

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrCLARUS®

Capsules d'isotrétinoïne, USP

10 mg et 40 mg

Rétinoïde pour le traitement de l'acné

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

Date de révision : 27 novembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation :
232973

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques [8.2]

JAN, 2017

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	8
4.3 Administration	8
4.4 Reconstitution	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Patients de sexe masculin	20
7.1.4 Groupes spéciaux	20
7.1.5 Enfants	20
7.1.6 Personnes âgées	21
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des réactions indésirables	21
8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	21
8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives	24
8.4 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques (enfants)	24
8.5 Réactions indésirables après la mise en marché	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Encadré interactions médicamenteuses graves	24
9.2 Aperçu	24
9.3 Interactions médicament-médicament	24
9.4 Interactions médicament-aliment	25
9.5 Interactions médicament-plante médicinale	25
9.6 Interactions médicament-épreuve de laboratoire	25

9.7 Interactions médicaments-mode de vie	25
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamique.....	26
10.3 Pharmacocinétique	26
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉVACUATION	28
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14 ESSAIS CLINIQUES	29
14.1 Plan et démographie de l'étude	29
14.2 Résultats de l'étude	29
14.3 Études comparatives de biodisponibilité	29
15 MICROBIOLOGIE	31
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	36
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

CLARUS[®] doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque d'effets tératogènes chez les femmes fertiles et qui sont habitués à prodiguer des conseils aux jeunes adultes pour qui isotrétinoïne est généralement indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS [2] et ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES [3] et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes [7.1.1]).

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 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Facultés mentales [3]).

Il est fortement recommandé de limiter toutes les ordonnances de CLARUS[®] à une provision d'un mois de façon à encourager les patients à retourner voir leur médecin pour un suivi des effets secondaires.

Le pharmacien doit s'assurer de ce qui suit :

- Les ordonnances de CLARUS[®] pour les femmes fertiles devraient être limitées à 30 jours de traitement, nécessitant ainsi une nouvelle ordonnance pour poursuivre le traitement. Idéalement, le test de grossesse, la rédaction de l'ordonnance et la délivrance de CLARUS[®] devraient être effectués le même jour.
- CLARUS[®] devrait être délivré au patient dans les 7 jours suivant la rédaction de l'ordonnance.

1.1 Enfants

< 12 ans : il n'est pas recommandé d'administrer CLARUS[®] à des enfants de moins de 12 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [7.1.5]).

12 à 17 ans : il y a lieu de soupeser attentivement l'administration de CLARUS[®] pour le traitement de l'acné nodulaire rebelle sévère 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 [7.1.5]).

1.2 Personnes âgées

> **65 ans** : les études cliniques sur 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [7.1.6]).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- Les femmes ne peuvent pas devenir enceintes durant leur traitement par CLARUS® et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. Isotrétinoïne cause de sévères malformations congénitales chez une très forte proportion d'enfants nés de femmes devenues enceintes alors qu'elles prenaient isotrétinoïne, à quelque dose que ce soit, même pendant une brève période. Les malformations congénitales qui ont été documentées après une exposition à isotrétinoïne sont, notamment, les suivantes : SNC (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, malformations de la fosse cérébrale postérieure, dysfonction des nerfs crâniens, malformation du cervelet); craniofaciales (anotie, microtie, oreilles implantées bas, petitesse ou absence du conduit auditif externe, microphthalmie, dysmorphie faciale, division palatine); cardiaques (anomalies septales, malformations de la crosse de l'aorte, tétralogie de Fallot); anomalies au niveau du thymus et déficience en parathormone. Des cas de scores IQ 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 [7.1.1]).
- 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 expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale (voir INDICATIONS [1]).

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

- allaitement,
- insuffisance rénale et hépatique,
- hypervitaminose A,
- hyperlipidémie,
- emploi de tétracyclines (voir ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES [3] et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [9.3]),
- sensibilité à l'isotrétinoïne ou à un quelconque de ses excipients. Les capsules de CLARUS® capsules 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 PRÉSENTATION, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT [6]). CLARUS® ne contient pas d'huile d'arachides.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Le formulaire « Renseignements/consentement/entente » devrait être signé par *tous* les patients avant d'entamer une thérapie par CLARUS®. 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^{MC} de CLARUS® au www.clarusclearprogram.ca, ou en entrant en contact avec le centre de service à la clientèle à customerservice@mylan.ca.

Mises en garde et précautions importantes

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

- **Prévention de la grossesse** : Isotrétinoïne est reconnu pour être un produit tératogène et est contre-indiqué durant la grossesse (voir encadré à la section CONTRE-INDICATIONS [2]). Le médecin ne doit prescrire CLARUS® aux femmes fertiles **que si TOUTES** les conditions indiquées à la section « **Conditions d'utilisation** » sont remplies.

De plus, quand le médecin prescrit ce médicament à des femmes en âge de procréer, il doit utiliser le Programme ÉCLAIRCI^{MC} de Mylan Pharmaceuticals ULC, le programme d'Éducation CLinique & d'Assistance Informativ-Ressource de Conscientisation et d'Information (ÉCLAIRCI^{MC}) 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. 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 [7]). Le médecin doit déterminer si le patient est déprimé ou présente des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure, avant un traitement par CLARUS®. 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 au besoin. Toutefois, il est possible que l'arrêt de CLARUS® ne soulage pas les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychologique ou psychiatrique plus approfondie peut 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 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 ÉCLAIRC^{MC}
- Notes de rappel mensuelles pour les patientes
- Liste de contrôle de l'évaluation psychiatrique

Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals ULC :
85, chemin Advance, Etobicoke, ON M8Z 2S6
Sans frais : 1-844-596-9526
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 de isotrétinoïne. Certains de ces cas comportaient l'administration concomitante de tétracyclines (voir CONTRE-INDICATIONS [2] et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [9.3]). Les premiers symptômes de cette affection comprennent 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 de CLARUS[®] devrait être immédiatement interrompue, et le patient devrait être adressé à un neurologue pour diagnostic et traitement. La prise concomitante de tétracyclines devrait être évitée (voir CONTRE-INDICATIONS [2] et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [9.3]).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'effet thérapeutique de 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 un deuxième cycle de traitement est nécessaire, il peut être amorcé huit semaines ou plus après la fin du premier cycle, puisque l'expérience a montré que l'état des patients peut continuer à s'améliorer après l'arrêt du traitement.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Traitement initial

La dose initiale de CLARUS® devrait être individualisée en fonction du poids du patient et de la sévérité 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.

