

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrEPURIS®

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

Rétinoïde pour le traitement de l'acné

Cipher Pharmaceuticals Inc.
5750 Explorer Drive, Suite 404
Mississauga, Ontario
L4W 0A9
Canada

Date d'approbation initiale :
19 novembre 2012

Date de révision :
20 septembre 2024

Numéro de contrôle de soumission : 281133

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières.....	22
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Femmes qui allaitent	23
7.1.3 Enfants	23
7.1.4 Personnes âgées	24
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	24
8.1 Aperçu des réactions indésirables du médicament.....	24
8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	25
8	25
8.2.1 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques – Enfants	28
8.3 Réactions indésirables moins souvent signalées dans les essais cliniques	28
8.4 Anomalies des épreuves de laboratoire :	30
8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation.....	30
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
9.1 Interactions médicamenteuses graves	32

9.2	Aperçu des interactions du médicament.....	33
9.4	Interactions médicament-médicament	33
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	38
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.1	Essais cliniques selon les indications	39
15	MICROBIOLOGIE.....	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

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

Il convient de procéder à une évaluation minutieuse de l'état mental des sujets, y compris la détermination de la possibilité d'antécédents de maladie psychiatrique (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il est fortement recommandé de limiter toutes les ordonnances d'EPURIS® à une provision d'un mois de façon à encourager les patients à retourner pour un suivi des effets secondaires.

Le pharmacien doit s'assurer des éléments suivants :

- Les ordonnances d'EPURIS® destinées à des femmes fertiles doivent être limitées à 30 jours de traitement, et une nouvelle ordonnance est nécessaire pour poursuivre le traitement. Idéalement, le test de grossesse, la délivrance de l'ordonnance et la délivrance d'EPURIS® devraient avoir lieu le même jour.
- La délivrance d'EPURIS® doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la date de l'ordonnance.

1.1 Enfants

Enfant (< 12 ans) : l'innocuité à long terme d'EPURIS® chez les enfants prépubertaires (< 12 ans) n'a pas été établie. Il n'est pas recommandé d'administrer EPURIS® à des patients de moins de 12 ans.

Enfants (de 12 à 17 ans) : il y a lieu de soupeser attentivement l'administration d'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné nodulaire réfractaire grave aux enfants âgés de 12 à 17 ans, en particulier chez ceux qui présentent une maladie osseuse structurelle ou métabolique connue (voir [1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : les études cliniques sur l'isotrétinoïne ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Bien que l'expérience clinique décrite dans les comptes rendus ne montre pas de différence dans les réponses entre les sujets plus jeunes et les personnes âgées, on pourrait s'attendre à ce que les effets du vieillissement augmentent certains des risques associés au traitement par l'isotrétinoïne (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- Les femmes doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par EPURIS® et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. L'isotrétinoïne cause de graves malformations congénitales chez une très forte proportion d'enfants nés de femmes devenues enceintes alors qu'elles prenaient de l'isotrétinoïne, à quelque dose que ce soit, même pendant une brève période.
- Tout fœtus exposé court le risque d'être touché. Il n'existe aucun moyen précis de déterminer si un fœtus exposé a été touché (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Si une grossesse survient pendant le traitement par EPURIS® ou durant le mois qui suit la fin du traitement, le traitement par EPURIS® doit être immédiatement arrêté, et le médecin et la patiente doivent discuter du bien-fondé de la poursuite de la grossesse.
- EPURIS® doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale (voir [1 INDICATIONS](#)).

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

- allaitement,
- insuffisance hépatique,
- insuffisance rénale,
- hypervitaminose A,
- patients dont les taux de lipides dans le sang sont très élevés (hyperlipidémie),
- emploi de tétracyclines (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

[IMPORTANTES](#) ainsi que [9.4 Interactions médicament-médicament](#)),

- sensibilité à l'isotrétinoïne ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter le Tableau 2.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Prévention de la grossesse** : l'isotrétinoïne est reconnue pour être un produit tératogène et est contre-indiquée durant la grossesse (voir l'encadré à la section [2 CONTRE INDICATIONS](#)). Le médecin **ne doit prescrire** EPURIS[®] aux femmes fertiles que si **TOUTES** les conditions indiquées à la section [Conditions d'utilisation](#) sont remplies. Voir également [Contraception](#).

Les femmes doivent utiliser une contraception efficace sans interruption pendant un mois avant le début du traitement par EPURIS[®], pendant le traitement par EPURIS[®] et pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPURIS[®]. Il est recommandé d'utiliser simultanément deux formes de contraception fiables.

Toutes les patientes fertiles traitées par EPURIS[®] doivent obligatoirement passer chaque mois un test de grossesse dont les résultats sont négatifs avant de recevoir la provision d'EPURIS[®] pour les 30 prochains jours, et passer un dernier test de grossesse un mois après l'arrêt du traitement.

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

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

Les renseignements ci-dessus peuvent être téléchargés à partir du site Web du

programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] à l'adresse www.epuris.ca, ou en communiquant avec le Service à la clientèle au 1 855 437 8747 (1-855-4EPURIS).

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

Un questionnaire sur la santé mentale est offert aux médecins pour les aider à détecter la présence de symptômes de dépression/tendances suicidaires chez leurs patients avant le traitement et pour les aider à surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques durant le traitement.

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

- liste de contrôle de prévention des grossesses
- formulaire d'information/consentement/entente
- liste de contrôle du traitement par EPURIS[®] et de surveillance du patient
- guide de surveillance des épreuves de laboratoire
- organigramme du programme PEER^{MC}
- feuillets de rappel du patient
- Questionnaire sur la santé mentale

Service à la clientèle de Cipher Pharmaceuticals Inc. :

5750 Explorer Drive, Suite 404, Mississauga, Ontario, L4W 0A9

Tél. 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS)

Télé. : 1-855-337-8747

- **Système nerveux** : on a signalé des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne associés à l'administration de l'isotrétinoïne, dont certains comportaient l'administration concomitante de tétracyclines (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament). Les premiers symptômes de cette affection comprennent habituellement des maux de tête, des troubles visuels, des nausées et des vomissements. Les patients présentant ces symptômes doivent être évalués pour détecter la présence éventuelle d'un

œdème papillaire; le cas échéant, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement et le patient doit être adressé à un neurologue pour diagnostic et traitement. La prise concomitante de tétracyclines devrait être évitée (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il convient de procéder à une évaluation minutieuse de l'état mental du patient, y compris la détermination de la possibilité d'antécédents de maladie psychiatrique ([voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [Facultés mentales](#)).
- La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne est liée à la dose et varie d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement posologique individuel en fonction de la réponse de l'affection et de la tolérance du patient au médicament. Dans la plupart des cas, un seul traitement de 12 à 16 semaines permet d'obtenir une suppression complète ou presque complète de l'acné. Si un deuxième traitement s'avère nécessaire, il peut être instauré au moins 8 semaines après la fin du premier, car l'expérience a démontré que l'état des patients peut continuer à s'améliorer pendant l'arrêt du traitement.
- En raison d'éventuelles différences dans les propriétés pharmacocinétiques, les capsules d'EPURIS[®] ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant de l'isotrétinoïne. Les épreuves de laboratoire suivantes **doivent** être effectuées avant l'utilisation d'EPURIS[®] :
- **Test de grossesse :**
- **Il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant d'administrer EPURIS[®]** (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#))
- Un profil lipidique à jeun comprenant les triglycérides
- Tests de la fonction hépatique
- Tests de la fonction rénale
- Mesure de la glycémie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS et Surveillance et épreuves de laboratoire](#))
-

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Au début, les patients doivent en général recevoir 0,5 mg d'EPURIS[®] par kg de poids corporel par jour pendant deux à quatre semaines, période après laquelle leur réaction au médicament est habituellement visible. À noter qu'une exacerbation temporaire de l'acné survient parfois durant la période initiale de traitement. Pour une absorption optimale, la dose quotidienne d'EPURIS[®] doit être prise avec de la nourriture. La prise d'EPURIS[®] sans nourriture diminue le taux et le taux d'absorption de 21 % et 33 % (C_{max} et ASC_t). Il convient de prendre EPURIS[®] en utilisant le nombre de capsules arrondi au nombre entier le plus près, soit en une seule dose, soit en deux doses fractionnées au cours de la journée, selon ce qui est le plus pratique.

Traitement d'entretien : la dose d'entretien doit être ajustée entre 0,1 et 1 mg/kg de poids corporel par jour et, dans des circonstances exceptionnelles, jusqu'à 2 mg/kg de poids corporel par jour, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance au médicament.

Un traitement complet consiste en une administration d'EPURIS[®] pendant 12 à 16 semaines.

Les patients peuvent présenter une amélioration supplémentaire jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement par EPURIS[®]. Lors d'un traitement efficace, l'apparition de nouvelles lésions ne sera normalement pas évidente pendant une période d'au moins trois à six mois.

