mentale comme la	<ul style="list-style-type: none"> <li>• changements de l'humeur, comme devenir déprimé, se sentir triste ou se mettre à</li> </ul>			✓



<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>				
Effet	Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
<b>dépression ou une psychose (un grave trouble mental)</b>	<p>pleurer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• perte d'intérêt dans vos activités habituelles</li> <li>• changements de vos habitudes de sommeil</li> <li>• tendance à devenir plus irritable ou agressif qu'à l'habitude (par exemple, crises de colère, pensées violentes)</li> <li>• perte d'appétit, grande fatigue inhabituelle</li> <li>• problèmes de concentration</li> <li>• se retirer de la famille et des amis</li> <li>• penser au suicide (pensées suicidaires)</li> </ul> <p>Votre médecin pourrait recommander une consultation avec un spécialiste si vous devenez déprimé ou ressentez des changements de l'humeur.</p>			
<b>Signes évoquant une inflammation du foie, du pancréas ou de l'intestin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• graves douleurs abdominales, diarrhée, saignement rectal, jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urine</li> </ul>			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>				
Effet	Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
	foncée.			
<b>Signes évoquant des changements au niveau des os et des muscles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs osseuses ou articulaires, dorsalgie, ou difficulté à se déplacer, douleur musculaire, surtout après un exercice rigoureux</li> <li>• Faiblesse musculaire avec ou sans douleur pouvant évoquer une grave lésion musculaire</li> </ul> <p>Si vous subissez une fracture, avisez le professionnel de la santé que vous prenez CLARUS®.</p>			✓
<b>Signes évoquant des réactions d'hypersensibilité (allergiques)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• urticaire, œdème du visage ou de la bouche, difficulté respiratoire, fièvre, éruption cutanée, plaques rouges, ecchymoses (bleus)</li> </ul> <p>Chez certains patients, une éruption cutanée (rash) peut s'avérer grave. Celles-ci incluent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• conjonctivite (yeux rouges ou enflammés, ou « œil rose »), éruption cutanée accompagnée de</li> </ul>			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>				
Effet	Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
	fièvre, ampoules sur les jambes, les bras ou le visage et/ou plaies dans la bouche, la gorge, le nez ou les yeux, ou desquamation de la peau			
<b>Signes évoquant une pression accrue dans le cerveau</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>graves maux de tête, vision trouble, étourdissements, nausée, vomissements, crises (convulsions) et AVC.</li> </ul>			✓
<b>Signes évoquant une altération de l'ouïe et de la vision</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>changements au niveau de l'<b>ouïe</b> ou tintements dans les oreilles</li> <li>changements de la <b>vision</b> surtout la nuit, baisse de la vision nocturne pouvant survenir soudainement chez certains patients (faites preuve de prudence lors de la conduite nocturne), sensation persistante de sécheresse oculaire.</li> </ul>			✓
<b>Signes évoquant des troubles cardiaques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>douleur thoracique, palpitations, vasculopathie thrombotique, AVC, enflure des jambes, crises</li> </ul>			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>				
Effet	Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
	(convulsions), troubles d'élocution, problèmes de mouvement ou tout autre problème grave et inhabituel.			
<b>Signes évoquant des troubles de la glycémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>perdre connaissance, avoir très soif, uriner beaucoup, se sentir faible.</li> </ul>			✓

CLARUS® peut affecter les taux de lipides, de cholestérol ou de sucre (glycémie) dans le sang. Il est donc important que vous voyiez votre médecin régulièrement et que vous respectiez vos rendez-vous.

**Quels sont les autres effets indésirables possibles de l'isotrétinoïne?**

**Il est important de surveiller la manifestation des symptômes énumérés ci-dessus puisqu'ils peuvent être le signe d'effets indésirables graves.**

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

- **Quelques-uns des effets indésirables les plus fréquents** sont la sécheresse de la peau, des lèvres, de la bouche et de la muqueuse nasale. On recommande d'utiliser un onguent ou une crème hydratante pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres dès le début du traitement par CLARUS®.
- Les autres effets secondaires possibles comprennent : rash 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.

- 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 inconfort pourrait persister après la fin du traitement. On peut soulager la sécheresse oculaire au moyen d'un lubrifiant oculaire en onguent ou avec des larmes artificielles.
- Certains patients ont perdu des cheveux. Dans de rares cas, cette chute de cheveux a persisté après l'arrêt du traitement.

Ce ne sont pas là tous les effets indésirables 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 CLARUS® hors de la portée des enfants.**
- CLARUS® doit être conservé à température ambiante contrôlée (15°C à 30°C), à l'abri de la lumière et de la chaleur.
- Il n'est pas nécessaire de conserver CLARUS® au réfrigérateur.

#### **INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION**

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

#### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa, ON  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Ce document intitulé « Renseignements destinés aux consommateurs » ne constitue qu'un résumé de quelques points importants sur CLARUS®. 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 de CLARUS®, parlez-en à votre médecin. Ne prenez pas CLARUS® pour le traitement d'un trouble autre que celui pour lequel il a été prescrit.

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

Date de révision : 31 janvier 2017.



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)

CLARUS® est une marque déposée de Mylan  
Pharmaceuticals ULC.

Pour de plus amples renseignements ou pour des conseils  
confidentiels sur la contraception, veuillez appeler, sans  
frais, au 1-877-776-7711 ou visitez le site web de  
CLARUS® au [www.clarusclearprogram.ca](http://www.clarusclearprogram.ca).