Un traitement complet comporte l'administration de CLARUS® pendant 12 à 16 semaines.

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

4.3 Administration

CLARUS® est destiné uniquement à un usage par voie orale.

CLARUS® doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale, qui comprennent le risque d'effets tératogènes chez les femmes fertiles et qui sont habitués à prodiguer des conseils aux jeunes adultes pour qui isotrétinoïne est généralement indiqué (voir INDICATIONS [1] et ENCADRÉ de la section CONTRE-INDICATIONS [2]).

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de CLARUS®, il peut la prendre plus tard dans la journée, mais il doit recevoir des instructions de ne pas dépasser la dose quotidienne de CLARUS® prescrite par le médecin. Le patient doit alors administrer la dose suivante selon l'horaire de dosage régulier. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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 signes et symptômes suivants : céphalées, vomissements, rougeur faciale, chéilite, douleur abdominale, étourdissements et ataxie. À ce jour, tous les symptômes ont rapidement disparu sans effets résiduels apparents et, en général, sans qu'un traitement soit nécessaire. Une augmentation de la pression intracrânienne a été signalée chez des patients recevant des doses thérapeutiques de isotrétinoïne. Il faut surveiller de près les signes d'augmentation de la pression intracrânienne lors d'un surdosage par CLARUS[®]. Des signes d'hypervitaminose A pourraient 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/m². La surface corporelle normale pour les sujets sains est de 1,73 m². Après la première dose, la C_{max} a été respectivement de 1,5, 3,8, 3,5, 2,5, 2,7 et 4,6 µg/ml, et 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[®] par des femmes fertiles.

1. Au moment du surdosage, effectuer un test de grossesse et recueillir un échantillon de sang pour déterminer le dosage de l'isotrétinoïne et de ses métabolites.
2. Un cycle menstruel complet après le surdosage, effectuer un deuxième test de grossesse et prélever un deuxième échantillon de sang pour déterminer 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. Ces mesures contraceptives doivent être poursuivies plus longtemps si nécessaire, jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques physiologiques d'isotrétinoïne et de ses principaux métabolites soient 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 exposé à isotrétinoïne. La patiente et le médecin doivent décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme (voir CONTRE-INDICATIONS [2], MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes [7.1.1] ainsi que TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur la reproduction et la tératologie [16]).

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 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.	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 / 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.	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 capsules CLARUS® à 10 mg et à 40 mg sont offertes dans des emballages alvéolés de 30 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [3] au début de la partie I : Renseignements pour les professionnels de la santé.

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées sévères associées à l'utilisation de isotrétinoïne 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. Le patient souffre d'acné nodulaire ou inflammatoire sévère et défigurante, d'*acne conglobata* ou d'acné rebelle aux thérapies standard, y compris les antibiotiques à action générale.
2. Le patient 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 d'amorcer le traitement. **Le médecin peut se procurer ce formulaire par le biais du site web www.clarusclearprogram.ca ou en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals ULC au 1-844-596-9526.**

CLARUS® est contre-indiqué chez les femmes fertiles à moins que TOUTES les conditions suivantes soient remplies :

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 isotrétinoïne ainsi que le risque d'échec des méthodes contraceptives, et elle a reconnu avoir compris cette explication. On peut montrer le dessin d'un enfant présentant les malformations externes caractéristiques d'une exposition à 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 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®. On recommande d'utiliser simultanément deux méthodes efficaces de contraception.
9. La patiente a subi deux tests de grossesse qui se sont révélés négatifs avant l'instauration du traitement par CLARUS®. 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®. Le second test de grossesse (analyse de sang ou d'urine), qui s'est révélé négatif, 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 aussi utiliser sans interruption les 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.

(Pour les points 4 à 10 ci-dessus, veuillez consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes [7.1.1].)

Toutes les femmes fertiles traitées par CLARUS® doivent absolument subir un test de grossesse dont le résultat est négatif, tous les mois durant le traitement, avant de recevoir l'ordonnance de 30 jours de CLARUS® et un autre test un mois après la fin du traitement.

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 toutes les recommandations relatives aux mesures contraceptives efficaces, à moins qu'elles aient subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou que leur ménopause ait été confirmée.

L'information concernant le programme ÉCLAIRCI^{MC} (voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » [3]) 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^{MC} 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 ou en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals ULC au 1-844-596-9526.**

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.

Don de sang

Il est recommandé de ne pas donner de sang aux 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 donateurs 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 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 ont été réversibles après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par isotrétinoïne (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques, Résultats de laboratoire anormaux [8.2]).

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 [7]). 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 consécutifs.

Nez / gorge / oreilles

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, Résultats de laboratoire anormaux [8.2]).

Appareil digestif

On a observé une relation temporelle entre l'administration de isotrétinoïne et la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris l'iléite régionale, la colite et des hémorragies) chez des personnes sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients présentant des douleurs abdominales, des saignements rectaux ou une diarrhée sévère 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 la 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 CLARUS®, 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 [7]).

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 sériques qui ont dépassé 800 mg/dl ou 9 mmol/l (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques, Résultats de laboratoire anormaux [8.2]). Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire [7]). Le traitement par

CLARUS[®] doit être interrompu si l'hypertriglycéridémie 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 sévères nécessitent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tests de grossesse

La patiente doit subir deux tests de grossesse dont les résultats sont négatifs (dosage de la β -hCG urinaire ou sérique) avant l'instauration du traitement par 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[®]. Le second test de grossesse, ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/ml, doit être négatif et être effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente doit attendre le deuxième ou le troisième jour de son prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre 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.

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

- dosages des lipides sériques dans le sang : 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 complète 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 sanguine : un dosage de la glycémie doit être effectué périodiquement chez tous les patients, et en particulier dans les cas connus ou soupçonnés de diabète.