4.4 Administration

EPURIS[®] doit être administré uniquement par voie orale.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose d'EPURIS[®], il peut la prendre plus tard dans la journée, mais il ne doit pas dépasser la dose quotidienne d'EPURIS[®] prescrite. Le patient doit ensuite prendre la dose suivante le jour prévu. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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

En cas de surdosage aigu par EPURIS[®], une évacuation gastrique doit être envisagée 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 d'isotrétinoïne. Il faut surveiller de près les premiers signes d'augmentation de la pression intracrânienne lors d'un surdosage par EPURIS[®]. Des signes d'hypervitaminose A peuvent se manifester dans les cas de surdosage.

Il existe des données limitées sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'isotrétinoïne dans les cas de surdosage.

Après l'administration orale de doses uniques de 80, 160, 240 et 340 mg à 12 hommes volontaires en santé, la C_{max} était respectivement de 366, 820, 1 056 et 981 ng/mL, et la $t_{1/2}$ était respectivement de 13,6, 14,1, 14,4 et 16,5 heures pour l'isotrétinoïne. Vingt-trois patients 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 mg/m² (1 patient). La surface corporelle normale pour les sujets en santé est de 1,73 m². Après la première dose, la C_{max} était respectivement de 1,5, 3,8, 3,5, 2,5, 2,7 et 4,6 µg/mL, et la $t_{1/2}$ était respectivement de 45, 9,1, 14,5, 57, 13,1 et 6,1 heures pour l'isotrétinoïne.

L'absorption de l'isotrétinoïne semble être un processus saturable.

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

Après le traitement d'un surdosage à l'isotrétinoïne, les effets tératogènes potentiels du médicament doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les patientes doivent subir un test de grossesse et le médecin doit leur recommander d'utiliser une méthode contraceptive désignée pendant au moins 30 jours après le surdosage (la demi-vie moyenne du médicament est d'environ 25 heures). Les patientes dont le test de grossesse est positif après un surdosage doivent recevoir des explications détaillées sur les risques graves encourus par le fœtus en raison de l'exposition à l'isotrétinoïne. Le médecin et la patiente doivent décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Études sur la reproduction et la tératologie](#)).

Les patientes dont le test de grossesse est positif après un surdosage doivent recevoir des explications détaillées sur les risques graves encourus par le fœtus en raison de l'exposition à l'isotrétinoïne. Le médecin et la patiente doivent décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Études sur la reproduction et la tératologie](#)).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Capsules de 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg contenant de l'isotrétinoïne, USP comme ingrédient actif	Macrogolglycérides stéariques, huile de soya, mono-oléate de sorbitane et gallate de propyle. Les capsules de gélatine contiennent les colorants suivants : 10 mg – oxyde de fer (jaune) et dioxyde de titane; 20 mg – oxyde de fer (rouge) et dioxyde de titane; 30 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane; et 40 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane.

Tableau 2 : Description de l'enveloppe des capsules de gélatine dure

Description
10 mg Capsule jaune foncé opaque de taille 2 portant l'inscription « G 240 » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et « 10 » sur le corps.
20 mg Capsule rouge opaque de taille 0 portant l'inscription « G 241 » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et « 20 » sur le corps.
30 mg Capsule marron opaque de taille 0EL portant l'inscription « G 242 » imprimée à l'encre blanche sur le capuchon et « 30 » sur le corps.
40 mg Capuchon marron opaque et corps rouge opaque de taille 00EL portant l'inscription « G 325 » imprimée à l'encre blanche sur le capuchon et « 40 » sur le corps.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

Généralités

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

Conditions d'utilisation

1. La patiente souffre d'acné nodulaire et/ou inflammatoire grave et défigurante, d'*acne conglobata* ou d'acné réfractaire aux thérapies standard, y compris les antibiotiques à

action générale.

2. La patiente est fiable pour ce qui est de comprendre et de suivre les instructions.
3. Toutes les patientes doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant d'amorcer le traitement. **Le médecin peut obtenir ce formulaire par l'intermédiaire du site Web www.epuris.ca ou en communiquant avec le Service d'information sur les médicaments de Cipher Pharmaceuticals Inc. au 1 855 437 8747 (1-855-4EPURIS).**
4. La patiente est capable et désireuse de se conformer aux mesures contraceptives efficaces obligatoires.
5. La patiente a reçu une explication détaillée verbale et écrite sur les risques d'une exposition fœtale à l'isotrétinoïne et le risque d'échec des méthodes contraceptives, et elle a reconnu avoir compris cette explication. On peut, entre autres, montrer le dessin d'un nourrisson présentant les malformations externes caractéristiques d'une exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.
6. La patiente a été avisée de la nécessité de consulter rapidement son médecin s'il y a un risque de grossesse, et comprend une telle nécessité.
7. La patiente comprend la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux.
8. La patiente utilise sans interruption des mesures contraceptives efficaces pendant un mois avant le début du traitement par EPURIS[®], durant tout le traitement par EPURIS[®] et pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPURIS[®]. Il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes efficaces de contraception (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
9. La patiente a subi deux tests de grossesse qui se sont révélés négatifs avant l'instauration du traitement par EPURIS[®]. Le premier test de grossesse a été effectué lors de l'évaluation initiale quand le médecin a déterminé que la patiente était admissible au traitement par EPURIS[®]. Le second test de grossesse (analyse de sang ou d'urine), ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL avec un résultat négatif, a été effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente doit attendre le deuxième ou le troisième jour de son prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre EPURIS[®].
10. En cas de traitement après une rechute, la patiente doit aussi utiliser sans interruption les mêmes mesures contraceptives efficaces pendant un mois avant le début du traitement, durant tout le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPURIS[®]. (Pour les points 4 à 9, voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).)

Toutes les patientes fertiles traitées par EPURIS[®] doivent obligatoirement passer chaque mois un test de grossesse dont les résultats sont négatifs avant de recevoir la provision d'EPURIS[®] pour les 30 prochains jours, et passer un dernier test de grossesse un mois après l'arrêt 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 se voir conseiller d'utiliser une telle méthode pendant le traitement par EPURIS[®], conformément aux directives mentionnées ci-dessus. Même les patientes aménorrhéiques doivent suivre les recommandations relatives aux mesures contraceptives efficaces.

Les renseignements concernant le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] (voir [3 Encadré « mises en garde et précautions importantes »](#)) sont également fournis directement aux patientes dans l'emballage d'EPURIS[®] facilitant l'observance ou se trouvent sur le site Web www.epuris.ca. Dans ces renseignements, on demande aux patientes fertiles qui n'ont pas reçu de conseils sur le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] de communiquer avec leur médecin.

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

Don de sang

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

Appareil cardiovasculaire

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

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

On connaît mal les conséquences cardiovasculaires de l'hypertriglycéridémie, mais on sait qu'elle peut augmenter les risques pour le patient. Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). En perdant du poids, en limitant leur consommation de graisse et d'alcool et en réduisant la posologie, certains patients ont pu faire régresser une hausse de la concentration de triglycérides sans interrompre leur traitement par l'isotrétinoïne. Un sujet obèse atteint de la maladie de Darier a présenté une hausse de la concentration de triglycérides et des xanthomes éruptifs consécutifs.

Nez/gorge/oreilles

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

Systeme endocrinien et metabolisme

Il est possible que les patients diabétiques ou présentant des antécédents familiaux de diabète aient de la difficulté à contrôler leur glycémie pendant le traitement par EPURIS®; une mesure de la glycémie devrait donc être effectuée périodiquement dans les cas connus ou soupçonnés de diabète. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des valeurs élevées de la glycémie à jeun ont été signalées, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant le traitement par l'isotrétinoïne (voir [8.4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire : hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Appareil digestif

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On recommande d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant le traitement et à intervalles réguliers durant le traitement (un mois après le début du traitement et à intervalles d'au moins trois mois par la suite, à moins que la situation clinique exige une surveillance plus fréquente). On a noté plusieurs cas d'hépatite clinique, cas considérés comme étant peut-être ou probablement reliés au traitement par l'isotrétinoïne. De plus, des hausses faibles à modérées des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez environ 15 % des personnes traitées, au cours des études cliniques; certaines de ces valeurs sont revenues à la normale après réduction de la posologie ou avec la poursuite du traitement. S'il s'avère difficile de normaliser ces taux, ou si l'on soupçonne la présence d'hépatite durant le traitement par EPURIS®, il faut interrompre le traitement et effectuer des tests plus approfondis pour en établir la cause (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Il y a eu quelques rapports de **pancréatite aiguë**, que l'on sait potentiellement mortelle. Dans certains cas, la pancréatite aiguë a été associée à une hausse des taux de triglycérides qui ont dépassé 800 mg/dL ou 9 mmol/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire](#)). Le traitement par EPURIS® doit être interrompu si l'hypertriglycéridémie ne peut être contrôlée ou si des symptômes de pancréatite surviennent.