Appareil locomoteur

On ignore les effets de plusieurs cycles de traitement par isotrétinoïne sur l'appareil locomoteur en développement. Des données indiquent qu'un traitement prolongé à fortes doses ou des traitements répétés d'isotrétinoïne ont un plus grand effet sur l'appareil locomoteur qu'un traitement unique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [7.1.5]).

Dans un essai clinique ouvert (N = 217) au cours duquel un seul traitement par isotrétinoïne a été administré à des enfants âgés de 12 à 17 ans pour traiter une acné nodulaire rebelle

sévère, 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 de la colonne lombaire > 4 %, selon des valeurs non corrigées. Seize patients (7,9 %) ont présenté une diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire > 4 %, et tous les autres (92 %), une réduction non significative ou une augmentation (après ajustement en fonction de l'indice de masse corporelle). Une réduction de la densité minérale osseuse de la hanche totale > 5 % a été notée chez 9 patients (4,5 %), selon des valeurs non corrigées. Une diminution de la densité minérale osseuse 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 densité minérale osseuse avait baissé, ont mis en évidence une augmentation de la densité minérale osseuse du rachis lombaire chez 5 patients, tandis que les 3 autres avaient une densité minérale osseuse du rachis lombaire inférieure à celle mesurée au départ. Les valeurs de la densité minérale osseuse de la hanche totale sont demeurées en dessous des valeurs initiales (extrêmes : -1,6 à -7,6 %) chez 5 des 8 patients (62,5 %).

Dans cet essai clinique, des élévations passagères de la CPK 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 CPK 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 distincte de prolongation en mode ouvert portant sur 10 patients de 13 à 18 ans, qui avaient commencé un deuxième traitement par isotrétinoïne quatre mois après le traitement initial, deux patients présentaient une réduction moyenne de la densité minérale osseuse 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 CLARUS® à la posologie recommandée, sans dépasser la durée d'administration recommandée.

L'effet de isotrétinoïne sur la perte osseuse n'a pas été établi, mais 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'épiphyse de la hanche, au début et vers la fin de l'adolescence, est connu. Des cas de fractures et/ou un retard de consolidation ont été rapportés spontanément parmi les personnes qui s'adonnaient à ce genre d'activités pendant qu'elles prenaient

isotrétinoïne ou après un traitement par isotrétinoïne. Bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas été établi, on ne peut cependant pas l'exclure.

Une myalgie et 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, Troubles locomoteurs [8.2] et Réactions indésirables observées après la commercialisation, Troubles locomoteurs [8.5]). Une hausse des taux sériques de CPK a été signalée chez des patients sous isotrétinoïne, en particulier lorsque les activités physiques étaient vigoureuses. Il peut être nécessaire de cesser le traitement par CLARUS®.

Des 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 après la commercialisation. Les patients doivent s'abstenir de faire des exercices vigoureux pendant un traitement par CLARUS® (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées après la mise en marché [8.5]).

Hyperostose

Vu la possibilité de modifications osseuses, il convient d'effectuer une évaluation minutieuse du rapport bienfaits/risques chez chaque patient et de restreindre l'administration de CLARUS® aux cas d'acné sévère. 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 de 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 ayant suivi un seul traitement aux doses recommandées. On note des cas signalés spontanément d'ossification prématurée des cartilages de conjugaison chez des patients atteints d'acné recevant des doses recommandées de isotrétinoïne. On ne connaît pas l'effet de plusieurs cycles de traitement 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 rebelle sévère, 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 est possible que l'hyperostose prenne plus de temps à apparaître. L'évolution et l'importance cliniques demeurent inconnues.

Systeme nerveux

Voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [3].

Fonction visuelle

Des opacités cornéennes sont survenues chez des patients recevant 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 qui ont des troubles visuels doivent cesser de prendre CLARUS® et subir un examen ophtalmologique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques, Troubles de la vue [8.2]). La sécheresse oculaire peut être soulagée par l'application d'un lubrifiant oculaire en pommade ou de larmes artificielles. Il peut 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 isotrétinoïne; dans de rares cas, elle a persisté après le traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques, Troubles de la vue [8.2]). Comme cet effet est survenu de façon soudaine dans certains cas, on doit avertir les patients de la survenue possible de ce problème possible et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule quelconque la nuit. Les patients qui présentent une déficience visuelle doivent cesser le traitement et subir un examen ophtalmologique. Il faut surveiller de près tout problème visuel.

Facultés mentales

Voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [3].

Signes de dépression

Humeur morose, désespoir, sentiment de culpabilité, sentiment de dévalorisation ou de détresse, perte du plaisir ou de l'intérêt pour les activités, fatigue, difficultés de concentration, changements dans les habitudes de sommeil, variations dans le poids ou l'appétit, pensées suicidaires ou tentatives de suicide, agitation, irritabilité, actions sur des impulsions dangereuses et symptômes physiques persistants ne répondant pas au traitement. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise 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.

Insuffisance rénale et hépatique

Voir CONTRE-INDICATIONS [2].

Santé sexuelle

Contraception

Une contraception efficace est obligatoire pendant au moins un mois avant l'instauration du traitement par CLARUS®, pendant la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement. Aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent. **C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes contraceptives fiables** (voir

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [9.3]). Au moins une de ces méthodes doit être une forme de contraception primaire, à moins que la femme ait subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou que sa ménopause ait été confirmée. Les méthodes contraceptives efficaces comprennent les formes de contraception primaires, notamment la ligature des trompes, la vasectomie du partenaire, les dispositifs intra-utérins, les contraceptifs oraux et les contraceptifs hormonaux topiques, injectables ou intravaginaux, ainsi que les formes de contraception secondaire ou méthodes de barrière, qui comprennent les diaphragmes, les condoms en latex et les capes cervicales. Le diaphragme et la cape cervicale nécessitent tous deux l'adjonction d'un spermicide.

Les grossesses survenant durant le traitement par CLARUS[®] 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 [2] et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur la reproduction et la tératologie [16]). 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.