Systeme immunitaire

Des réactions anaphylactiques ont été notées avec l'isotrétinoïne. Ces réactions étaient plus graves après une exposition préalable à des rétinoïdes topiques. On a signalé des réactions cutanées allergiques et certains cas graves de vascularite allergique, souvent accompagnés de

purpura (ecchymoses et taches rouges) des extrémités et d'une atteinte extracutanée. Les réactions allergiques graves nécessitent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou trouble du métabolisme des lipides) traités par EPURIS[®], il peut être nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme](#) et Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique) et/ou la glycémie.

Tests de grossesse : la patiente doit subir deux tests de grossesse dont les résultats sont négatifs (dosage de la β hCG urinaire ou sérique) avant l'instauration du traitement par EPURIS[®]. Le premier test de grossesse doit être effectué lors de l'évaluation initiale, quand le médecin détermine que la patiente est admissible au traitement par EPURIS[®]. Le second test de grossesse, ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL, doit être négatif et être effectué dans un laboratoire autorisé dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente doit attendre le deuxième ou le troisième jour de son prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre EPURIS[®]. **Le test de grossesse doit être répété tous les mois** durant le traitement par EPURIS[®] et un mois après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés.

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

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

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

que la situation clinique exige une surveillance plus fréquente).

- Glycémie : Une mesure de la glycémie doit être effectuée périodiquement chez tous les patients, et en particulier dans les cas connus ou soupçonnés de diabète.

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

Appareil locomoteur

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

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

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

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

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

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

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

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

Après la commercialisation de ces produits, on a signalé des cas graves de rhabdomyolyse, menant souvent à

l'hospitalisation, en particulier chez les patients pratiquant des activités physiques vigoureuses. Les patients devraient s'abstenir de pratiquer des activités physiques intenses pendant un

traitement par isotrétinoïne (voir [8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation : Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif](#)).

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

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

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

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

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

Système nerveux

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Fonction visuelle

Des opacités cornéennes sont survenues chez des patients recevant de l'isotrétinoïne pour leur acné et plus souvent dans les cas où des doses élevées ont été utilisées chez des patients présentant des troubles de la kératinisation. Il y a habituellement disparition de la sécheresse oculaire, des opacités cornéennes, de la baisse de la vision nocturne, de la kératite, de la blépharite et de la conjonctivite après l'arrêt du traitement par EPURIS®. Vu le risque de kératite, il faut surveiller les patients présentant une sécheresse oculaire. Tous les patients qui ont des troubles visuels doivent cesser de prendre EPURIS® et subir un examen ophtalmologique. Environ 3 % des patients ont présenté une perte d'acuité visuelle qui n'a pas été entièrement récupérée à la fin de l'étude (voir [8.2 RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#) et [8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation : Affections oculaires](#)). La sécheresse oculaire peut être soulagée par l'application d'un lubrifiant oculaire en pommade ou de larmes artificielles. Il pourrait se produire une intolérance aux lentilles cornéennes qui risque d'obliger le patient à porter des lunettes pendant le traitement.

La vision nocturne a été réduite chez un certain nombre de patients prenant de l'isotrétinoïne; dans de rares cas, elle a persisté après le traitement (voir [8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#) et [8.5 Réactions indésirables observées après commercialisation : Affections oculaires](#)). Comme cet effet est survenu de façon soudaine dans certains cas, on doit avertir les patients de la survenue possible de ce problème et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou opèrent un véhicule la nuit. Les patients qui présentent une déficience visuelle doivent cesser de prendre EPURIS® et subir un examen ophtalmologique. Il faut surveiller de près tout problème visuel.

Facultés mentales

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Signes de dépression](#) ci-dessus et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Un questionnaire sur la santé mentale est offert aux médecins pour les aider à détecter la présence de symptômes de dépression/tendances suicidaires chez leurs patients avant le traitement et pour les aider à surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques durant le traitement.

Fonction rénale

EPURIS® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les patientes et les patients doivent recevoir un exemplaire des Renseignements sur le médicament pour le patient.

- **Contraception**

Femmes :

Une contraception efficace est obligatoire pendant au moins un mois avant l'instauration du

traitement par EPURIS[®], pendant la durée du traitement, et pendant un mois après la fin du traitement. Il est recommandé d'utiliser simultanément deux formes de contraception fiables, dont une forme de contraception primaire, à moins que la femme ait subi une hystérectomie. Les méthodes contraceptives efficaces comprennent la ligature des trompes, la vasectomie du partenaire, les dispositifs intra-utérins, les contraceptifs oraux et les contraceptifs hormonaux topiques, injectables ou intravaginaux. Les méthodes contraceptives de barrière comprennent les diaphragmes, les condoms en latex et les capes cervicales, lesquelles doivent toutes être utilisées avec un spermicide. Aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent, **c'est pourquoi il est très important que les femmes fertiles utilisent simultanément deux méthodes contraceptives efficaces** (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Les renseignements concernant le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)) sont également fournis directement aux patientes dans l'emballage d'EPURIS[®] facilitant l'observance. Dans ces renseignements, on demande aux patientes fertiles qui n'ont pas reçu de conseils sur le programme PEER^{MC} d'EPURIS[®] de communiquer avec leur médecin.

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

- **Fertilité**

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

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

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

Les patientes et les patients doivent recevoir un exemplaire des Renseignements sur le médicament pour le patient.

- **Risque tératogène**

Toxicité embryo-fœtale

EPURIS[®] est contre-indiqué durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Selon les données chez l'humain, le risque d'anomalies fœtales est extrêmement élevé quand EPURIS[®] est administré à une patiente enceinte (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Conditions d'utilisation et 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Patients de sexe masculin

On ne connaît pas la dose seuil d'exposition à l'isotrétinoïne provoquant des malformations congénitales. Comme on ne sait pas dans quelle mesure l'isotrétinoïne peut se retrouver dans le sperme, il est recommandé aux patients de sexe masculin traités par EPURIS[®] d'utiliser le condom ou d'éviter toute activité sexuelle reproductive afin d'éviter une éventuelle transmission à une partenaire de sexe féminin.

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.

Peau

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

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

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

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

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

Il faut conseiller aux patients d'utiliser une crème ou un onguent hydratant pour la peau ainsi

qu'un baume pour les lèvres dès le début du traitement, puisque EPURIS® est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Réactions cutanées graves

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

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 l'isotrétinoïne ou durant le mois qui suit la fin du traitement. Tout fœtus exposé court le risque d'être touché. Des anomalies associées à l'emploi de l'isotrétinoïne pendant la grossesse ont été signalées. Ces anomalies comprennent :

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

Tests de grossesse : Les femmes fertiles ne doivent pas recevoir EPURIS® tant que la possibilité de grossesse n'est pas exclue. La patiente doit avoir subi deux tests de grossesse qui se sont révélés négatifs avant l'instauration du traitement par EPURIS®. Le premier test de grossesse doit avoir été effectué lors de l'évaluation initiale quand le médecin a déterminé que la patiente était admissible au traitement par EPURIS®. Le second doit être effectué dans les 11 jours précédant le début du traitement. On doit instaurer le traitement par EPURIS® le deuxième ou le troisième jour du prochain cycle menstruel normal de la patiente après ce test de grossesse négatif.

Toutes les femmes fertiles traitées par EPURIS® doivent absolument être soumises à un test de grossesse tous les mois durant le traitement et un mois après la fin du traitement. Les dates et

les résultats des tests de grossesse doivent être consignés. On peut utiliser le tableau de surveillance sanguine pour consigner ces résultats et s'en servir comme rappel pour tous les tests qui doivent être effectués, avec leur fréquence.

Ces tests :

1. servent principalement à rappeler à la patiente qu'elle doit éviter de devenir enceinte;
2. en cas de grossesse accidentelle, fournissent au médecin et à la patiente l'occasion de discuter immédiatement des risques encourus par le fœtus s'il est exposé à EPURIS® et de décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme compte tenu de l'effet tératogène possible d'EPURIS® (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie](#)).

Les grossesses survenant durant le traitement par l'isotrétinoïne et pendant le premier mois qui suit la fin du traitement comportent des risques d'anomalies fœtales et sont associées à un risque accru d'avortement spontané (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et la tératologie](#)). Il faut arrêter le traitement par EPURIS® et aviser la patiente du risque grave auquel est exposé le fœtus si elle devient enceinte pendant le traitement. Si la patiente devient enceinte durant cette période, le médecin et la patiente devront décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'isotrétinoïne est excrétée dans le lait humain. L'isotrétinoïne étant très lipophile, le passage de ce médicament dans le lait maternel est très probable. Vu le risque d'effets indésirables, les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par EPURIS® (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfant (< 12 ans) : l'innocuité à long terme d'EPURIS® chez les enfants prépubertaires (< 12 ans) n'a pas été établie. Il n'est pas recommandé d'administrer EPURIS® à des patients de moins de 12 ans.

Enfants (12 à 17 ans) : dans les études effectuées sur l'isotrétinoïne, les réactions indésirables signalées chez les enfants âgés de 12 à 17 ans étaient semblables à celles décrites chez les adultes, à l'exception de l'augmentation de l'incidence de douleur dorsale et d'arthralgie (toutes deux parfois d'intensité grave) et de myalgie chez les enfants (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

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

7.1.4 Personnes âgées

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.

Bien que l'expérience clinique décrite dans les comptes rendus ne montre pas de différence dans les réponses entre les jeunes adultes et les personnes âgées, les effets du vieillissement pourraient augmenter certains des risques associés au traitement par EPURIS®.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables du médicament

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

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

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

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant les événements psychiatriques (signes de dépression), les événements gastro-intestinaux (association avec une maladie inflammatoire de l'intestin), l'impact sur les fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques (pancréatite aiguë), le système nerveux (hypertension intracrânienne bénigne), la peau.

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées dans le cadre d'une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles visant à comparer EPURIS® avec un produit de référence administré dans des conditions avec prise d'aliments (non à jeun) chez 925 patients atteints d'acné nodulaire réfractaire grave. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation d'EPURIS® ont été une sécheresse des lèvres (45 %) et de la peau (44,2 %). Des effets indésirables liés à l'appareil locomoteur et aux tissus conjonctifs ont été signalés chez environ 37 % des patients.

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

Aucun décès n'a été signalé durant l'étude et les taux d'effets indésirables graves (EIG) étaient relativement faibles dans les deux groupes (1,1 à 1,5 %). Trois EIG ont été considérés

comme pouvant être liés à EPURIS® (fortes douleurs abdominales, fortes douleurs abdominales hautes et migraine modérée), desquels les patients se sont complètement remis.

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

8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux de réactions indésirables qui y sont observés pourraient ne pas refléter ceux observés dans la pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Le tableau 3 présente les effets indésirables courants ($\geq 1\%$) signalés dans le cadre d'une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles visant à comparer EPURIS® avec un produit de référence administré dans des conditions avec prise d'aliments (non à jeun) chez 925 patients atteints d'acné nodulaire réfractaire grave.

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

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

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

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

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

Tableau 3 : Effets indésirables (EI) signalés chez ≥ 1 % des patients du groupe recevant EPURIS® comparativement au groupe recevant le produit de référence dans l'étude de phase III à double insu

Réactions indésirables par système d'organes Terme préférentiel	EPURIS®	Produit de référence
	(N = 464)	(N = 460)
Affections oculaires		
Sécheresse oculaire	87 (18,8)	78 (17,0)
Diminution de l'acuité visuelle	23 (5,0)	25 (5,4)
Vision trouble	14 (3,0)	15 (3,3)
Prurit oculaire	9 (1,9)	17 (3,7)
Cécité nocturne	6 (1,3)	3 (0,7)
Asthénopie	5 (1,1)	4 (0,9)
Irritation de l'œil	5 (1,1)	5 (1,1)
Affections gastro-intestinales		
Lèvres sèches	209 (45,0)	210 (45,7)
Lèvres gercées	34 (7,3)	32 (7,0)
Chéilite	26 (5,6)	19 (4,1)
Nausées	14 (3,0)	10 (2,2)
Douleurs abdominales	8 (1,7)	3 (0,7)
Vomissements	7 (1,5)	4 (0,9)
Constipation	5 (1,1)	8 (1,7)
Diarrhée	5 (1,1)	7 (1,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	20 (4,3)	11 (2,4)
Pyrexie	5 (1,1)	4 (0,9)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	36 (7,8)	48 (10,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	25 (5,4)	14 (3,0)
Sinusite	10 (2,2)	11 (2,4)

Gastro-entérite virale	7 (1,5)	5 (1,1)
Grippe	6 (1,3)	11 (2,4)
Pharyngite	6 (1,3)	11 (2,4)
Pharyngite à streptocoques	6 (1,3)	4 (0,9)
Bronchite	5 (1,1)	3 (0,7)
Conjonctivite	5 (1,1)	2 (0,4)
Infection de l'oreille	5 (1,1)	1 (0,2)
Orgelet	5 (1,1)	10 (2,2)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales		
Déchirure musculaire	14 (3,0)	8 (1,7)
Excoriation	10 (2,2)	4 (0,9)
Coup de soleil	10 (2,2)	8 (1,7)
Entorse articulaire	7 (1,5)	10 (2,2)
Investigations		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	26 (5,6)	27 (5,9)
Hausse du taux sanguin des triglycérides	17 (3,7)	14 (3,0)
Baisse de la densité osseuse	17 (3,7)	7 (1,5)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	10 (2,2)	11 (2,4)
Anomalie d'un membre à la radiographie	9 (1,9)	8 (1,7)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	8 (1,7)	10 (2,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte d'appétit	5 (1,1)	7 (1,5)
Fluctuation du poids	5 (1,1)	6 (1,3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	96 (20,7)	89 (19,3)
Arthralgie	64 (13,8)	60 (13,0)
Maux musculosquelettiques	25 (5,4)	16 (3,5)
Douleurs musculosquelettiques	19 (4,1)	23 (5,0)
Douleur cervicale	14 (3,0)	22 (4,8)
Douleur aux extrémités	14 (3,0)	15 (3,3)
Myalgie	8 (1,7)	7 (1,5)
Raideur musculosquelettique	7 (1,5)	6 (1,3)
Affections du système nerveux		
Céphalées	37 (8,0)	36 (7,8)
Migraine	6 (1,3)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	14 (3,0)	9 (2,0)
Anxiété	5 (1,1)	7 (1,5)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	54 (11,6)	42 (9,1)
Épistaxis	21 (4,5)	23 (5,0)
Sécheresse nasale	12 (2,6)	8 (1,7)
Douleur oropharyngée	9 (1,9)	5 (1,1)
Congestion nasale	7 (1,5)	12 (2,6)
Toux		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Peau sèche	205 (44,2)	206 (44,8)
Dermatite	28 (6,0)	23 (5,0)
Eczéma	17 (3,7)	20 (4,3)
Éruption cutanée	17 (3,7)	14 (3,0)
Dermatite de contact	10 (2,2)	9 (2,0)
Érythème	6 (1,3)	2 (0,4)
Ongle incarné	5 (1,1)	4 (0,9)

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

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

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

8.1.1 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques – Enfants

Voir [8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#).

8.3 Réactions indésirables moins souvent signalées dans les essais cliniques

Les réactions indésirables moins souvent signalées (< 1 %) chez les patients recevant EPURIS® dans les essais cliniques sont énumérées ci-dessous.

Affections du sang et du système lymphatique : lymphadénopathie

Troubles cardiovasculaires : palpitations, tachycardie et coronaropathie.

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

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

Affections gastro-intestinales : saignement et inflammation des gencives, bouche sèche, malaise abdominal, dyspepsie, hémorroïdes, hémorragie rectale, douleur abdominale basse, gonflement des lèvres, ulcères à la bouche, douleur buccale, dent incluse, distension abdominale, sensibilité abdominale, fissures anales, selles fréquentes, reflux gastro-œsophagien pathologique, récession gingivale, hématochézie, hypoesthésie orale, hémorragie des lèvres, ulcération des lèvres, douleur œsophagienne, selles douloureuses, fissure rectale, trouble dentaire et maux de dents.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, soif, douleur thoracique, kyste, retard de cicatrisation, affection pseudogrippale, xérose, malaise, œdème, œdème gravitationnel, trouble des membranes muqueuses et enflure.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit et trouble de la thyroïde.

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

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

Affections psychiatriques : dépression, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, sautes d'humeur, trouble du sommeil, crises de panique, agitation, stress, trouble d'adaptation, labilité de l'humeur, colère, bradyphrénie, délires, humeur dépressive, désorientation, trouble dysthymique, détresse émotionnelle, hallucination auditive, baisse de la libido, insomnie au

milieu de la nuit, idées obsessionnelles, paranoïa, abus de substances et irritabilité.

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie, hématurie, dysurie, néphrolithiase et polyurie.

Affections des organes de reproduction et du sein : métrorragie, règles irrégulières, saignements vulvo-vaginaux, maux vulvo-vaginaux, aménorrhée, kyste au sein, dysménorrhée, épидидymite, dysfonction érectile, ménorragie, kyste ovarien, rupture de kyste ovarien, prurit génital, kyste testiculaire, écoulement vaginal et kyste vulvaire.

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

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

8.4 Anomalies des épreuves de laboratoire :

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

8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : difficulté à percevoir certaines fréquences.

Affections oculaires : troubles visuels.

Affections gastro-intestinales : pancréatite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). Maladie inflammatoire intestinale, colite, œsophagite/ulcération œsophagienne et autres symptômes gastro-intestinaux non précisés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Affections gastro-intestinales).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique.