Peau

À l'occasion, une exacerbation aiguë de l'acné a été observée 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 à une lumière solaire intense ou aux rayons UV. Si une telle exposition est nécessaire, on doit utiliser une protection solaire haute 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 peut 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 isotrétinoïne est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés après la commercialisation de isotrétinoïne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées graves [7]).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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. Tout fœtus exposé à isotrétinoïne court le risque d'être touché. Des anomalies associées à l'emploi de isotrétinoïne pendant la grossesse ont été signalées et 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 fertiles 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®. Le second 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 fertiles 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. On peut utiliser le tableau de surveillance sanguine pour consigner ces résultats et servir de rappel pour tous les tests qui doivent être effectués, et leur fréquence. **Cet outil, conçu pour le médecin, peut être téléchargé à partir du site web www.claruscLEARprogram.ca; on peut aussi se le procurer en communiquant avec le Service à la clientèle de Mylan Pharmaceuticals ULC au 1-844-596-9526.**

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 graves 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 [2] et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur la reproduction et la tératologie [16]).

Les patients, hommes et femmes, doivent recevoir un exemplaire des Renseignements pour le patient sur le médicament (Partie III).

7.1.2 Allaitement

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 [2]).

7.1.3 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 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 des explications possibles pour les effets observés signalés dans les deux autres rapports.

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent pas partager leur médicament avec qui 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 patient sur le médicament.

7.1.4 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 [7]) et/ou la glycémie.

7.1.5 Enfants

<12 ans : l'innocuité à long terme de isotrétinoïne chez les enfants prépubertaires n'a pas été établie.

12 à 17 ans : dans les études sur 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 sévère) et de myalgie chez les enfants (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES [8]).

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 sévère 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 sévères 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 l'on décèle toute anomalie.

7.1.6 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.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

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

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

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

8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Relation avec la dose administrée et durée

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

Les effets secondaires les plus courants sont des réactions cutané-muqueuses 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 éruption cutanée (< 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'une pommade 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 ont survécu 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

Troubles cardiovasculaires : œdème, douleurs thoraciques temporaires, palpitations, tachycardie, vasculopathie thrombotique, AVC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires [7])

Troubles endocriniens et métaboliques : nouveaux cas de diabète (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme [7])

Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée sévère, saignements gastro-intestinaux légers, saignements rectaux, douleur abdominale, maladie intestinale inflammatoire (y compris iléite régionale, colite et hémorragie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif [7])

Troubles de l'ouïe : acouphène, baisse de l'acuité auditive à certaines fréquences

Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques : les patients traités par isotrétinoïne, en particulier ceux qui présentent des taux élevés de triglycérides, courent un risque de pancréatite. Des cas rares de pancréatite mortelle et plusieurs cas d'hépatite Clinique sévère ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique [7]).

Troubles cutanés et cutanéomuqueux : bouffées vasomotrices, 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 photo-allergiques et photosensibilisation, fragilité cutanée. Des flambées d'acné surviennent au début du traitement et persistent pendant plusieurs semaines (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables après la mise en marché [8.5]).

Troubles locomoteurs : arthrite, douleur musculaire (myalgie, hausse des taux sériques de CPK), arthralgie, calcification des ligaments et des tendons, tendinite, perte de densité osseuse, douleur dorsale, ossification prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Hyperostose [7] et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, réactions indésirables après la mise en marché [8.5]).

Troubles du système nerveux : crises épileptiques, étourdissements, nervosité, somnolence, malaise, faiblesse, insomnie, léthargie, paresthésie, hypertension intracrânienne bénigne (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Système nerveux [3]).

Troubles de la vue : névrite optique, photophobie, inflammation des paupières, cataractes lenticulaires, kératite, vision trouble, blépharite, conjonctivite, diminution 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 de la vue 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 [7]). Une réduction de la vision nocturne a été signalée et a persisté dans de rares cas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle [7]). On a également rapporté des cas de cataractes et de troubles visuels.

Troubles mentaux : dépression, symptômes psychotiques et, rarement, suicide ou tentatives de suicide et comportement agressif ou violent (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Facultés mentales [3] et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facultés mentales [7]). 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 isotrétinoïne.

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

Troubles de l'appareil reproducteur : règles anormales, dysfonction érectile

Troubles urinaires : 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 bénigne ou modérée des lipoprotéines sériques de haute densité (16 % des patients) et une augmentation minime 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 [7]). 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 CPK, hyperuricémie, diminution des paramètres érythrocytaires et de la numération leucocytaire, vitesse de sédimentation

accélérée, hausse de la numération plaquettaire, thrombopénie, anémie, leucocytes dans les urines, protéinurie et hématurie.

8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.4 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques (enfants)

Sans objet.

8.5 Réactions indésirables après la mise en marché

Troubles cutanés et cutanéomuqueux : après la commercialisation, des cas d'érythème polymorphe (EP), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) associés à isotrétinoïne ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées graves [7]).

Troubles locomoteurs : 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 après la commercialisation.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré interactions médicamenteuses graves

Sans objet.

9.2 Aperçu

Sans objet.

9.3 Interactions médicament-médicament

Tétracyclines : on a signalé de rares cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) après l'administration de isotrétinoïne ou de tétracyclines. Il faut donc éviter l'administration concomitante de tétracyclines lors de la prise de isotrétinoïne (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Système nerveux [3]).

Vitamine A : comme isotrétinoïne est apparenté 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 : 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'activité de 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 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 rebelle sévère et prenant le contraceptif oral OrthoNovum[®] 7/7/7¹, la prise de 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 de isotrétinoïne entraîne une interaction médicamenteuse qui fasse baisser l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

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

Corticostéroïdes à action générale : on sait que les corticostéroïdes à action Générale provoquent une ostéoporose. Aucune étude clinique officielle n'a été menée afin d'évaluer s'il existe une interaction entre les corticostéroïdes à action générale et isotrétinoïne entraînant une perte osseuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

9.4 Interactions médicament-aliment

En raison des propriétés lipophiles de isotrétinoïne, son absorption est accrue lorsqu'il est pris avec de la nourriture. Par conséquent, la dose recommandée doit être prise avec des aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique [4.2]).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : l'emploi de isotrétinoïne est associé à une dépression chez certains patients (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Facultés mentales [3]). 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.

9.6 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Sans objet.