Affections du système immunitaire : réponses allergiques.

Investigations : hausse de la glycémie à jeun et présence de globules rouges dans les urines.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : nouveaux cas de diabète (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme](#)), hypertriglycémie.

Affections du système nerveux : convulsions et hypertension intracrânienne bénigne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : mises en garde et précautions importantes : Système nerveux).

Affections psychiatriques : instabilité émotionnelle, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide, agression et comportements violents.

Affections du rein et des voies urinaires : symptômes urogénitaux non précisés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : poussée d'acné, perte de cheveux, hypopigmentation, transpiration et urticaire.

Affections vasculaires : maladie thrombotique vasculaire.

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

Affections oculaires : cataractes, trouble de la perception des couleurs, névrite optique, œdème papillaire en tant que signe d'hypertension intracrânienne bénigne et déficience de perception des couleurs. Des opacités cornéennes ont été signalées chez des patients atteints d'acné nodulaire ou inflammatoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ; Fonction visuelle](#)). On a signalé des cas de réduction de l'acuité visuelle nocturne qui ont persisté dans de rares cas après l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction visuelle](#)).

Affections gastro-intestinales : iléite, chéilite et autres symptômes gastro-intestinaux non précisés. Les patients traités par l'isotrétinoïne, en particulier ceux qui présentent des taux élevés de triglycérides, courent un risque de pancréatite. De cas rares de pancréatite mortelle ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Affections hépatobiliaires : Plusieurs cas d'hépatite clinique ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Affections du système immunitaire : hypersensibilité généralisée.

Investigations : baisse des paramètres liés aux globules rouges, diminution des taux sériques des lipoprotéines de haute densité (HDL), hyperuricémie, hausse des taux de sédimentation,

présence de globules blancs dans les urines et protéinurie.

Une hausse des taux sériques des enzymes hépatiques peut se manifester, surtout aux posologies élevées. En général, les hausses observées se sont maintenues à l'intérieur de la gamme des valeurs normales et sont parfois revenues aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement; on a cependant noté chez quelques personnes des augmentations significatives qui ont nécessité une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par l'isotrétinoïne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycéridémie (habituellement reliée à la dose administrée).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : calcification des tendons et des ligaments, soudure épiphysaire prématurée, hyperostose squelettique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur, Hyperostose](#)) et d'autres types d'anomalies osseuses. Après la commercialisation de ces produits, on a signalé des cas graves de rhabdomyolyse, menant souvent à l'hospitalisation, en particulier chez les patients pratiquant des activités physiques vigoureuses.

Affections du rein et des voies urinaires : glomérulonéphrite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : altération de la voix et bronchospasme survenant parfois chez des patients ayant des antécédents d'asthme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné fulminante, desquamation, xanthome éruptif, érythème facial, dystrophie unguéale, bouffées de chaleur, fragilité de la peau, hirsutisme, hyperpigmentation, desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, réaction photoallergique, vasculite (y compris granulomatose avec polyangéite), trouble de la cicatrisation des plaies (cicatrisation retardée ou tissu de granulation exubérant avec formation de croûtes), érythème noueux et exanthème. Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalés en association avec la prise d'isotrétinoïne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions cutanées graves](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Tétracyclines (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions du médicament

Les tétracyclines (p. ex. minocycline, tétracycline), les médicaments et suppléments de type vitamine A, la phénytoïne et les corticostéroïdes systémiques (p. ex. prednisone) peuvent interagir avec l'isotrétinoïne (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous sont basés sur des rapports ou des études d'interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

Tétracyclines : on a signalé de rares cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) après l'administration d'isotrétinoïne ou de tétracyclines. Il faut donc éviter l'administration concomitante de tétracyclines lors de la prise d'isotrétinoïne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : mises en garde et précautions importantes, Système nerveux](#)).

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

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

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

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

Corticostéroïdes à action générale : On sait que les corticostéroïdes à action générale provoquent une ostéoporose. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer expressément l'interaction potentielle entre les corticostéroïdes à action générale et

l'isotrétinoïne en ce qui concerne la perte osseuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de ces produits.

9.5 Interactions médicament-aliment

Après l'administration d'une seule capsule de 40 mg d'EPURIS® avec un repas riche en calories et en gras chez des sujets en santé, la moyenne (CV exprimé en %) de l'ASCT de l'isotrétinoïne était de 6 095,2 ng•h/mL (26 %). La C_{max} de l'isotrétinoïne était de 394,3 ng/mL (39 %) et le délai médian avant l'atteinte de la concentration maximale était de 4,5 heures.

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie d'EPURIS® demeure inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

Une étude pharmacocinétique croisée à deux permutations portant sur une dose unique a été menée chez des sujets adultes en santé afin de comparer les conditions à jeun et avec prise d'aliments d'EPURIS[®] administré à une dose de 40 mg (1 capsule de 40 mg). Dans des conditions à jeun, l'ASC_{0-t} et la C_{max} moyennes étaient environ 33 % et 20 % inférieures à leurs valeurs respectives dans des conditions avec prise d'aliments riches en gras (Tableau 4). La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) observée avec la prise d'aliments était légèrement plus faible que dans les conditions à jeun. Le délai avant la concentration maximale (T_{max}) était plus élevé avec la prise d'aliments, ce qui pourrait s'expliquer par une phase d'absorption plus longue. Dans le cadre d'une étude croisée à quatre permutations et à dose unique menée chez des sujets adultes normaux en santé, une dose de 40 mg de capsules d'Accutane[®] (isotrétinoïne) (Roche, É.-U.) a été administrée dans des conditions à jeun : l'ASC_{0-t} et la C_{max} moyenne étaient environ 62 % et 64 % inférieures à celles observées dans des conditions avec prise d'aliments riches en gras.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (CV exprimé en %) d'EPURIS[®] suivant l'administration d'une dose de 40 mg, N = 14

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

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

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

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

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

Élimination :

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

La pharmacocinétique de l'isotrétinoïne a été évaluée après une dose unique ou des doses multiples chez 38 enfants (12 à 15 ans) et 19 patients adultes (≥ 18 ans) ayant reçu de l'isotrétinoïne pour traiter une acné nodulaire réfractaire grave. Dans les deux groupes d'âge, le principal métabolite était la 4-oxo-isotrétinoïne. On a aussi noté de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. Les paramètres pharmacocinétiques normalisés en fonction de la dose

d'isotrétinoïne à la suite de l'administration d'une dose unique ou de doses multiples sont résumés au Tableau 5 pour les enfants. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les enfants et les adultes.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples chez des enfants âgés de 12 à 15 ans, moyenne (± ET), n = 38*

Paramètre	Isotrétinoïne (dose unique)	Isotrétinoïne (état d'équilibre)
C _{max} (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
ASC ₍₀₋₁₂₎ (ng·h/mL)	3 033,37 (1 394,17)	5 082,00 (2 184,23)
ASC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	6 003,81 (2 885,67)	–
T _{max} (h)†	6,00 (1,00 à 24,60)	4,00 (0 à 12,00)
C _{SSmin} (ng/mL)	–	352,32 (184,44)
T _{1/2} (h)	–	15,69 (5,12)
Cl/F (L/h)	–	17,96 (6,27)

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

† Médian (intervalle)

Chez les enfants (12 à 15 ans), les demi-vies d'élimination ($t_{1/2}$) moyennes ± ET de l'isotrétinoïne et de la 4-oxo-isotrétinoïne étaient de 15,7 ± 5,1 heures et de 23,1 ± 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 ÉLIMINATION

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » établis dans votre région. Rapportez toutes les capsules d'EPURIS® (isotrétinoïne) inutilisées au pharmacien.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

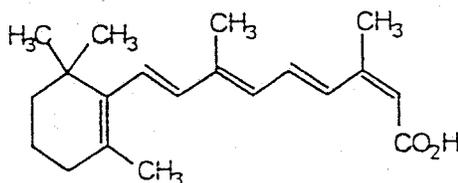
Substance pharmaceutique

Nom propre : isotrétinoïne, USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{28}O_2$
300,44

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline orange, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme (10 g/100 mL).

Point de fusion : environ 175 °C;

pKa : environ 4.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon les indications

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

Une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles a été menée dans des conditions non à jeun chez des patients atteints d'acné nodulaire réfractaire grave afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'EPURIS[®] comparativement à un produit de référence (formule actuellement commercialisée de l'isotrétinoïne). Un total de 925 patients (EPURIS[®] : 464 / produit de référence : 461), hommes et femmes âgés de 12 à 54 ans présentant au moins 10 lésions nodulaires sur le visage et/ou le tronc, ont été répartis aléatoirement dans l'étude; de ce nombre, 813 patients ont terminé l'étude. Les patients ont reçu EPURIS[®] ou le produit de référence dans un rapport de 1:1 à une dose de titrage initiale de 0,5 mg/kg/jour lors des 4 premières semaines, suivie d'une dose de 1 mg/kg/jour durant les 16 semaines suivantes. La population en intention de traiter (ITT) était définie comme l'ensemble de tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu le médicament de l'étude. La population traitée selon le protocole (PP) était définie comme l'ensemble des patients de la population en ITT ayant terminé l'étude sans avoir présenté de déviation majeure au protocole.