9.7 Interactions médicaments-mode de vie

¹ OrthoNovum[®] 7/7/7 est une marque déposée de Johnson & Johnson.

Sans objet.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de l'isotrétinoïne n'a pas 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 de 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.

10.2 Pharmacodynamique

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.

10.3 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-oxoisotrétinoïne. 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 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 radioactif (^{14}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 et des doses multiples chez 38 enfants (12 à 15 ans) et chez 19 patients adultes (≥ 18 ans) ayant reçu isotrétinoïne pour traiter une acné nodulaire rebelle sévère. 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 de l'isotrétinoïne normalisés en fonction de la dose chez les enfants à la suite de l'administration d'une dose unique et de doses multiples sont résumés au tableau 2. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les enfants et les adultes.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'isotrétinoïne chez des enfants âgés de 12 à 15 ans Moyenne (\pm ET), N = 38*

Paramètre	Isotrétinoïne (dose unique)	Isotrétinoïne (état d'équilibre)
C_{\max} (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
$SSC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
$SSC_{(0-24)}$ (ng·hr/mL)	6003,81 (2885,67)	—
T_{\max} (hr)†	6,00 (1,00-24,60)	4,00 (0-12,00)
$C_{SS\min}$ (ng/mL)	—	352,32 (184,44)
$T_{1/2}$ (hr)	—	15,69 (5,12)
Cl/F (L/hr)	—	17,96 (6,27)

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

† Médiane (intervalle)

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉVACUATION

Capsules de CLARUS® (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.

CLARUS® conforme au test 3 de dissolution de la Pharmacopée des États-Unis.

12 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 de CLARUS® (isotrétinoïne) doivent être rapportées au pharmacien.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

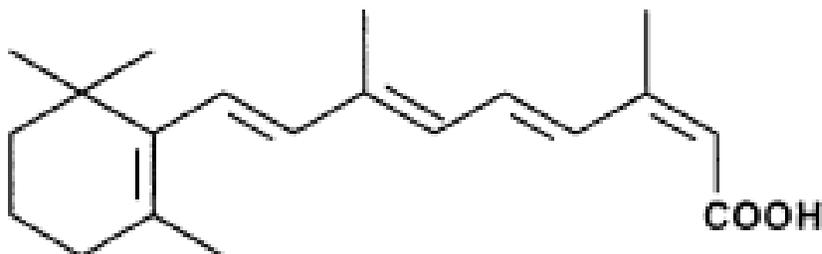
Dénomination commune : isotrétinoïne

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; pKa de 4 environ.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et démographie de l'étude

Sans objet.

14.2 Résultats de l'étude

Sans objet.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

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^{MC} 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

Isotrétinoïne (2 x 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.h/ml)	10228,66 10397,5 (18,0 %)	11257,18 11455,8(18,5 %)	90,9 %	87.3 %-94.6 %
ASC _{INF} (ng.h/ml)	10591,93 10772,1 (18,2 %)	11647,46 11856,6 (18,7 %)	90,9 %	87,4 %-94,6 %
C _{MAX} (ng/ml)	1134,17 1221,5 (36,5 %)	1260,06 1374,81 (38,6 %)	90,0 %	81,7 %-99,2 %
T _{MAX} * (h)	4,406 (36,8 %)	5,129 (60,1 %)		
T _{1/2} * (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^{MC} 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^{MD} 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

Isotrétinoïne (2 x 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.h/ml)	4247,97	4412,22	96,3 %	86,3 %-107,5 %
	4481,4 (33,7 %)	4636,2 (31,2 %)		
ASC _{INF} (ng.h/ml)	4567,88	4819,48	94,8 %	85,5 %-105,1 %
	4812,5 (33,2 %)	5037,7 (30,2 %)		
C _{MAX} (ng/ml)	390,98	386,46	101,2 %	90,6 %-113,0 %
	407,35 (27,4 %)	407,63 (32,4 %)		
T _{MAX} * (h)	3,892 (103,0 %)	3,208 (51,8 %)		
T _{1/2} * (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^{MC} Roche® fabriquées par Hoffmann-LaRoche Limited/Limitée (Canada) ont été achetées au Canada.

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

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études sur la toxicité aiguë

Animal	Voie	DL ₅₀	Période d'observation
souris	orale	3389 mg/kg	--
souris	intrapéritonéale	904 mg/kg	10, 20 jours

Animal	Voie	DL ₅₀	Période d'observation
rat	orale	> 4000 mg/kg	14 jours
rat	intrapéritonéale	901 mg/kg	10, 20 jours
lapin	orale	environ 1960 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 ou plus ont provoqué de la diarrhée.

Études sur la toxicité chronique

Étude toxicologique de 55 semaines par voie orale chez le chien

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

On a observé les manifestations toxiques suivantes chez le groupe recevant la dose élevée (60/120 mg par kg par jour) : pertes pondérales, lésions cutanées, sang manifeste dans les selles, modifications ophtalmologiques (épiphora, opacités cornéennes ponctuées dans les couches superficielles du stroma sous-épithélial, vascularisation du stroma sous-épithélial de la cornée et congestion ou hyperémie de la conjonctive palpébrale et/ou bulbaire), baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, diminution des taux 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'érythrophagocytose des ganglions lymphatiques, encéphalomalacie limitée à des foyers microscopiques uniques dans le cerveau de deux chiens et dégénérescence des fibres élastiques chez quatre chiens.

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

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

Étude toxicologique de 2 ans par voie orale chez le rat

Des rats (80/sexe/groupe) ont reçu de l'isotrétinoïne mélangée à leurs aliments pendant deux ans. Le traitement a débuté par l'administration de 1 mg/kg/jour pendant 13 semaines à tous les groupes afin d'éviter une fréquence excessive de fractures osseuses durant la période principale de croissance. Par la suite, les rats ont reçu des doses de 2, 8 et 32 mg/kg/jour. Chez le groupe à dose élevée, l'administration du médicament a été interrompue de la 29^e à la 41^e semaine et de la 67^e à la 73^e semaine en raison de fracture des os longs.

Tous les effets secondaires d'hypervitaminose A observés ont disparu spontanément lorsqu'on a cessé d'administrer l'isotrétinoïne. Même les animaux de laboratoire dans un mauvais état général se sont rétablis en grande partie 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 marche (possiblement reliés à une fracture des os longs), baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hausse du taux de phosphatase alcaline sérique, de triglycérides sériques, de phosphate sérique et d'azote uréique sérique, exacerbation des modifications oculaires reliées à l'âge et au virus de la sialodacryoadénite (SDA), lésions cutanées ainsi qu'augmentation du poids de certains organes. Les **observations histopathologiques** suivantes ont été relevées : dédoublement des petits canaux biliaires, fibrose cardiaque en foyer et inflammation cardiaque chronique en foyer, dilatation en foyer des tubules rénaux et inflammation rénale chronique en foyer, lésions de la médullosurrénale (hyperplasie et phéochromocytomes), artérite, calcification des artères, calcification tissulaire en foyer et ostéolyse osseuse en foyer.

8 mg/kg/jour

Chez les rats ayant ingéré avec leurs aliments 8 mg d'isotrétinoïne par kg par jour pendant deux ans, on a noté les **observations cliniques et 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 certains organes. Les **observations histopathologiques** consistaient en : dédoublement des petits canaux biliaires, fibrose cardiaque en foyer et inflammation cardiaque chronique en foyer, dilatation des tubules rénaux et inflammation rénale chronique en foyer, lésions de la médullosurrénale (hyperplasie et phéochromocytomes), artérite, calcification des artères, calcification tissulaire en foyer et ostéolyse osseuse en foyer.

2 mg/kg/jour

On a noté les **observations cliniques et 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 à un effet du médicament sur l'état hormonal de 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 études 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 faible (mg/kg) pour laquelle une tératogénèse a été signalée dans les modèles animaux.

Espèce	Dose minimale provoquant un effet tératogène
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^e ou au 21^e jour de la gestation, ou jusqu'au 21^e jour de la lactation. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité et la performance reproductive générale, à l'exception d'une légère diminution du poids des ratons tout juste sevrés chez le groupe recevant la dose élevée.

Tératologie chez le rat

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

Tératologie chez le lapin

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu de l'isotrétinoïne à raison de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour du 7^e au 18^e jour de gestation. L'administration de 1 et de 3 mg/kg/jour n'a entraîné

aucun effet tératogène ou embryotoxique. Neuf des 13 lapines ayant reçu 10 mg/kg/jour ont avorté, et on a observé des effets tératogènes et embryotoxiques chez les 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^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. Chez tous les groupes traités, et particulièrement chez les rats ayant reçu la dose élevée, on a observé une hausse du taux de mortalité des petits, jugée consécutive à la diminution de l'apport alimentaire chez la mère. Le développement pondéral des ratons 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, en présence d'activation métabolique ou non. Elle n'a pas montré non plus d'effet mutagène ni carcinogène lors des expériences in vitro ou in vivo sur l'animal, respectivement.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

^{Pr}ACCUTANE™ ROCHE® (Capsule, 10 mg, 40 mg), numéro de contrôle de la présentation 226870, monographie de produit, Hoffmann-La Roche Limitée, le 21 août 2019.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrCLARUS®

Capsules d'isotrétinoïne, USP

Veillez lire attentivement à chaque fois que vous faites remplir ou renouveler une ordonnance de **CLARUS®**. Ce feuillet sert de résumé et ne contient pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et demandez si de nouveaux renseignements sont disponibles sur **CLARUS®**.

Mises en garde et précautions importantes

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

Toutes les femmes :

Malformations congénitales

- La prise de isotrétinoïne pendant la grossesse 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 essentiel d'utiliser des moyens contraceptifs adéquats pendant le traitement par CLARUS® (voir « *Mises en garde importantes pour les femmes qui prennent CLARUS®* »).

Tous les patients :

Troubles mentaux et suicide

- Pendant la prise de 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 un sentiment de tristesse, de 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 ont tenté de s'enlever la vie, et quelques-uns y sont parvenus. On a signalé que certains d'entre eux ne semblaient pas déprimés. Certaines personnes seraient devenues agressives ou violentes pendant qu'elles prenaient isotrétinoïne.

Troubles neurologiques (du cerveau)

- Certains patients ont connu une hypertension intracrânienne bénigne au cours du traitement par isotrétinoïne. Ceci peut se produire si CLARUS® est pris avec certains antibiotiques (tétracyclines). Si vous présentez des maux de tête, des nausées, des vomissements et des troubles de vision, communiquez avec votre médecin immédiatement.

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

Pourquoi CLARUS[®] est-il utilisé?

CLARUS[®] est utilisé pour le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire ou inflammatoire). Il est utilisé pour le traitement de l'acné qui résiste aux autres traitements, y compris les antibiotiques.

CLARUS[®] peut causer des effets secondaires graves. Avant d'instaurer le traitement par CLARUS[®], communiquez avec votre médecin sur le degré de sévérité de votre acné, les bienfaits potentiels de CLARUS[®] et les effets secondaires possibles, pour décider si CLARUS[®] vous convient. Votre médecin vous demandera de lire et de signer un formulaire indiquant que vous êtes conscient de certains des risques graves associés à CLARUS[®].

Comment CLARUS[®] agit-il?

- On ne connaît pas le mécanisme d'action de CLARUS[®]. On pense qu'il agit pour réduire la sécrétion de sébum, une substance huileuse produite par de petites glandes sous la peau appelées glandes sébacées. Cela peut réduire l'activité bactérienne et améliorer l'acné.
- CLARUS[®] 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 CLARUS[®]. 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 sévère notent une nette amélioration après une ou deux séries de traitement par CLARUS[®].

Quels sont les ingrédients de CLARUS[®]?

Ingrédient médicinaux : isotrétinoïne

Ingrédients non médicinaux:

Capsules CLARUS[®] 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[®] 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.

CLARUS[®] est offert sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas CLARUS® dans ces cas-là.