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

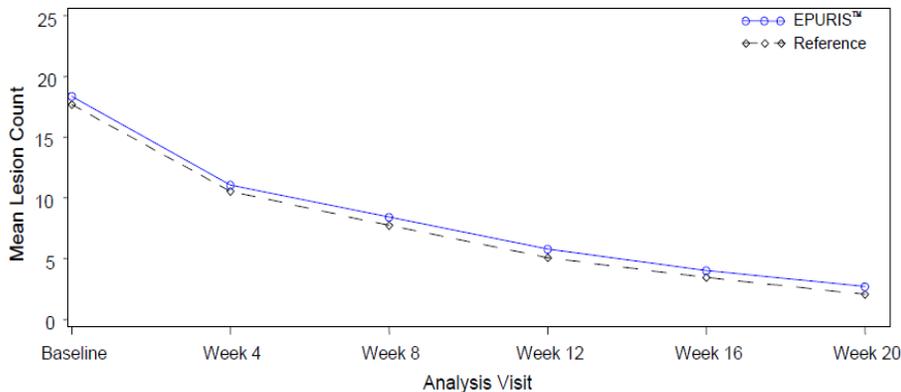
Les résultats des principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit la variation du nombre de lésions nodulaires entre le début de l'étude et la semaine 20 et la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 90 % du nombre total de lésions nodulaires par rapport au début de l'étude, figurent ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats quant à l'efficacité durant l'étude clinique de phase III (ISOCT.08.01) : nombre total de lésions nodulaires (visage et tronc)

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

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

Figure 1 : Nombre total de lésions nodulaires (visage et tronc) par visite [population en ITT (RADO)]



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

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

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë :

Tableau 7 : Études sur la toxicité aiguë

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

(Signes et symptômes : sédation et dépression respiratoire)

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

Études sur la toxicité chronique :

Étude toxicologique de 55 semaines par voie orale chez le chien

Au cours d'une étude toxicologique de 55 semaines menée chez des beagles (9/sexe/groupe), on a mélangé de l'isotrétinoïne aux aliments des chiens de façon à leur administrer des doses de 3, 20 ou 120 mg/kg/jour. Une intoxication grave s'est manifestée chez le groupe recevant

la dose élevée et l'administration du médicament a été interrompue à la fin de la 4^e semaine. Le traitement a cependant été repris chez les animaux de ce groupe à la fin de la 12^e semaine, mais à une posologie plus faible, soit 60 mg/kg/jour. Sept semaines plus tard, on a dû de nouveau interrompre l'administration pendant 6 semaines, pour la reprendre ensuite de façon ininterrompue jusqu'à la 30^e semaine. À partir de ce moment, l'expérience s'est poursuivie chez ce groupe par une alternance cyclique de 2 semaines sans traitement et de 6 semaines de traitement à raison de 60 mg/kg/jour.

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

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

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

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

Étude toxicologique de 2 ans par voie orale chez le rat

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

Tous les effets secondaires d'hypervitaminose A observés ont disparu spontanément

lorsqu'on a cessé d'administrer l'isotrétinoïne. Même les animaux de laboratoire dans un mauvais état général se sont généralement rétablis en 1 à 2 semaines.

32 mg/kg/jour

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

8 mg/kg/jour

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

2 mg/kg/jour

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

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

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

Carcinogénicité :

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

Génotoxicité :

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

Études sur la reproduction et la tératologie :

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

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

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

Humain	0,4-1 mg/kg
--------	-------------

Fertilité et performance reproductive générale chez le rat

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

Tératologie chez le rat

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

Tératologie chez le lapin

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

Développement périnatal et postnatal chez le rat

Des rats ont reçu oralement de l'isotrétinoïne à raison de 5, 15 ou 32 mg/kg/jour du 14^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. Chez tous les groupes traités, et particulièrement chez les rats ayant reçu la dose élevée, on a observé une hausse du taux de mortalité des petits, jugée consécutive à la diminution de l'apport alimentaire chez la mère. Le développement pondéral des 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrEPURIS[®]

Capsules d'isotrétinoïne

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **EPURIS[®]** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**EPURIS[®]**.

Mises en garde et précautions importantes

Formulaire de consentement éclairé :

- Vous devez signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer à prendre EPURIS[®]. Votre médecin vous expliquera les risques de malformations congénitales et de troubles mentaux associés à EPURIS[®]. Il vous fournira ensuite le formulaire et vous demandera de le signer.

Prévention de la grossesse :

- EPURIS[®] peut causer des malformations congénitales (nouveau-nés difformes). Il peut également provoquer une fausse couche, une naissance prématurée ou la mort du bébé. Vous ne devez pas prendre EPURIS[®] si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir. Vous devez éviter toute grossesse pendant que vous prenez EPURIS[®]. Votre médecin ne vous prescrira EPURIS[®] que si vous répondez à toutes les conditions d'utilisation. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez la section « Autres mises en garde à connaître, *Prévention de la grossesse chez les femmes* » ci-dessous.

Problèmes de santé mentale, y compris la dépression et le suicide :

- Certains patients traités par l'isotrétinoïne sont devenus dépressifs. Certains ont tenté de se suicider ou se sont suicidés. Avant de prendre EPURIS[®], votre médecin évaluera si vous avez des problèmes de santé mentale, notamment de dépression. Informez votre médecin si vous êtes dépressif, si vous l'avez déjà été ou si un membre de votre famille est dépressif. Arrêtez de prendre EPURIS[®] et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez des symptômes de dépression. Ils consistent notamment en un sentiment de tristesse, des crises de larmes, une perte d'intérêt pour ses activités habituelles, des modifications dans ses habitudes de sommeil, une perte d'appétit ou une fatigue inhabituelle, des difficultés à se concentrer, un éloignement de sa famille et ses amis, des pensées suicidaires (idées suicidaires).

Problèmes cérébraux (hypertension intracrânienne bénigne) :

- EPURIS[®] peut causer un trouble cérébral grave appelé hypertension intracrânienne bénigne. Il s'agit d'une augmentation de la pression dans le cerveau. Arrêtez de prendre EPURIS[®] et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez des symptômes d'hypertension intracrânienne bénigne. Il peut s'agir de maux de tête, d'une vision trouble, de vertiges, de nausées, de vomissements, de crises d'épilepsie (convulsions) et d'accident vasculaires cérébraux (AVC). Les symptômes de l'AVC comprennent un engourdissement ou une faiblesse soudaine d'un bras, d'une jambe ou du visage, une difficulté à marcher ou une perte d'équilibre.

Pour quoi EPURIS[®] est-il utilisé?

EPURIS® est utilisé pour traiter les patients présentant les types d'acné grave suivants :

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

EPURIS® peut entraîner des effets secondaires graves. Il n'est utilisé que chez les patients dont l'acné ne peut être éliminée par d'autres médicaments.

EPURIS® vous sera prescrit par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de patients avec des médicaments semblables à EPURIS®. Il vous parlera des effets secondaires graves possibles d'EPURIS®, notamment les malformations congénitales et les problèmes de santé mentale. Votre médecin évaluera également votre santé mentale; il déterminera par exemple si vous avez déjà présenté une maladie mentale dans le passé. Vous recevrez un formulaire de consentement éclairé que vous devrez signer avant de prendre EPURIS®.

On ne sait pas si EPURIS® est sans danger et efficace chez les patients de moins de 12 ans.

Comment EPURIS® agit-il?

EPURIS® appartient à un groupe de médicaments appelés rétinoïdes (dérivés de la vitamine A). On ne connaît pas le mode d'action d'EPURIS®. On pense qu'il traite l'acné en réduisant la production de sébum dans la peau.

Durant les premières semaines de traitement, il se peut que votre acné semble s'aggraver. Il peut s'écouler un mois ou deux avant que vous ne constatiez une amélioration.

Quels sont les ingrédients dans EPURIS®?

Ingrédients médicinaux : isotrétinoïne

Ingrédients non médicinaux : gallate de propyle, mono-oléate de sorbitane, huile de soja et macroglycérides stéariques

Les enveloppes des capsules de gélatine contiennent les ingrédients suivants :

- 10 mg – oxyde de fer (jaune) et dioxyde de titane;
- 20 mg – oxyde de fer (rouge) et dioxyde de titane;
- 30 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane;
- 40 mg – oxyde de fer (jaune, rouge et noir) et dioxyde de titane.