- Ne prenez pas CLARUS® si vous êtes enceinte.
- Ne devenez pas enceinte pendant que vous prenez CLARUS® et arrêtez de le prendre immédiatement si vous devenez enceinte (voir l'encadré *Mises en garde et précautions importantes*).
- Ne nourrissez pas votre enfant au sein pendant le traitement par CLARUS® et pendant 1 mois après la fin du traitement par CLARUS®. CLARUS® peut passer dans le lait et porter atteinte au bébé.
- Ne prenez pas de suppléments de vitamine A. La vitamine A, prise à fortes doses, a de nombreux effets secondaires identiques à ceux de CLARUS®. Prendre les deux ensemble peut augmenter votre risque de présenter ces effets secondaires.
- Ne prenez pas CLARUS® si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Ne prenez pas CLARUS® si vous avez des taux sanguins élevés de graisses (lipides).
- Ne prenez pas CLARUS® si vous avez une hypersensibilité aux rétinoïdes, à l'huile de soja hydrogénée, aux parabènes, à l'huile de soya partiellement hydrogénée, à l'huile de soja ou à tout autre ingrédient non médicinal énuméré à la section « Quels sont les ingrédients de CLARUS®? ».

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre CLARUS®. Discutez de toute affection ou problème de santé, y compris si :

- vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté une maladie mentale, y compris une dépression, un comportement suicidaire ou une psychose. Psychose désigne ici une perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui ne sont pas là. Vous devez également informer votre médecin si vous prenez des médicaments pour l'un ou l'autre de ces troubles.
- 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.
- vous avez jamais souffert de maladie osseuse ou d'anorexie (un trouble alimentaire à l'origine d'un poids corporel au-dessous de la normale).
- vous ou un membre de votre famille avez des antécédents d'alcoolisme.
- vous planifiez des activités physiques vigoureuses pendant votre traitement par CLARUS®.
- vous êtes allergique à un aliment ou à un médicament.

Autres mises en garde à connaître :

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. isotrétinoïne peut causer des malformations chez les bébés. Si vous prenez 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® peu de temps. Si vous êtes fertile, 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[®].
- N'oubliez pas qu'aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent.
- Il est recommandé que vous vous absteniez de relations sexuelles ou que vous utilisiez à la fois deux méthodes efficaces de contraception, même si vous avez des antécédents de stérilité ou si vous n'êtes pas sexuellement active.
 - Ne prenez pas CLARUS[®] à moins d'être certaine de ne pas être enceinte.
 - Avant de commencer votre traitement par CLARUS[®], vous devez avoir subi deux tests de grossesse (l'un des deux doit être effectué dans un laboratoire), dont les résultats ont été négatifs. Vous devrez subir un test de grossesse une fois par mois pendant le traitement par CLARUS[®] et un mois après la fin du traitement. Si vos saignements menstruels sont anormalement longs et abondants, communiquez d'abord avec votre médecin (voir le Programme ÉCLAIRCI^{MC} de CLARUS[®]).
 - 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 grave que votre enfant présente de sévères malformations congénitales du fait que vous prenez ou avez pris CLARUS[®]. Vous devriez aussi discuter avec lui pour savoir s'il est souhaitable de poursuivre votre grossesse.
 - Ne nourrissez pas votre enfant au sein pendant que vous prenez CLARUS[®].

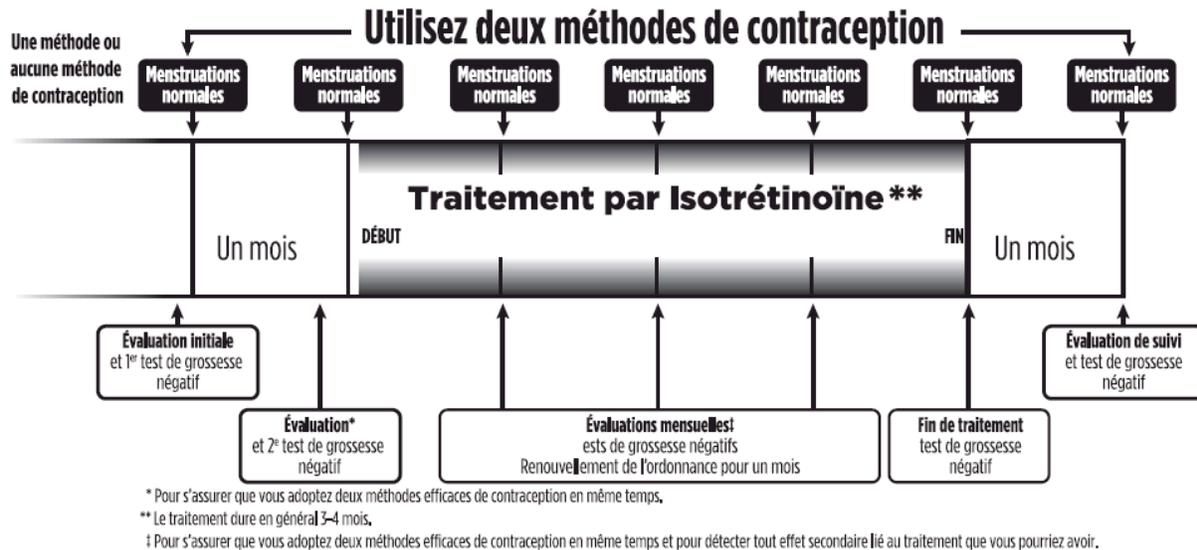
Votre consultation médicale devrait avoir comporté la présentation du programme « ÉCLAIRCI^{MC} » du fabricant de CLARUS[®], qui contient :

- 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^{MC} 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^{MC} » lors de votre consultation médicale, veuillez communiquer avec votre médecin pour de plus amples renseignements.

PLAN ISOTRÉTINOÏNE ÉCLAIRCI^{MC}



Tous les patients doivent lire le reste de ces « Renseignements pour le patient sur le médicament ».

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 pour le patient sur le médicament ».

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Une interaction avec CLARUS[®] peut se produire dans les cas suivants :

- contraceptifs oraux à faible dose (pilules anticonceptionnelles). Ils peuvent ne pas être efficaces pendant le traitement par CLARUS[®].
- antibiotiques (tels que des tétracyclines);
- corticostéroïdes;
- phénytoïne;
- suppléments de vitamines, y compris la vitamine A;
- millepertuis.

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 peut être exposé à CLARUS[®] et présenter des malformations à la naissance.
- Pendant que vous prenez CLARUS[®] et durant au moins 6 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 CLARUS[®] peut accroître

les risques de cicatrices ou d'inflammation cutanée que comportent 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. CLARUS® 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.

Comment prendre CLARUS® :

Si vous pouvez devenir enceinte, votre médecin limitera votre ordonnance de CLARUS® à 30 jours, et il vous faudra une nouvelle ordonnance pour poursuivre le traitement. Assurez-vous de faire remplir une nouvelle ordonnance dans votre pharmacie dans les 7 jours qui suivent votre consultation.

Ne partagez pas CLARUS® avec d'autres personnes. Il peut causer de graves problèmes de santé. Prenez CLARUS® avec de la nourriture ou juste après un repas.

Posologie habituelle :

- Lisez attentivement l'étiquette de votre médicament et assurez-vous de prendre la quantité exacte prescrite par votre médecin. Votre médecin peut 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.
- 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 réagissez à CLARUS®. Parlez avec votre médecin de vos progrès et de tout ce qui vous inquiète.

Surdosage :

En cas de surdosage soupçonné de CLARUS®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence 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 pas la dose.

Quels sont les effets secondaires possibles lors de l'utilisation de CLARUS®?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires possibles associés à CLARUS®. Si vous présentez un effet secondaire quelconque ne figurant pas dans la liste ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Certains des effets secondaires les plus fréquents sont :

- sécheresse de la peau, des lèvres, de la bouche et de la muqueuse nasale. On recommande d'utiliser une crème ou une pommade hydratante pour la peau ainsi qu'un baume à lèvres dès le début du traitement par CLARUS®.
- éruption cutanée au niveau du visage ou du corps, exfoliation de l'épiderme, démangeaisons, desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds;
- sensibilité accrue au soleil, coup de soleil;
- inflammation des lèvres;
- légers saignements de nez;
- saignement et inflammation des gencives;
- lésions de la peau survenant plus facilement, et plus grande fatigue;
- rougeur, sécheresse ou irritation oculaire.

Si vous portez des verres de contact, vous aurez peut-être plus de difficulté à les tolérer pendant votre traitement, car CLARUS® peut assécher les yeux, et cet inconvénient peut persister après la fin du traitement. On peut soulager la sécheresse oculaire au moyen d'un lubrifiant oculaire en pommade ou avec des larmes artificielles.

Certains patients ont présenté des degrés variés de chute capillaire. Dans de rares cas, cette chute capillaire a persisté après la fin du traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<p>Troubles mentaux comme la dépression ou la psychose (une perturbation mentale sévère)</p> <ul style="list-style-type: none"> • changements de l'humeur comme devenir déprimé, se sentir triste ou avoir des crises de larmes • perte d'intérêt envers vos activités habituelles • changements des habitudes de sommeil • plus grande irritabilité ou agressivité que d'habitude (p. ex. crises de colère, pensées de violence) • perte d'appétit; fatigue inhabituelle • difficultés de concentration • désintérêt affectif envers la famille et les amis • pensées suicidaires (songer à mettre fin à sa vie) <p>Votre médecin peut vous recommander de consulter un spécialiste si vous devenez déprimé ou ressentez ces changements d'humeur.</p>			✓
<p>Inflammation du foie, du pancréas ou des intestins</p> <ul style="list-style-type: none"> • douleur sévère à l'estomac, diarrhée, 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
saignements rectaux, jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urine foncée			
Changements osseux et musculaires <ul style="list-style-type: none"> • douleurs ou douleurs continues dans les os ou les articulations, douleur dorsale, difficultés à bouger, douleur musculaire, en particulier après des exercices vigoureux • une faiblesse musculaire avec ou sans douleur peut être un signe de lésion musculaire grave. <p>En cas de fracture osseuse, dites au professionnel de la santé que vous prenez CLARUS®.</p>			✓
Réactions d'hypersensibilité (allergiques) <ul style="list-style-type: none"> • urticaire, enflure du visage ou de la bouche, difficulté à respirer, fièvre, éruption cutanée, plaques rouges, ecchymoses (« bleus ») 			✓
Augmentation de la tension artérielle dans la tête <ul style="list-style-type: none"> • gros maux de tête, vision trouble, étourdissements, nausées, vomissements, crises épileptiques (convulsions) et AVC 			✓
Changements de l'audition et de la vision <ul style="list-style-type: none"> • changements auditifs ou tintement d'oreilles • changements de la vision, particulièrement la nuit; possibilité de baisse soudaine de la vision nocturne (prendre des précautions quand on conduit la nuit) chez certains patients; sensations persistantes de sécheresse oculaire 			✓
Troubles cardiaques <ul style="list-style-type: none"> • douleur dans la poitrine, palpitations, vasculopathie thrombotique, AVC, enflure des jambes, crises convulsives (convulsions), troubles de l'élocution, difficultés à bouger ou tout autre trouble inhabituel grave 			✓
Problèmes liés à la grossesse durant ou après le traitement <ul style="list-style-type: none"> • anomalies congénitales, fausse couche, naissance prématurée ou mort du bébé <p>Ne prenez pas CLARUS® si vous êtes enceinte.</p>			✓
Changements de la concentration sanguine en sucre <ul style="list-style-type: none"> • évanouissement, soif très intense, mictions 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
fréquentes, sensation de faiblesse			
Réactions cutanées graves telles qu'un érythème polymorphe (EP), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) <ul style="list-style-type: none"> • ampoules, peau qui pèle, une éruption cutanée sévère de couleur rouge ou pourpre, fièvre, conjonctivite (yeux rouges ou enflammés) • lésions et ulcères multiples, en particulier au niveau de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux 			✓

Si vous présentez des symptômes ou des effets secondaires encombrants non mentionnés ou que votre état de santé se détériore au point d'affecter votre capacité à accomplir les tâches quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

- **Garder hors de la portée et de la vue des enfants.**
- CLARUS® doit être conservé à température ambiante contrôlée (15°C à 30°C), dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de la chaleur.
- Il n'est pas nécessaire de conserver CLARUS® au réfrigérateur.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CLARUS[®], vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (www.mylan.ca), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision 27 novembre 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
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.