EPURIS® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas EPURIS® si :

- vous êtes enceinte ou vous envisagez de le devenir;
- vous devenez enceinte pendant que vous prenez EPURIS®. Vous devez arrêter de prendre EPURIS®

immédiatement si vous devenez enceinte (voir **Mises en garde et précautions importantes**);

- vous allaitez;
- vous avez un taux élevé de vitamine A dans l'organisme, ce qui peut se produire si vous prenez des suppléments contenant de la vitamine A;
- vous prenez un médicament à base de tétracycline, un antibiotique utilisé pour traiter les infections;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez un taux élevé de lipides (gras) dans le sang;
- vous êtes allergique à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants d'EPURIS®.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EPURIS®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'une maladie mentale, notamment de dépression, de troubles de l'humeur, de perte de contact avec la réalité ou d'agressivité (voir [Mises en garde et précautions importantes](#));
- vous ou un membre de votre famille êtes atteint de diabète;
- vous êtes obèse;
- vous consommez régulièrement de l'alcool;
- vous avez les yeux secs;
- vous avez des problèmes osseux, notamment une maladie appelée ostéoporose ou ostéomalacie;
- vous prenez des médicaments appelés corticostéroïdes, utilisés pour traiter diverses affections;
- vous prenez des médicaments antiépileptiques utilisés pour traiter les crises d'épilepsie;
- vous présentez un trouble du comportement alimentaire appelé anorexie, qui se traduit par un faible poids corporel;
- vous pratiquez ou prévoyez de pratiquer des sports à fort impact ou des activités physiques vigoureuses;
- vous envisagez de donner du sang. Vous ne devez pas donner de sang pendant que vous prenez EPURIS® et pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement;
- vous prenez des suppléments qui contiennent de la vitamine A. Vous ne devez pas utiliser ces suppléments pendant que vous prenez EPURIS®.

Autres mises en garde à connaître :

Prévention de la grossesse chez les femmes :

- Vous ne devez pas prendre EPURIS[®] si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir.
- EPURIS[®] peut causer une fausse couche et des malformations congénitales. Il existe un risque extrêmement élevé de malformation du bébé si vous prenez de l'isotrétinoïne pendant la grossesse. Ce risque existe même si vous prenez EPURIS[®] pendant une courte période.
- Votre médecin ne vous prescrira EPURIS[®] que si vous répondez à toutes les conditions de prévention de la grossesse.
- Vous ne devez pas devenir enceinte :
 - pendant au moins un mois avant de commencer à prendre EPURIS[®];
 - pendant que vous prenez EPURIS[®]; et
 - pendant au moins un mois après avoir arrêté de prendre EPURIS[®].
- Vous devez discuter avec votre médecin d'une méthode contraceptive efficace avant de prendre EPURIS[®]. Vous devez utiliser deux méthodes contraceptives efficaces en même temps. Au moins l'une d'entre elles doit être une méthode primaire de contrôle des naissances, comme la pilule contraceptive, l'injection et le dispositif intra-utérin. Les formes secondaires comprennent le condom et le diaphragme.
- Avant de commencer à prendre EPURIS[®], vous devez effectuer deux tests de grossesse dans un laboratoire autorisé. Les deux tests doivent montrer que vous n'êtes pas enceinte. Le premier test sera effectué une fois que votre médecin aura décidé que le traitement par EPURIS[®] peut vous convenir. Le deuxième test devra être effectué dans les 11 jours suivant le début du traitement par EPURIS[®].
- Vous devez attendre le deuxième ou le troisième jour de votre prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre EPURIS[®].
- Vous devrez effectuer un test de grossesse tous les mois pendant que vous prenez EPURIS[®]. Vous recevrez une ordonnance de 30 jours si ce test montre que vous n'êtes pas enceinte. Vous devrez effectuer un test supplémentaire un mois après avoir arrêté de prendre EPURIS[®].
- Cessez de prendre EPURIS[®] et communiquez immédiatement avec votre médecin si :
 - vous devenez enceinte pendant que vous prenez EPURIS[®].
 - vous devenez enceinte durant le premier mois qui suit la fin de votre traitement;
 - vos règles se font attendre;
 - vous avez une relation sexuelle sans avoir utilisé des mesures contraceptives efficaces.

Discutez avec votre médecin du risque de malformations congénitales chez votre bébé et de votre souhait de poursuivre votre grossesse.

Avant de prendre EPURIS[®], votre médecin vous conseillera quant à l'utilisation du programme PEER^{MC} d'EPURIS[®], qui comprend :

- des renseignements sur les risques d'EPURIS[®];
- un dessin illustrant un bébé difforme;

- une liste des critères à respecter avant de prendre EPURIS®;
- des renseignements détaillés sur les méthodes contraceptives;
- un schéma décrivant les étapes du programme PEER^{MC} d'EPURIS®;
- des fiches mensuelles de rappel pour la prévention de la grossesse;
- un formulaire de consentement éclairé fourni par votre médecin à lire et à signer.

Vous pouvez également recevoir une consultation confidentielle en matière de contraception. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec Cipher Pharmaceuticals Inc. au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).

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

Patients de sexe masculin :

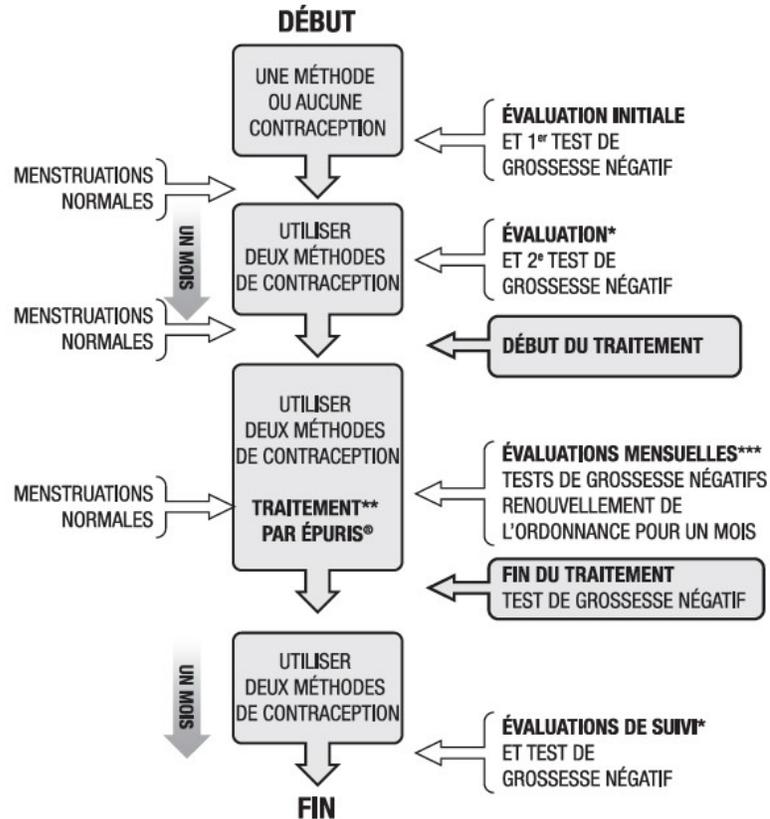
EPURIS® peut se retrouver dans le sperme. Les patients de sexe masculin traités par EPURIS® doivent utiliser le condom ou éviter toute activité sexuelle pour éviter de transmettre EPURIS® à une partenaire de sexe féminin.

Tests et vérifications :

Restez sous les soins de votre médecin pendant que vous prenez EPURIS®. Vous devez consulter votre médecin régulièrement. Pour la plupart des patients, cela signifie qu'ils doivent consulter leur médecin tous les mois. Pour les femmes, un test de grossesse est nécessaire tous les mois ainsi qu'un mois après l'arrêt du traitement.

Votre médecin effectuera les tests suivants avant le début du traitement par EPURIS®, après un mois et ensuite, selon la décision de votre médecin :

- vérification du taux de lipides (gras) dans le sang, dont le taux de triglycérides;
- vérification de la fonction hépatique (foie);
- vérification de la fonction rénale (rein);
- vérification du taux de sucre dans le sang (glycémie).



* Pour s'assurer que vous utilisez deux méthodes contraceptives fiables en même temps.

** Le durée du traitement est généralement de 3 à 4 mois.

*** Pour s'assurer que vous utilisez deux méthodes contraceptives fiables en même temps et pour détecter tout effet secondaire que vous pourriez ressentir à la suite du traitement

Yeux :

EPURIS® peut altérer votre vision et nuire à votre capacité à conduire la nuit. Faites preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule la nuit. EPURIS® peut assécher vos yeux. Vous pouvez utiliser un onguent ophtalmique lubrifiant ou des larmes artificielles pour y remédier. Discutez avec votre médecin de la façon de corriger la sécheresse oculaire. Il se peut que vous deviez porter des lunettes pendant le traitement plutôt que des lentilles de contact si vos yeux deviennent secs.

Cheveux :

EPURIS® peut provoquer la perte de cheveux. Ce problème pourrait persister après l'arrêt du traitement.

Peau :

- Votre acné pourrait s'aggraver au début du traitement par EPURIS®. Cela ne

- devrait pas durer longtemps. Parlez-en à votre médecin si cela vous préoccupe.
- Vous ne devez pas subir de traitement chimique de la peau, de dermabrasion ou de traitement au laser pendant que vous prenez EPURIS®. En effet, EPURIS® peut augmenter le risque de cicatrisation de ces procédures. Consultez votre médecin pour savoir à quel moment vous pourrez avoir recours à des interventions esthétiques.
 - Évitez d'utiliser des lampes à ultraviolets (UV) artificielles, comme celles utilisées dans les appareils de bronzage, et protégez-vous de la lumière excessive du soleil. EPURIS® peut rendre votre peau plus sensible aux rayons UV. Au besoin, utilisez un écran solaire avec un facteur de protection FPS élevé, soit d'au moins 15.
 - Évitez d'utiliser des produits anti-acné exfoliants, puisqu'ils pourraient irriter votre peau.
 - Vous devriez utiliser une crème hydratante pour la peau et un baume pour les lèvres pendant que vous prenez EPURIS®. En effet, EPURIS® peut assécher la peau et les lèvres.

Réactions cutanées graves :

EPURIS® peut provoquer des réactions cutanées graves, comme l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Ces problèmes de santé peuvent entraîner une hospitalisation, une invalidité ou la mort. Vous devez cesser de prendre EPURIS® et consulter un médecin sans délai si vous présentez des symptômes de réaction cutanée grave, notamment une éruption cutanée grave de couleur rouge ou pourpre, surtout si elle est associée à de la fièvre ou à un malaise, des yeux rouges ou enflammés, des ampoules, de la peau qui pèle, des lésions et plaies multiples (en particulier au niveau de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux), ainsi que d'un gonflement du visage et de la langue.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec EPURIS® :

- les pilules contraceptives à faible dose. Les pilules contraceptives à faible dose qui ne contiennent que de la progestérone (minipilules) pourraient ne pas être efficaces pendant que vous prenez EPURIS®;
- les antibiotiques (comme les tétracyclines; par exemple, minocycline, tétracycline) utilisés pour traiter les infections;
- les corticostéroïdes (comme l'hydrocortisone, la prednisone, etc.) utilisés pour traiter les problèmes inflammatoires;
- la phénytoïne, utilisée pour traiter les crises d'épilepsie;
- les suppléments de vitamines contenant de la vitamine A;

- le millepertuis, utilisé pour traiter la dépression.

Comment prendre EPURIS® :

- Prenez toujours EPURIS® en suivant exactement les instructions de votre médecin.
- Le médicament vous sera prescrit par un médecin qui sait comment utiliser des produits comme EPURIS® en toute sécurité. Il discutera avec vous des risques associés à EPURIS®.
- Vous devez signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer à prendre EPURIS®.
- Avalez les capsules entières en buvant un grand verre de liquide.
- Évitez de mâcher et d'ouvrir les capsules.
- Vous pouvez prendre EPURIS® avec ou sans nourriture.
- Consultez votre médecin si vous n'êtes pas certain de savoir comment prendre EPURIS®.
- Vous devez rester sous les soins de votre médecin pendant que vous prenez EPURIS®.
- Évitez de remplacer EPURIS® par d'autres produits à base d'isotrétinoïne, car EPURIS® est différent des autres produits.

Dose habituelle :

La dose que vous recevrez sera spécifique à vous. Elle dépendra de votre poids et d'autres facteurs. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient. Il vous indiquera à quel moment prendre EPURIS® et pendant combien de temps. La plupart des patients prennent EPURIS® pendant 12 à 16 semaines. Votre médecin peut modifier votre dose en cours de traitement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'EPURIS®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'EPURIS®, prenez-la plus tard le même jour. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EPURIS®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez EPURIS®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Exemples d'effets secondaires :

- sécheresse de la peau, des lèvres, de la bouche et de la muqueuse nasale;
- éruption cutanée sur le visage ou le corps, peau qui pèle, démangeaisons, desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds;
- sensibilité accrue au soleil, coups de soleil;
- inflammation des lèvres;
- léger saignement de nez;
- saignement et inflammation des gencives;
- peau facilement blessée;
- fatigue
- rougeur, sécheresse ou irritation des yeux;
- infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- incapacité à produire et à maintenir une érection.

Vous pouvez ressentir les effets secondaires suivants pendant le traitement par EPURIS® et même après l'arrêt du traitement : incapacité à produire ou à maintenir une érection pendant les relations sexuelles, sécheresse du vagin ou de la vulve, baisse de l'appétit sexuel, difficulté à atteindre l'orgasme et perte de sensibilité ou picotements au niveau de la région génitale.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Problèmes de santé mentale tels que la dépression ou la psychose (trouble mental grave) : changements de l'humeur tels que dépression, tristesse ou crises de larmes, perte d'intérêt pour les activités habituelles, changements dans les habitudes de sommeil, irritabilité ou agressivité plus marquées qu'à l'habitude (par exemple, accès de colère, pensées violentes), perte d'appétit, fatigue inhabituelle, difficultés de concentration, retrait de la famille et des amis, pensées suicidaires.</p>			√
<p>Problèmes hépatiques (foie) : nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation de malaise général, fièvre, démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux, selles claires, urines foncées.</p>			√
<p>Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, souvent accompagnée de nausées et de vomissements.</p>			√
<p>Problèmes intestinaux : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée (généralement accompagnée de sang et de mucus), perte de poids, saignements au niveau du rectum.</p>			√
<p>Problèmes osseux et musculaires : douleurs aux os ou aux articulations, douleurs aux dos ou difficultés à se déplacer, douleurs musculaires, en particulier après un exercice intensif, urine foncée, brune, rouge ou ayant la couleur du thé, faiblesse musculaire avec ou sans douleur pouvant être le signe d'une grave lésion musculaire, fracture d'un os.</p>			√
<p>Réactions allergiques : urticaire, gonflement du visage ou de la bouche, difficultés à respirer, fièvre, éruption cutanée, plaques rouges, ecchymoses. Chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave, consistant notamment en une</p>			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
conjonctivite (rougeur ou inflammation des yeux, comme un « œil rose »), une éruption cutanée accompagnée de fièvre, d'ampoules sur les jambes, les bras ou le visage et/ou des plaies dans la bouche, la gorge, le nez, les yeux ou la peau qui commence à peler.			
Hypertension intracrânienne bénigne (augmentation de la pression dans le cerveau) : maux de tête, vision trouble, vertiges, nausées, vomissements, crises d'épilepsie (convulsions) et accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les symptômes de l'AVC comprennent un engourdissement ou une faiblesse soudaine d'un bras, d'une jambe ou du visage, une difficulté à marcher ou une perte d'équilibre.			√
Problèmes d'audition et de la vue : changements de l'audition ou bourdonnements dans les oreilles, modifications de la vue, en particulier la nuit alors qu'une diminution de la vision nocturne peut survenir soudainement chez certains patients (soyez prudents lorsque vous conduisez la nuit), sensations persistantes de sécheresse oculaire. De plus, une perte de la netteté de la vision (acuité) peut survenir			√
Problèmes cardiaques : douleurs thoraciques, palpitations, accident vasculaire cérébral, gonflement des jambes, crises convulsives (convulsions), troubles de l'élocution, problèmes de mouvement ou tout autre problème inhabituel grave, maladie thrombotique vasculaire (formation d'un caillot sanguin dans les vaisseaux sanguins pouvant survenir à la fois dans les artères et veines) : douleur dans une jambe (habituellement le mollet ou l'intérieur de la cuisse), gonflement de la jambe ou du bras, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, changement soudain de votre état mental.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes de grossesse pendant ou après le traitement : malformations congénitales, fausse couche, naissance prématurée ou décès du bébé.			√
Problèmes de glycémie (sucre dans le sang) : évanouissement, soif intense, urine abondante, sensation de faiblesse.			√
Réactions cutanées graves telles que l'érythème polymorphe (EM), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) : éruption cutanée grave de couleur rouge ou pourpre, fièvre ou sensation de malaise, yeux rouges ou enflammés, gonflement du visage et de la langue, ampoules, peau qui pèle, lésions et plaies multiples, en particulier au niveau de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopie;
- 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.

- EPURIS® doit être conservé à une température comprise entre 20 et 25 °C, dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière.
- Rapportez toutes les capsules d'EPURIS® inutilisées au pharmacien.

Pour en savoir davantage au sujet d'EPURIS® :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant à l'adresse www.epuris.ca, ou peut être obtenu en communiquant par téléphone avec Cipher Pharmaceuticals Inc., au 1-855-437-8747 (1-855-4EPURIS).

Le présent feuillet a été préparé par Cipher Pharmaceuticals Inc

Dernière révision : 20 septembre 2024